

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 615**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/96** (2006.01)  
**C07D 241/04** (2006.01)  
**C07D 241/08** (2006.01)  
**C07D 295/26** (2006.01)  
**A01N 43/62** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61P 11/02** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010 E 10714822 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2421830**

54 Título: **Antagonistas de CCR3 arilsulfonamidas 2,5-disustituidas**

30 Prioridad:

**22.04.2009 US 171626 P**

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

**09.07.2014**

73 Titular/es:

**AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**10835 Road to the Cure, Suite 250**  
**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**LY, TAI WEI y**  
**POTTER, GARRETT THOMAS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 474 615 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

Antagonistas de CCR3 arilsulfonamidas 2,5-disustituidas

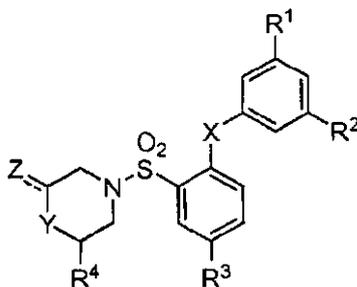
Se proporcionan en la presente memoria arilsulfonamidas 2,5-disustituidas que son útiles para modular la actividad de CCR3, y composiciones farmacéuticas de las mismas. También se proporcionan en la presente memoria los compuestos y composiciones para usar para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediada por CCR3.

El receptor de quimioquinas CC 3 (CCR3) es un receptor acoplado a proteína G caracterizado por 7 dominios transmembranales, que se une a una variedad de quimioquinas C-C, incluyendo eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). Se sabe que CCR3 es un receptor de quimioquinas principal expresado en células inflamatorias de alergia, incluyendo eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> de tipo 2 (Combadiere et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16491-16494; Post et al., *J. Immunol.* 1995, 155, 5299-5305). Los eosinófilos se han implicado en la patogénesis de una serie de enfermedades alérgicas, tales como el asma bronquial (Durham and Kay, *Clin. Allergy* 1985, 15, 411-418; Kroegel et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 93, 725-734), rinitis alérgica (Durham, *Clin. Exp. Allergy* 1998, 28 Suppl. 2, 11-16), dermatitis atópica (Leung, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 104, S99-108), y gastroenteritis eosinófila (Bischoff et al., *Am. J. Gastro.* 1999, 94, 3521-3529). Se ha demostrado que los eosinófilos activados liberan la proteína básica mayor (MBP), que bloquea los receptores muscarínicos M2 inhibidores (M2R) en los nervios, aumentando la liberación de acetilcolina, y potenciando la broncoconstricción mediada por vía vagal (Evans et al., *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2254-2262).

Numerosos informes indican que el CCR3 tiene funciones importantes en las afecciones alérgicas. Por ejemplo, se ha descrito que tanto en pacientes con asma atópico como no atópico, hay aumentos en los niveles tanto de ARNm como de proteína de CCR3 y sus ligandos, eotaxina, eotaxina-2, RANTES, y MCP-4 (Ying et al., *J. Immunol.* 1999, 99, 6321-6329). También se ha demostrado que la eliminación del gen de CCR3 deteriora el reclutamiento de eosinófilos en un modelo agudo de asma experimental (Humbles et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 1479-1484; Ma et al., *J. Clin. Invest.* 2002, 109, 621-628; Pope et al., *J. Immunol.* 2005, 175, 5341-5350; Fulkerson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 16418-16423). Además, los estudios han demostrado que los antagonistas de CCR3, tales como anticuerpos monoclonales anti-CCR3 bloquean la unión de los ligandos de CCR3 a transfectantes de CCR3 o eosinófilos, bloqueando así la quimiotaxis de eosinófilos inducida por quimioquinas C-C, tales como eotaxina, RANTES, o MCP-3 (Heath et al., *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 178-184; Grimaldi et al., *J. Leukocyte Biol.* 1999, 65, 846-853; Justice et al., *Am. J. Physiol.* 2003, 284, L168-L178). Por lo tanto, los antagonistas de CCR3 son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como rinitis alérgica y asma alérgico. Además, los antagonistas de CCR3 también son potencialmente útiles en el bloqueo de la infección de células que expresan CCR3 por algunos microorganismos, tales como VIH, ya que se sabe que CCR3 es un correceptor de entrada para algunos microorganismos.

El documento WO 03/022277 se refiere a determinados derivados de arilsulfonamida para usar como antagonistas de CCR3.

Se proporciona en la presente memoria una arilsulfonamida 2,5-disustituida de fórmula Ia:



Ia

o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable;

en donde

X es S

Y es NR<sup>5</sup>; y Z es =O, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamilo o halógeno;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>;

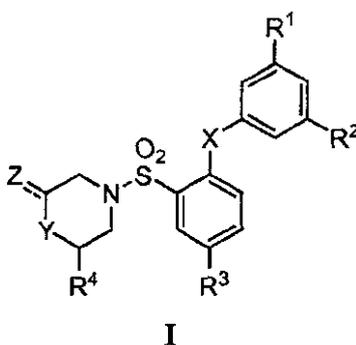
R<sup>3</sup> es CN;

R<sup>4</sup> es hidrógeno,

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 5 También se proporciona en la presente memoria una arilsulfonamida 2,5-disustituída de fórmula I:



o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable;

en donde

X es S

- 10 Y es NR<sup>5</sup>; y Z es =O o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halógeno;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es CN;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, y

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 15 También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 Además se proporciona en la presente memoria un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para modular la actividad del CCR3.

- 25 Se proporciona adicionalmente en la presente memoria un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediada por el CCR3, en un sujeto.

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente memoria, se definen a continuación una serie de términos.

- 30 En general, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente memoria son aquellos bien conocidos y usados normalmente en la técnica. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria en general tienen el significado que entiende normalmente el experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado en la presente memoria, prevalecen los de esta sección salvo que se indique otra cosa.

- 35 El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo pero no limitado a un primate, (p. ej., ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de forma intercambiable en la presente memoria en relación, por ejemplo, con un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" se entiende que incluyen aliviar o eliminar un trastorno, enfermedad o

afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la o las causas del propio trastorno, enfermedad o afección.

5 Los términos “previene”, “prevenir” y “prevención” se entiende que incluyen un método para retrasar y/o impedir el inicio de un trastorno, enfermedad o afección, y/o los síntomas que lo acompañan; impedir que un sujeto contraiga un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de contraer un trastorno, enfermedad o afección.

10 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende que incluye la cantidad de un compuesto que cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en alguna medida, uno o más síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para producir una respuesta biológica o médica de una molécula biológica (p. ej., una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está buscando un investigador, veterinario, médico o especialista clínico.

15 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “vehículo fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable”, se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

25 El término “aproximadamente” significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones típicas. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o intervalo dado.

30 Las expresiones “principio activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto que se administra solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Como se usa en la presente memoria, “principio activo” y “sustancia activa” pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

35 Los términos “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterapéutico” se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

40 El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, en donde el alquileo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. El término “alquilo” también abarca alquilo tanto lineal como ramificado, salvo que se especifique otra cosa. En algunas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C<sub>1-20</sub>), de 1 a 15 (C<sub>1-15</sub>), de 1 a 10 (C<sub>1-10</sub>), o de 1 a 6 (C<sub>1-6</sub>) átomos de carbono, o radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Como se usa en la presente memoria, los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales y C<sub>3-6</sub> ramificados se denominan también “alquilo inferior”. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isómeras), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isómeras), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isómeras) y hexilo (incluyendo todas las formas isómeras). Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

50 El término “alqueno” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de 1 a 5 dobles enlaces carbono-carbono. El alqueno puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. El término “alqueno” también abarca radicales que tienen las configuraciones “cis” y “trans”, o alternativamente las configuraciones “Z” y “E”, como apreciarán los expertos en la técnica. Como se usa en la presente memoria, el término “alqueno” abarca alqueno tanto lineal como ramificado, salvo que se especifique otra cosa. Por ejemplo, alqueno C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), de 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), de 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), o de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y

## 4-metilbutenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de 1 a 5 triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. El término "alquinilo" también abarca alquinilo tanto lineal como ramificado, salvo que se especifique otra cosa. En algunas realizaciones, el alquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 ( $C_{2-20}$ ), de 2 a 15 ( $C_{2-15}$ ), de 2 a 10 ( $C_{2-10}$ ), o de 2 a 6 ( $C_{2-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o de 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo ( $-C\equiv CH$ ) y propargilo ( $-CH_2C\equiv CH$ ). Por ejemplo, alquinilo  $C_{2-6}$  se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico, con puente y/o sin puente, que puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), o de 3 a 7 ( $C_{3-7}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo y adamantilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo hidrocarbonado aromático. En algunas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 ( $C_{6-20}$ ), de 6 a 15 ( $C_{6-15}$ ) o de 6 a 10 ( $C_{6-10}$ ) átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbonos bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En otras realizaciones, el arilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener 1 o 2 átomos de O, 1 o 2 átomos de S y/o de 1 a 4 átomos de N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea 4 o menos, y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, isobenzofurano, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalino, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo. Los ejemplos de grupo heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema anular monocíclico no aromático y/o sistema anular multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. En algunas realizaciones, el heterociclilo o grupo heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15 o de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, el heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema anular condensado o con puente, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden ser parcial o totalmente saturados o aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzoisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopirano, benzopirano, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopirano, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, carbazolilo, cromonilo, cromonilo, cinolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropirano, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditiano, furanilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromonilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolidinilo, oxazopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalino, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopiridinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y 1,3,5-tritiano. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico también puede estar opcionalmente

sustituido como se describe en la presente memoria.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, en donde R es, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en la presente memoria. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, n-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi, y 2-naftiloxi. En algunas realizaciones, el grupo alcoxi también puede estar opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, alcoxi es alquilo  $C_{1-6}$ .

El término "halógeno", "haluro" o "halogeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

La expresión "opcionalmente sustituido" se pretende que signifique que un grupo, tal como un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o alcoxi, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de, por ejemplo, (a) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Q; y (b) halogeno, ciano (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Q; o (iii) R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Q. Como se usa en la presente memoria, todos los grupos que pueden estar sustituidos están "opcionalmente sustituidos" salvo que se especifique otra cosa.

En una realización, cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) ciano, halógeno y nitro; y (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo y heterociclilo; y -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; en donde cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.

En algunas realizaciones, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico no menor de aproximadamente 50%, no menor de aproximadamente 70%, no menor de aproximadamente 80%, no menor de aproximadamente 90%, no menor de aproximadamente 91%, no menor de aproximadamente 92%, no menor de aproximadamente 93%, no menor de aproximadamente 94%, no menor de aproximadamente 95%, no menor de aproximadamente 96%, no menor de aproximadamente 97%, no menor de aproximadamente 98%, no menor de aproximadamente 99%, no menor de aproximadamente 99,5%, o no menor de aproximadamente 99,8%. En algunas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente 95% o más del enantiómero deseado y aproximadamente 5% o menos del enantiómero menos preferido, basado en el peso total del racemato en cuestión.

Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula en su o sus centros quirales. El (+) y (-) se usan para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que el compuesto ópticamente activo gira un plano de luz polarizada. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto rota el plano de luz polarizada a la izquierda o en el sentido contrario de las agujas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto rota el plano de luz polarizada a la derecha o en el sentido de las agujas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

La expresión "se encuentra de forma natural" o "natural" cuando se usa en conexión con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedantes, y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y no están manipulados por el hombre. De forma similar, "no se encuentra de forma natural" o "no natural" se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido estructuralmente modificado o sintetizado por el hombre.

El término "CCR3" se refiere al receptor de quimioquina CC 3 o una variante del mismo, que es capaz de mediar una respuesta celular para una variedad de quimioquinas, incluyendo, pero no limitado a eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). Las variantes de CCR3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un CCR3 natural, es decir, proteínas que tienen una o más eliminaciones, inserciones

o sustituciones de aminoácidos naturales o no naturales (p. ej., derivados, homólogos y fragmentos de CCR3) comparado con la secuencia de aminoácidos de un CCR3 natural. La secuencia de aminoácidos de una variante de CCR3 es al menos aproximadamente 80% idéntica, al menos aproximadamente 90% idéntica, o al menos aproximadamente 95% idéntica a un CCR3 natural.

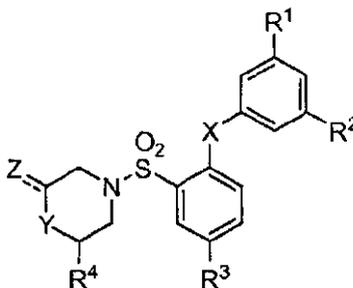
5 La expresión "antagonista de CCR3" se refiere a un compuesto que, p. ej., bloquea parcial o totalmente, disminuye, previene, inhibe o regula por disminución la actividad de CCR3. La expresión "antagonista de CCR3" también se refiere a un compuesto que se une, retrasa la activación, inactiva o desensibiliza un receptor CCR3. Un antagonista de CCR3 puede actuar interfiriendo con la interacción de un receptor de CCR3 y su ligando de quimioquina, incluyendo, pero no limitado a eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y/o RANTES (CCL5).

10 Las expresiones "un trastorno o enfermedad mediado por CCR3" y "una afección, trastorno o enfermedad mediada por CCR3" se refieren a una afección, trastorno o enfermedad caracterizado por la actividad inadecuada de CCR3, p. ej., menor o mayor que la normal. La actividad funcional de CCR3 inadecuada puede surgir como resultado de la expresión de CCR3 en células que normalmente no expresan CCR3, expresión aumentada de CCR3 o grado de activación intracelular, que conduce, por ejemplo, a trastornos o enfermedades inflamatorias o inmunitarias relacionadas; o expresión disminuida de CCR3. Una afección, trastorno o enfermedad mediada por CCR3 puede estar mediada completa o parcialmente por la actividad de CCR3 inadecuada. En particular, una afección, trastorno o enfermedad mediada por CCR3 es una en la que la modulación del receptor CCR3 produce algún efecto en la afección o trastorno subyacente, p. ej., un antagonista o agonista de CCR3 produce algo de mejora en al menos algunos de los pacientes que se tratan.

#### Compuestos

Se proporcionan en la presente memoria arilsulfonamidas 2,5-disustituídas que son útiles para modular la actividad de CCR5. También se proporcionan en la presente memoria composiciones que comprenden los compuestos, y los compuestos y composiciones para usar en métodos para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección mediado por CCR3.

En una realización, se proporciona en la presente memoria una arilsulfonamida 2,5-disustituída de fórmula la:



Ia

o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable;

en donde

30 X es S

Y es NR<sup>5</sup>; y Z es =O, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halógeno;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es CN;

35 R<sup>4</sup> es hidrógeno,

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones de fórmula Ia, Z es =O o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización de fórmula Ia, Z es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halógeno. En una realización de fórmula Ia, Z es CH<sub>3</sub>. En una realización de fórmula Ia, Z es CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. En una realización de fórmula Ia donde Z es CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>. En una realización de fórmula Ia, Z es CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En una realización de fórmula Ia, Z

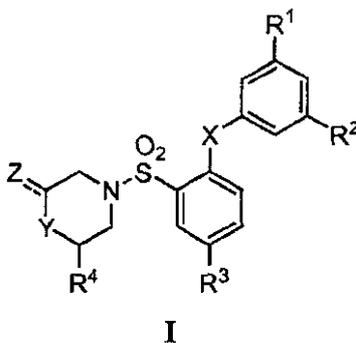
es =O. En diferentes realizaciones de fórmula Ia, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>5</sup> es metilo. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>5</sup> es isopropilo.

5 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es halógeno. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es flúor o cloro. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es cloro. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es metilo. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> es trifluorometilo.

10 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es halógeno. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es flúor o cloro. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es cloro. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es metilo. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

15 En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son diferentes. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos cloro. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos metilo. En algunas realizaciones de fórmula Ia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos trifluorometilo.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria una arilsulfonamida 2,5-disustituida de fórmula I o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable:



20 en donde

X es S

Y es NR<sup>5</sup>; y Z es =O o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halógeno;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es CN;

25 R<sup>4</sup> es hidrógeno, y

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

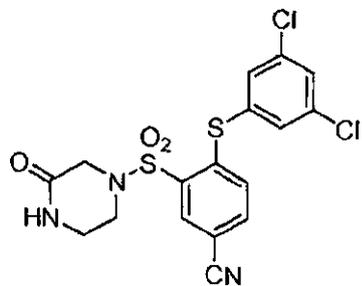
30 En algunas realizaciones de fórmula I, Z es =O o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En una realización de fórmula I, Z es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halógeno. En una realización de fórmula I, Z es -CH<sub>3</sub>. En otra realización de fórmula I, Z es =O. En diferentes realizaciones de fórmula I, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>5</sup> es metilo. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>5</sup> es isopropilo.

35 En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es halógeno. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es flúor o cloro. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es cloro. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es metilo. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> es trifluorometilo.

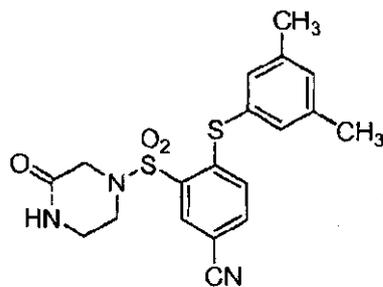
40 En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es halógeno. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es flúor o cloro. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es cloro. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es metilo. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son diferentes. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos cloro. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos metilo. En algunas realizaciones de fórmula I, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos trifluorometilo.

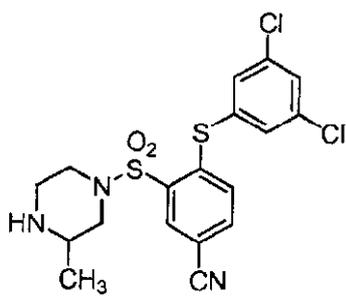
5 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



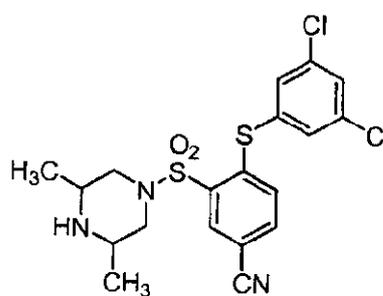
9



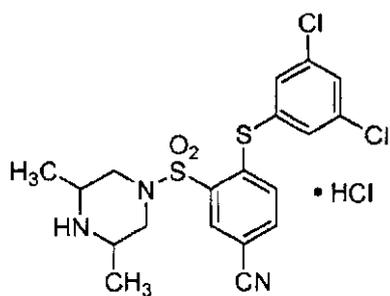
10



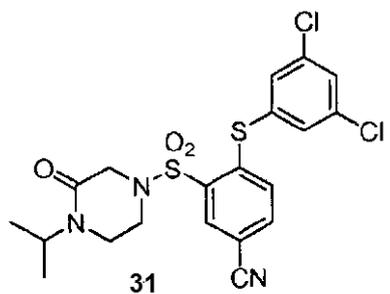
27



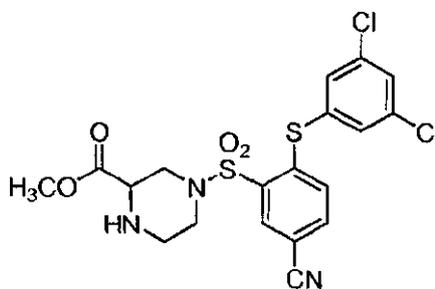
28



29



31



32

y sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos proporcionados en la presente invención se pretende que abarquen todos los posibles estereoisómeros, salvo que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado en la presente memoria contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como un isómero o como mezcla de isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son inconvertibles por una

barrera de energía baja, el compuesto puede existir como un solo tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede tener la forma de tautomería protónica en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o la llamada tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. Se sigue que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

5 Los compuestos proporcionados en la presente invención pueden ser enantioméricamente puros, tal como un solo enantiómero o un solo diastereoisómero, pueden ser mezclas de estereoisómeros, tales como una mezcla de enantiómeros, p. ej., una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereoisómeros. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que dan epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor adecuado ópticamente puro, síntesis asimétrica a partir de materiales de partida quirales, o resolución de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de la sal diastereoisómera, o derivatización en aductos diastereoisómeros seguido de separación.

10 Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden estar marcados con isótopos en uno o más sitios de las moléculas. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden deutero selectivamente en un sitio que retarda la velocidad de derivación metabólica, por ejemplo, para aumentar la semivida en la circulación in vivo.

15 Cuando el compuesto proporcionado en la presente memoria contiene un resto ácido o básico, también se puede proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable (véase, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

20 Los ácidos adecuados para usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

25 Las bases adecuadas para usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a bases inorgánicas, tales como hidróxido magnésico, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, hidróxido de cinc o hidróxido sódico; y base orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatrina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

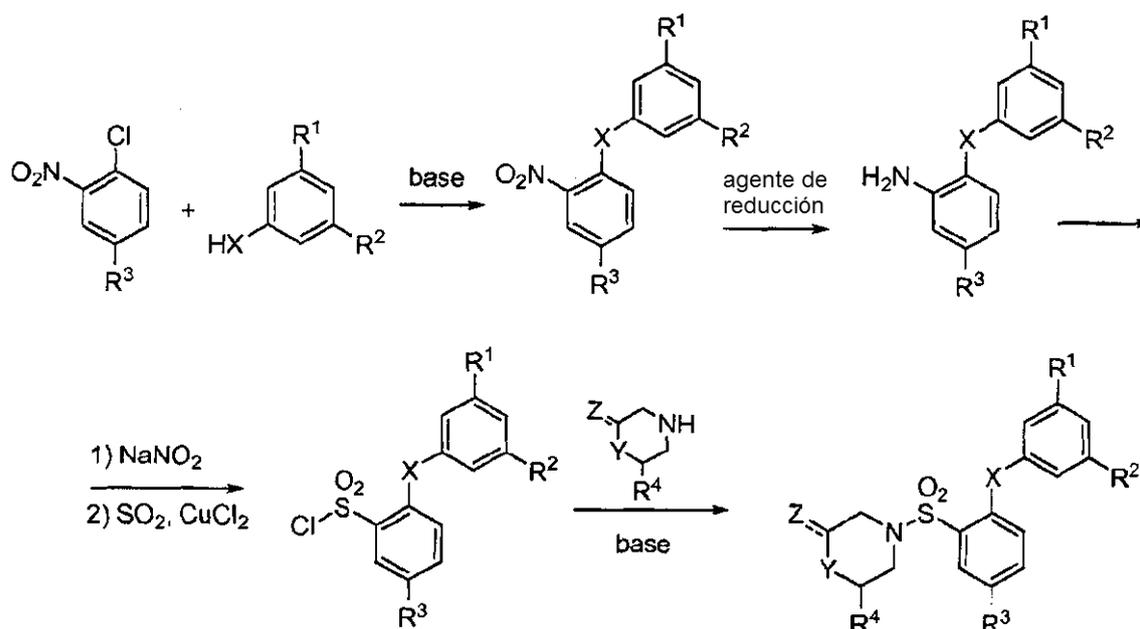
30 El compuesto proporcionado en la presente memoria también se puede proporcionar como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo de fórmula I o fórmula II y se puede convertir fácilmente en el compuesto original in vivo. Los fármacos a menudo son útiles porque, en algunos casos, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Pueden ser, por ejemplo, biodisponibles por administración oral, mientras que el compuesto original no lo es. El profármaco también puede tener una solubilidad potenciada en composiciones farmacéuticas frente al compuesto original. Un profármaco se puede convertir en el fármaco original por diferentes mecanismos, incluyendo procedimientos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase, Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizzen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671- 696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marceli Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20,1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 1983,

72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; y Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497- 507.

#### Métodos de síntesis

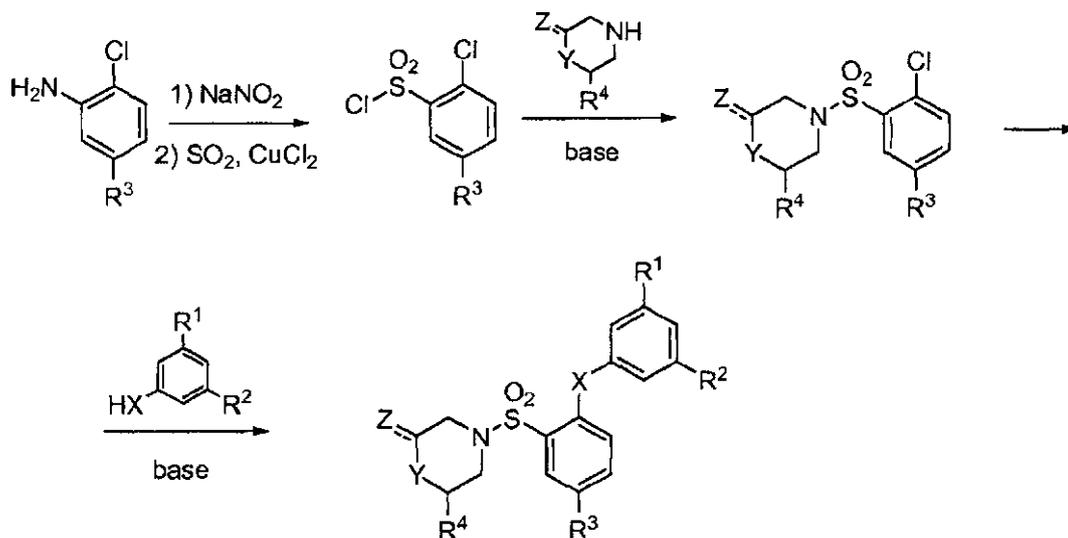
Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden preparar, aislar u obtener por cualquier método conocido para el experto en la técnica. Como un ejemplo, el compuesto de fórmula la o fórmula I se puede preparar por un esquema sintético como se ilustra en el esquema 1. En la primera etapa, un nitrobenzoceno reacciona con un benceno 1,3,5-trisustituido en presencia de base (tal como carbonato potásico o hidruro sódico) por una reacción de sustitución aromática. El producto nitroarilo se reduce con un agente de reducción (tal como  $\text{TiCl}_2$  o hidrosulfito sódico) a una anilina, que después se convierte en un cloruro de sulfonilo por una reacción de Sandmeyer. Un compuesto de fórmula la o fórmula I se forma haciendo reaccionar el cloruro de sulfonilo con un heterociclo que contiene nitrógeno adecuado, en presencia de una base, tal como trietilamina.

#### Esquema 1



Un compuesto de fórmula la o fórmula I también se puede preparar por el esquema sintético ilustrado en el esquema 2. En la primera etapa, primero se convierte una anilina en un cloruro de sulfonilo por una reacción de Sandmeyer. Posteriormente, el cloruro de sulfonilo se hace reaccionar con un heterociclo que contiene nitrógeno adecuado, en presencia de una base, tal como trietilamina, para formar la sulfonamida 2-cloro-5-sustituida, que después se hace reaccionar con un benceno 1,3,5-trisustituido adecuado por reacción de sustitución aromática en presencia de una base tal como carbonato potásico o hidruro sódico, para formar un compuesto de fórmula la o fórmula I.

Esquema 2



## Composiciones farmacéuticas

5 Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I o fórmula I' o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, como un principio activo; en combinación con un vehículo, soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

10 El compuesto proporcionado en la presente memoria se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos proporcionados en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I o fórmula I', se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada, incluyendo formas farmacéuticas de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y retención gástrica. Estas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, véase antes; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

20 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración oral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I o fórmula I', o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración parenteral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I o fórmula I', o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración tópica, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula I o fórmula I', o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en una forma farmacéutica unitaria o forma farmacéutica múltiple. Una forma farmacéutica unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un principio o principios activos, suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma farmacéutica unitaria incluyen una ampolla, jeringa, un comprimido y cápsula envasados individualmente. Una forma farmacéutica unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para administrar en formas farmacéuticas unitarias separadas. Los ejemplos de una forma farmacéutica múltiple incluyen un vial, botella de comprimidos o cápsulas, o botella de de mililitros o litros.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar una vez o múltiples veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación exacta y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y afección del paciente que se está tratando, y se puede determinar de forma empírica usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de ensayos in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Además se entiende que para cualquier individuo particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

#### A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Como se usa en la presente memoria, la administración oral incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, comprimidos bucodispersables, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, pelets, gomas de mascar medicinales, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, disoluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, rociados, elixires y jarabes. Además del o de los principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitar, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorante, agentes edulcorantes y agentes de sabor.

Los aglutinantes y granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (p. ej., STARCH 1500); gelatina; azúcares tales como sacarosas, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucilago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Algunos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en suficiente cantidad, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos prensados que permiten la disgregación en la boca por masticación. Dichos comprimidos prensados se pueden usar como comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato cálcico; celulosa microcristalina, tal como glicolato sódico de almidón, poliácridina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alginatos; y mezclas de los mismos. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía con el tipo de formulación, y lo puede discernir fácilmente el experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitar, estearato cálcico; estearato magnésico; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina, sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril-sulfato sódico; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de cinc; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL<sup>®</sup> 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co. of Boston, MA), y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co. de Boston, MA), talco exento de asbestos. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes certificados y aprobados, FD&C solubles en agua y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas colorantes, y mezclas de los mismos. Una laca colorante es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua en un óxido de un metal pesado hidratado, que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes de sabor incluyen

sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico (TWEEN® 20), monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábiga, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabén, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y éter de laurilo y polioxietileno. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar como comprimidos prensados, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos prensados múltiples, o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento de azúcar o comprimidos con recubrimiento de película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos prensados recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitar, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, lacas, laca amoniada, y acetato-ftalatos de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos prensados rodeados de un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso enmascarando sabores u olores inaceptables y protegiendo los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos prensados que están cubiertos con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero sin limitar, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000, y acetato-ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos prensados múltiples son comprimidos prensados hechos por más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos-prensados y recubiertos-secos.

Las formas farmacéuticas de comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en forma de polvo, cristalino o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente memoria, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes de sabor y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que se pueden hacer de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga seca (DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, que encierran completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son como los descritos en la presente memoria, incluyendo metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria, se pueden encapsular en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen disoluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas disoluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. n° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir, como saben los expertos en la técnica, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido, que puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y un conservante. Las disoluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable tal como un di(alquil inferior)acetal de un (alquil inferior)-aldehído, p. ej., dietilacetal del acetaldehído; y un disolvente miscible con el agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son disoluciones hidroalcohólicas, transparentes y edulcoradas. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una disolución en un polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para medirlo de forma conveniente para la administración.

5 Otras formas farmacéuticas líquidas o semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a las que contienen el o los principios activos proporcionados en la presente memoria, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter dimetílico del polietilenglicol-350, éter dimetílico del polietilenglicol-550, éter dimetílico del polietilenglicol-750, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hiroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.350.458.

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden proporcionar en forma de gránulos o polvos efervescentes o no efervescentes, para reconstituir en una forma farmacéutica líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y de sabor se pueden usar en todas las formas farmacéuticas anteriores.

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden coformular con otros principios activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

#### B. Administración parenteral

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden administrar por vía parenteral por inyección, infusión o implante, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval, intravesical y subcutánea.

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, se pueden formular en cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración parenteral, incluyendo disoluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para disoluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos para el experto en la técnica de ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes).

35 Las composiciones farmacéuticas dirigidas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitar, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el desarrollo de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes de espesamiento, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

45 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero sin limitar, agua, disolución salina, disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitar, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con el agua incluyen, pero sin limitar, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p. ej., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

50 Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero sin limitar, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales incluyen, pero no se limitan a hidrocloreto de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son como los descritos en la presente memoria, incluyendo

carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, que incluyen monolaurato de sorbitán polioxietilénico, monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclodextrinas, incluyendo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina, y éter sulfobutílico de 7- $\beta$ -ciclodextrina (CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular para la administración de dosificación individual o múltiple. Las formulaciones de dosificación individuales se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple pueden contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como disoluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles, para reconstituir con un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para la administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica exterior que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través de ella.

Las matrices interiores adecuadas incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo) o poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

#### C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía tópica en la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en la presente memoria, incluye administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración tópica para efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos pulverulentos, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero sin limitar, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o microaguja o inyección sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de pomadas, cremas y geles. Los vehículos para pomada adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarbonados, incluyendo, manteca, manteca benzoïnada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; vehículos eliminables con agua, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares; vehículos para emulsión, sea emulsiones de agua en aceite (AG/AC) o emulsiones de aceite en agua (AC/AG), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes). Estos vehículos son emolientes pero en general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

15 La base de crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos para crema pueden ser lavables con agua, y contener una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite se llama también la fase "interna", que en general está comprendida por vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase de aceite en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

20 Los geles son sistemas de tipo suspensión, semisólidos. Los geles de una fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de forma uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o prevaginal, en forma de supositorios, pesarios, catéter, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, escayolas, anticonceptivos, pomadas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizadores o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden fabricar usando procedimientos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes.

30 Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para insertar en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero funden o se ablandan a la temperatura corporal para liberar el o los principios activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los supositorios rectales y vaginales incluyen base o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión cercano a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; y antioxidantes como se describen en la presente memoria, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao (aceite de theobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo, poli(ácido acrílico); gelatina glicerina. Se pueden usar combinaciones de diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por el método de compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía oftálmica en forma de disoluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, disoluciones de formación de geles, polvos para disoluciones, geles, insertos oculares e implantes.

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o disolución para suministrar usando un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar en forma de un polvo seco para insuflación, solo o combinado con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosán o ciclodextrina.

45 Las disoluciones o suspensiones para usar en un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación prolongada del principio activo proporcionado en la presente memoria, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden micronizar a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar usando un método de molienda conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda en molino de chorro en espiral, molienda en molino de chorro en lecho fluidizado, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas, blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como *L*-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trealosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol o levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración tópica se pueden formular para la liberación inmediata o modificada, incluyendo la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

#### D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o el sitio de liberación del o de los principios activos es diferente del de la forma farmacéutica inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada, y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos para el experto en la técnica, incluyendo, pero sin limitar, dispositivos de liberación controlada con matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de multicapas, microesferas, liposomas, y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del o de los principios activos también se puede modificar variando el tamaño de partículas y el polimorfismo del o de los principios activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

#### 1. Dispositivos de liberación controlada con matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada con matriz conocido para los expertos en la técnica (véase, Takada et al., en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*; Vol 2, Mathiowitz Ed.; Wiley: 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, que son polímeros erosionables o solubles que se hinchan en agua, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros naturales y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para la formación de una matriz erosionable incluyen, pero sin limitar, quitina, chitosán, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobilla, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de ácido graso y glicerol; poli(acrilamida); poli(ácido acrílico); copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT<sup>®</sup>, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(metacrilato de 2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico); y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y cloruro del metacrilato de trimetilaminoetilo.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no

erosionable. El o los principios activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para usar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato; y polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, por el tipo de polímero usado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o el o los principios activos, la relación del o de los principios activos frente al polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos para el experto en la técnica, incluyendo la compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, granulación en fundido seguida de compresión.

## 2. Dispositivos de liberación controlada osmóticos

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se puede fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótico, incluyendo el sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el o los principios activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso, de modo que produzca la liberación de fármaco por extrusión a través del o de los puertos de suministro.

Además del o de los principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico opcionalmente incluye un agente osmótico, que crea una fuerza directora para el transporte de agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos que son polímeros hidrófilos que se hinchan en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyen, pero no se limitan a polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato cálcico, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato sódico de almidón.

La otra clase de agentes osmóticos son osmógenos que son capaces de embeber agua para afectar al gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento que rodea. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a sales inorgánicas, tales como sulfato magnésico, cloruro magnésico, cloruro cálcico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, fosfatos potásicos, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico, y sulfato sódico; azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trealosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden usar agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en cómo de rápido el o los principios activos son suministrados inicialmente de la forma farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar un suministro más rápido durante el primer par de horas para producir inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el o los principios activos se liberan a una velocidad tal para sustituir la cantidad de principio activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como se describen en la presente memoria, para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica o promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diferentes calidades de derivados acrílicos, vinílicos, éteres, poliamidas, poliésteres y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH

fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de hacerse insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificada, no plastificada y reforzada, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo y CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-toluenosulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarroBILLA, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos y ésteres acrílicos) y poli(ácidos y ésteres metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, chitosán, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros están sustancialmente llenos de un gas y no son mojados por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.798.119. Dicha membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua típicamente está compuesta de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), poli(ésteres y éteres de vinilo), ceras naturales y ceras sintéticas.

El o los puertos de suministro en la membrana semipermeable pueden formarse después de recubrimiento por perforación mecánica o con láser. El o los puertos de suministro también se pueden formar en el sitio por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una parte más fina de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el procedimiento de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del o de los principios activos liberados y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente por el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales adicionales como se describen en la presente memoria, para promover el rendimiento o procesamiento de la formulación.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por el experto en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, véase antes; Santus and Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, la patente de EE.UU. nº 5.612.059 y WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada AMT se pueden preparar según métodos y técnicas convencionales conocidos por el experto en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un procedimiento de recubrimiento por inmersión.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el o los principios activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

### 3. Dispositivos de liberación controlada de multipartículas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar como dispositivo de liberación controlada de multipartículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pelets, en el intervalo de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas se pueden hacer por los procedimientos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, fusión-congelación, y recubrimiento por pulverización de núcleos semilla. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Se pueden mezclar otros excipientes o vehículos descritos en la presente memoria con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartículas o se pueden recubrir mediante diferentes materiales formadores de películas, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua y solubles en agua. Las

multipartículas se pueden procesar además como una cápsula o un comprimido.

#### 4. Suministro dirigido

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también se pueden formular para ser dirigidas a un tejido, receptor u otra zona del cuerpo particular del sujeto que se va a tratar, e incluyen sistemas de suministro de liposomas, eritrocitos liberados y basados en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a las patentes de EE.UU. n.º 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

#### Usos en métodos

10 En una realización, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección asociado con el CCR3 en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

15 En otra realización, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección sensible a la modulación de la actividad del CCR3 en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

20 En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediado por un receptor CCR3 en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

25 En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionado con eosinófilos en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

30 En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionado con basófilos en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

35 En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionado con mastocitos en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

40 En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

45 Los trastornos, enfermedades o afecciones que se pueden tratar con un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias alimentarias (incluyendo enfermedad celíaca y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileitis y enteritis; (3) vasculitis y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, incluyendo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, patologías cutáneas víricas incluyendo las derivadas de infección por el virus del papiloma humano, VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo asma alérgico, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunitarias, incluyendo artritis (incluyendo reumatoide y psoriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Grave y glomerulonefritis; (7) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y

enfermedad de injerto contra hospedante); p. ej., rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) enfermedades cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardiaca aguda, hipotensión, angina de pecho, infarto de miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, reestenosis y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, incluyendo lesión cerebral por traumatismo, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (p. ej., esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis, (13) afecciones genitales y reproductoras, incluyendo disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, incluyendo gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, incluyendo insomnio, síndrome de apnea del sueño, y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, incluyendo glaucoma; y (20) enfermedades infecciosas, incluyendo VIH.

En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en asma, asma alérgico, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus eritematosos sistémico, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basófila, urticaria crónica, leucocitosis basófila, psoriasis, eczema, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, y osteoartritis.

En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o afección es asma, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o conjuntivitis alérgica.

En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o afección es una enfermedad inflamatoria o inmunorreguladora. En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o afección es el asma, rinitis, una enfermedad alérgica o una patología autoinmunitaria. En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o afección es el VIH, granuloma pulmonar o enfermedad de Alzheimer.

En diferentes realizaciones, los métodos para tratar los trastornos, enfermedades o afecciones mencionados antes comprenden el tratamiento de un sujeto con una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., compuesto de fórmula Ia o fórmula Ib, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Dependiendo del trastorno, enfermedad o afección que se va a tratar, y el estado del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria se pueden administrar por vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, interperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, recta, sublingual o tópica (p. ej., transdérmica o local), y se pueden formular, solos o juntos, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables para cada vía de administración. También se proporciona la administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo predefinido.

En el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas del asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematosos sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer u otras afecciones, trastornos o enfermedades asociados con un receptor CCR3, un nivel de dosificación adecuado en general está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del sujeto diarios (mg/kg diarios), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 mg/kg diarios, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg diarios, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg diarios, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg diarios, que se pueden administrar en una sola dosis o múltiples dosis. Dentro de este intervalo, la dosificación puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg diarios. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg diarios. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 mg/kg diarios. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg diarios. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg diarios. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg diarios.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden formular en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1.000 mg del

principio activo, en una realización, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900, y aproximadamente 1.000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar con un régimen de 1 a 4 veces al día, incluyendo, 1, 2, 3 veces y 4 veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular, pueden variar y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia que experimenta el hospedante.

También se proporcionan en la presente memoria métodos de modulación de la actividad de CCR3, que comprenden poner en contacto un receptor CCR3 con un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., compuesto de fórmula Ia o fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereoisómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una de sus sales, solvatos o hidratos, farmacéuticamente aceptable. En una realización, el receptor CCR3 es expresado por una célula.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, también se pueden combinar o usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades o afecciones para los que los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles, que incluyen asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, enfermedades infecciosas y las patologías indicadas antes.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más fármacos esteroideos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitado al grupo que incluye aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitado al grupo que incluye amikacina, amoxicilina, ampilicina, arsfenamida, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorin, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacin, ertapenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamida, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meropenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontosil, pirazinamida, quinupristina, rifampicina, roxitromicina, espectinomina, estreptomina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antifúngicos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al grupo que incluye amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al grupo que incluye acenocumarol, argatrobano, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatran.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más trombolíticos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al grupo que incluye anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activada), estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a aceclofenaco, acetaminofeno, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, fainlamina, fenbufeno, fenoprofeno,

flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más agentes antiplaquetas conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina y tirofibina.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE),  
 10 tales como fosforamidona; antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobano; abridores de canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor del crecimiento, tales como moduladores de la actividad PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetas, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofibán), antagonistas de P2Y (AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de renina;  
 15 inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como omapatrilato y gemopatrilato; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (antes conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina), y ZD-4522 (también denominado rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos;  
 20 secuestrantes de ácidos biliares, tales como cuestrano; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueantes de canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de canales de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticinafeno,  
 25 clortalidona, furosenida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de glucosidasa (p. ej., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p. ej., repaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidindionas (p. ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (p. ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p. ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasas; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato de mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerosos y agentes citotóxicos (p. ej., agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folatos, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de la farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (p. ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes desorganizadores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como pacitaxel, docetaxel y eptilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodoflotoxinas, y taxanos; e inhibidores de topoisomerasas; inhibidores de prenil proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y diferentes agentes, tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

Dichos otros agentes o fármacos, se pueden administrar por una ruta y en una cantidad usados habitualmente para estos, de forma simultánea o secuencial con los compuestos proporcionados en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, incluyendo un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereoisómeros de los mismos; o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto proporcionado en la presente memoria se usa al mismo tiempo con uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto proporcionado en la presente memoria, pero no es necesario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen las que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto proporcionado en la presente memoria.

La relación en peso de un compuesto proporcionado en la presente memoria respecto al segundo principio activo puede variar, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en la presente memoria se combina con un AINE, la relación en peso del compuesto al AINE puede estar en el intervalo de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en la presente memoria y otros principios activos, en general estará también dentro del

intervalo mencionado antes, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también se pueden proporcionar como un artículo de fabricación usando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., las patentes de EE.UU. nº 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previstos.

También se proporcionan en la presente memoria kits que cuando los usa el médico pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de principios activos a un sujeto. En algunas realizaciones, el kit proporcionado en la presente memoria incluye un recipiente y una forma farmacéutica de un compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el kit incluye un recipiente que comprende una forma farmacéutica del compuesto proporcionado en la presente memoria, p. ej., un compuesto de fórmula Ia o fórmula I, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable, en un recipiente que comprende uno o más de otros agentes terapéuticos descritos en la presente memoria.

Los kits proporcionados en la presente memoria incluyen además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a jeringas, inyectores sin aguja, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente memoria también pueden incluir condones para la administración de los principios activos.

Los kits proporcionados en la presente memoria incluyen vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si un principio activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que se puede disolver el principio activo para formar una disolución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, incluyendo pero no limitado a agua para inyección USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua, incluyendo pero no limitado a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, incluyendo, pero no limitado a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá mejor con los siguientes ejemplos no limitantes.

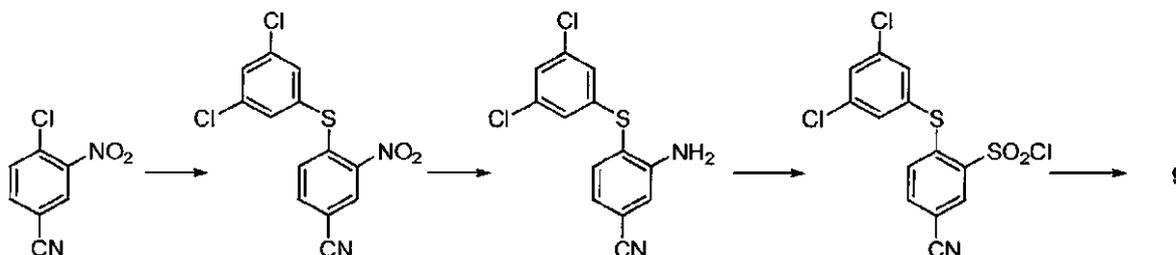
### Ejemplos

Como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, *the Journal of the American Chemical Society* o *the Journal of Biological Chemistry*. Específicamente, pero sin limitación, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); µl (microlitros); mM (milimolar); µM (micromolar); nM (nanomolar); eq. (equivalente); Hz (Hertz); MHz (megahertz); mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electropulverización); TLC (cromatografía en capa fina); R<sub>t</sub> (tiempo de retención); SiO<sub>2</sub> (sílice); THF (tetrahydrofurano); CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); CHCl<sub>3</sub> (cloroformo); DMF (N,N-dimetilformamida); MeOH (metanol); HCl (ácido clorhídrico); LiOH (hidróxido de litio); MgSO<sub>4</sub> (sulfato magnésico); NaH (hidruro sódico); NaOH (hidróxido sódico); NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato sódico); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); TEA (trietilamina); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); CDI (carbonildiimidazol); TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio); Me (metilo); Et (etilo); *t*Bu (*tert*-butilo); Boc (*tert*-butoxilcarbonilo); Bn (bencilo); TsO (tosilato); DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), DEAD (azodicarboxilato de dietilo), PPh<sub>3</sub> (trifenilfosfina), PNBA (ácido *p*-nitrobenzoico), y PNB (*p*-nitrobenzoilo).

Para todos los ejemplos que siguen, se pueden usar métodos de tratamiento y purificación convencionales conocidos por el experto en la técnica. Salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente salvo que se indique otra cosa. Las metodologías sintéticas ilustradas en la presente memoria se pretende que ilustren la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la descripción.

## Ejemplo 1

## Preparación del compuesto 9



5 1) Preparación de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo - Se disolvió 3,5-diclorotiofenol (11,772 g, 65,74 mmol) en THF (80 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaH (2,629 g, 109,56 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 5 min antes de introducir 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (10,000 g, 54,78 mmol), después se agitó durante 15 min adicionales antes de calentar a temperatura ambiente. Después de 3 días, la mezcla de reacción se condensó a vacío para separar el disolvente orgánico. La suspensión resultante se filtró y los sólidos filtrados se lavaron con agua para dar el producto en forma de un polvo amarillo. (17,200 g, pureza por HPLC 86,5%  
10 HPLC, 96,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,77 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,89 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9 Hz, 1H).

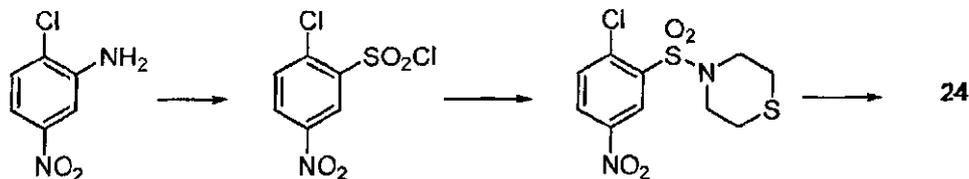
15 2) Preparación de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-aminobenzonitrilo - Se disolvió hidrosulfito sódico (35,000 g, 201,02 mmol) en agua mineral (150 ml), a la que se añadió una disolución de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo (17,200 g, 52,90 mmol) en THF (200 ml). La mezcla de reacción así obtenida se calentó y se mantuvo a 90°C durante 18 h, después de lo cual se separaron los productos volátiles a vacío. Los sólidos separados se recogieron por succión y se lavaron con agua para dar el producto en forma de un polvo amarillo (15,387 g, pureza por HPLC 93,3%, 98,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1 Hz, 2H), 6,96 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H).

20 3) Preparación de cloruro de 5-ciano-2-(3,5-diclorofeniltio)benzeno-1-sulfonilo - Se suspendieron 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-aminobenzonitrilo (8,000 g, 27,10 mmol) cada uno en 50 ml de agua y HCl concentrado y después se enfriaron en un baño de hielo. Después se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (5,610 g, 81,30 mmol) en 50 ml de agua a la suspensión de ácido con agitación. La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 1 h mientras estaba en un baño de hielo. En un recipiente separado, se burbujeó SO<sub>2</sub> en ácido acético (150 ml) durante 1 h, al que se añadió después cloruro de cobre (II) (2,310 g, 13,55 mmol). Después, la disolución de cloruro de cobre (II) se agitó durante 10 min, después de lo cual la disolución se volvió azul-verde, indicando saturación completa. La mezcla de reacción azul-verde se enfrió en un baño de hielo. La primera mezcla de reacción (la disolución diazo) se añadió gota a gota a la segunda mezcla de reacción (ácido acético saturado) mientras todavía se burbujeaba SO<sub>2</sub> a través de la misma. Se retiró la fuente de SO<sub>2</sub> gaseoso, la mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 1 h hasta que cesó la evolución de gas y después la disolución se vertió lentamente en agua helada agitada enérgicamente. La suspensión resultante después se filtró y los filtrados sólidos se lavaron con agua para dar el producto en forma de un polvo amarillo. (6,850 g, pureza por RMN <sup>1</sup>H 90%, 66,8% de rendimiento).  
30 RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,05 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,72 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H).

35 4) Preparación del compuesto 9 - Una disolución de cloruro de 5-ciano-2-(3,5-diclorofeniltio)benzeno-1-sulfonilo (1,500 g, 3,96 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió gota a gota a una velocidad de 0,200 ml/min a una disolución agitada de 2-piperazinona (0,396 g, 3,96 mmol) y trietilamina (0,823 ml, 5,94 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 17 h, después de lo cual se observó un precipitado blanco en una disolución marrón. El sólido se filtró y se lavó con una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener el compuesto 9 en forma de un polvo blanco. (1,071 g, pureza por HPLC 92,3%, 61,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,34 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,84 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,21 (m, 2H). ESI-MS: 414 (M+1)<sup>+</sup>.  
40

## Ejemplo de referencia 2

## Preparación del compuesto 24



1) Preparación de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzo-1-sulfonilo - A una disolución de 2-cloro-5-nitroanilina (5,000 g, 28,97 mmol) en 45 ml de ácido acético se añadieron 35 ml de HCl. La disolución resultante se enfrió en un baño de hielo al que se añadió con agitación una disolución de nitrito sódico (5,997 g, 86,91 mmol) en 15 ml de agua. La mezcla de reacción así obtenida se agitó en un baño de hielo durante 1 h. En un recipiente separado, se burbujó SO<sub>2</sub> en ácido acético (40 ml). Después de 30 min, se añadió cloruro de cobre (II) (1,435 g, 14,49 mmol) y la disolución se volvió azul-verde, indicando saturación completa. La mezcla de reacción azul-verde se enfrió en un baño de hielo. La primera mezcla de reacción (la disolución diazo) se añadió gota a gota a la segunda mezcla de reacción (ácido acético saturado) mientras todavía se burbujeaba SO<sub>2</sub> a través de la misma. Se retiró la fuente de SO<sub>2</sub> gaseoso, la mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 1 h hasta que cesó la evolución de gas y después la disolución se vertió lentamente en agua helada agitada enérgicamente. La disolución resultante después se agitó hasta que se fundió el hielo, y se filtró para obtener un polvo rosa. El polvo se lavó con agua abundante, proporcionando el producto en forma de un polvo rosa claro. (4,902 g, pureza por HPLC 87,3%, 66,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,61 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,16 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 1H).

2) Preparación de 4-(2-cloro-5-nitrofenilsulfonil)tiomorfolina - A una disolución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzo-1-sulfonilo (0,200 g, 0,78 mmol) en 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió tiomorfolina (0,111 ml, 1,17 mmol) y trietilamina (0,162 ml, 1,17 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se purificó por cromatografía en columna (8% --> 15% --> 20% EtOAc en Hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se condensaron a vacío, después se trituraron con EtOAc y Hexanos. Los sólidos se filtraron para obtener el producto en forma de un polvo amarillo claro. (0,139 g, pureza por HPLC 99,6%, 55,2% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,62 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

3) Preparación del compuesto 24 - Una disolución de 3,5-diclorotiofenol (0,047 g, 0,26 mmol) en 8 ml de THF se enfrió en un baño de hielo. A esta disolución se añadió NaH (0,011 g, 0,44 mmol). Después, la disolución se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió 4-(2-cloro-5-nitrofenilsulfonil)tiomorfolina (0,0700 g, 0,22 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 10 min, se calentó a temperatura ambiente, y después se agitó durante 18 h adicionales. La mezcla de reacción se condensó a vacío y se trituró con EtOAc y Hexanos. Los sólidos se filtraron para obtener el producto en forma de un polvo blanco. (0,096 g, pureza por HPLC 97,1%, 93,7% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,52 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,88 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,70 (m, 4H).

## Ejemplo 3

## 35 Datos de caracterización física

Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos análogos a los expuestos antes para los compuestos 9 y 24.

Compuesto de referencia 1 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,84 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,49 (m, 2H). ESI-MS: 427 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto de referencia 2 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,83 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 2H), 3,19 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,46 (m, 2H). ESI-MS: 358 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto de referencia 3 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,03 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1 Hz, 2H), 3,27 (m, 4H), 1,50 (m, 6H). ESI-MS: 459 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto de referencia 4 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,18 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 1,56 (m, 4H), 1,50 (m, 2H). ESI-MS: 343 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 474 615 T3

- Compuesto de referencia 5 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,22 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,89 (d, J = 7 Hz, 3H). ESI-MS: 441 (M+1)<sup>+</sup>.
- 5 Compuesto de referencia 6 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,23 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,88 (d, J = 7 Hz, 3H). ESI-MS: 441 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 7 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,27 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,78 (m, 0,5H), 3,40 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 2H). ESI-MS: 335 (M+1)<sup>+</sup>.
- 10 Compuesto de referencia 8 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J<sub>1</sub> = 5 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,84 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,32 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 12 Hz, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 0,84 (d, J = 7 Hz, 6H), 0,68 (m, 1H). ESI-MS: 455 (M+1)<sup>+</sup>.
- 15 Compuesto de referencia 10 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,29 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,32 (s, 6H). ESI-MS: 443 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 11 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H). ESI-MS: 467 (M+1)<sup>+</sup>.
- 20 Compuesto de referencia 12 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,27 (m, 4H). ESI-MS: 369 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 13 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,68 (m, 4H).
- 25 Compuesto de referencia 14 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,34 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,29 (m, 4H). ESI-MS: 475 (M-1)<sup>-</sup>.
- Compuesto de referencia 15 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,33 (m, 6H). ESI-MS: 343 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 16 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,32 (s, 6H). ESI-MS: 343 (M+1)<sup>+</sup>.
- 30 Compuesto de referencia 17 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,30 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,32 (s, 6H). ESI-MS: 500 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 18 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,36 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,29 (m, 4H).
- 35 Compuesto de referencia 19 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,33 (s, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,91 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,70 (m, 4H).
- Compuesto de referencia 20 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,37 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,30 (m, 4H).
- Compuesto de referencia 21 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,28 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,56 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).
- 40 Compuesto de referencia 22 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,24 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (s, 6H). ESI-MS: 327 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 23 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,14 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,57 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,26 (m, 4H). ESI-MS: 526 (M+1)<sup>+</sup>.
- 45 Compuesto de referencia 25 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,52 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 6H). ESI-MS: 363 (M+1)<sup>+</sup>.
- Compuesto de referencia 26 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,29 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,30 (s, 6H). ESI-MS: 484 (M+1)<sup>+</sup>.
- 50 Compuesto de referencia 27 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,23 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m,

3H), 2,32 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6 Hz, 3H). ESI-MS: 442 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto de referencia 30 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,57 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,89 (t, J, = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,30 (m, 4H). ESI-MS: 495 (M-1)<sup>-</sup>.

- 5 Compuesto de referencia 31 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,22 (s, 1H), 7,92 (dd, J<sub>1</sub> = 8 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). ESI-MS: 469 (M+1)<sup>+</sup>.

- 10 Compuesto de referencia 32 - RMN <sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,26 (d, J = 1Hz, 1H), 7,93 (dd, J<sub>1</sub> = 7 Hz, J<sub>2</sub> = 1Hz, 1H), 7,86 (t, J, = J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 1H). ESI-MS: 376 (M-1)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 4

##### Ensayo de unión al receptor CCR3

- 15 Las células se lavaron una vez con PBS y se volvieron a suspender en un tampón de unión (HEPES 25 mM pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA al 0,5%, NaN<sub>3</sub> al 0,1%). Se mezclaron 100 ml de suspensión celular (2 x 10<sup>5</sup> células/pocillo) y eotaxina/CCL11 humana marcada con [<sup>125</sup>I] 0,1 nM (actividad específica 2000 Ci/mmol) en una placa de polipropileno de fondo en U de 96 pocillos, y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente para la reacción de unión. La suspensión celular después se transfirió a una placa de filtración (#MAFB, Millipore), y se lavó 3 veces con el tampón de unión que contenía NaCl 0,5 M, se añadió agente de centelleo y la radiactividad se
- 20 contó en un aparato TopCount (Packard). Para la determinación de la unión no específica, la suspensión celular y eotaxina/CCL11 humana marcada con [<sup>125</sup>I] se incubaron en presencia de eotaxina/CCL11 humana no marcada 500 nM. Véase, lino et al., "Molecular cloning and functional characterization of cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) CC chemokine receptor, CCR3," *Cytokine* 2002, 19, 276-286.

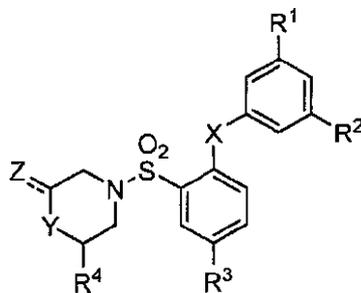
- 25 Los resultados biológicos se resumen en la tabla 1, en donde A representa un valor no mayor de 500 nM y B representa un valor mayor de 50 nM pero menor de 500 nM, C representa un valor mayor que 500 nM pero menor que 5 μM; y D representa un valor mayor de 5 μM. Los compuestos de referencia están marcados con \*.

Tabla 1

Compuesto nº	K <sub>i</sub>	Compuesto nº	K <sub>i</sub>	Compuesto nº	K <sub>i</sub>
1*	B	12*	A	23 *	A
2*	D	13*	A	24*	D
3*	D	14*	A	25*	D
4*	A	15*		26*	D
5*	D	16*	D	27	A
6*	D	17*	A	28	A
7*	A	18*	C	29	A
8*	D	19*	D	30*	A
9	A	20*	D	31	A
10*	A	21*	B	32	A
11*	A	22*	D		

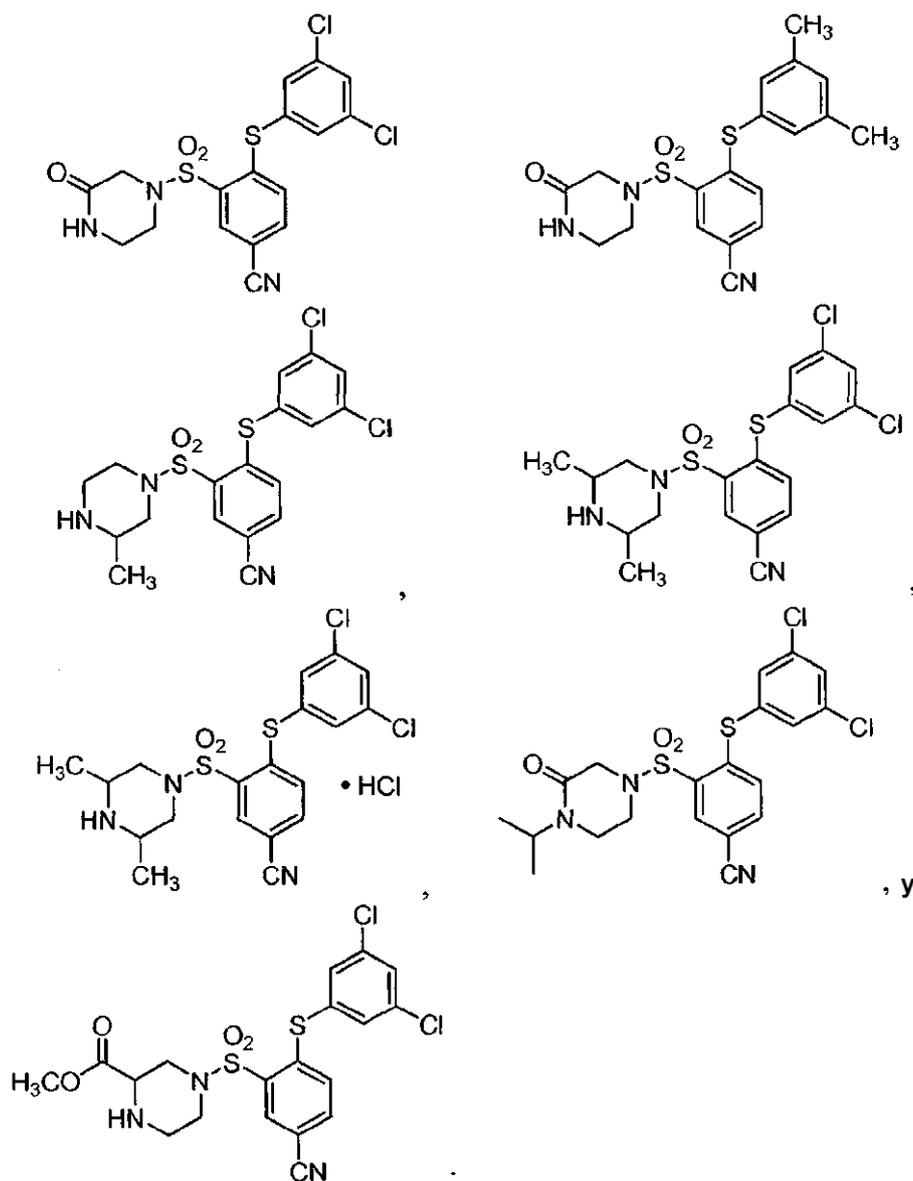
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula Ia, o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptable:



Ia

- 5 en donde  
 X es S  
 Y es NR<sup>5</sup>;  
 Z es =O, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halógeno;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sup>3</sup> es CN;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es =O, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2,  
 en donde Z es =O; o  
 en donde Z es CH<sub>3</sub>.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,  
 20 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son Cl; o  
 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son CH<sub>3</sub>; o  
 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son CF<sub>3</sub>.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Y es NH y Z es =O.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



y sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición de la reivindicación 7, para usar en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionada con el CCR3.
9. El compuesto o composición para usar de la reivindicación 8, en donde el trastorno o enfermedad es un trastorno o enfermedad inflamatoria o inmunoreguladora.
- 10 10. El compuesto o composición para usar de la reivindicación 8, en donde el trastorno o enfermedad es el asma, rinitis, una enfermedad alérgica o una patología autoinmunitaria.
11. El compuesto o composición para usar de la reivindicación 8, en donde el trastorno o enfermedad es el VIH, granuloma pulmonar o enfermedad de Alzheimer.
12. El compuesto o composición para usar de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el compuesto o composición es para administrar por vía oral, parenteral o tópica.
- 15 13. El compuesto o composición para usar de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el compuesto o composición es para administrar en combinación con un segundo agente terapéutico.