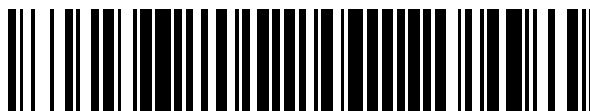


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 197**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/16</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 233/61</b>	(2006.01)		
<b>C07D 235/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 249/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 249/18</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2008 E 08831941 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2170823**

54 Título: **N-(2-(hetaril)aril)arilsulfonamidas y N-(2-(hetaril)hetaril)arilsulfonamidas**

30 Prioridad:

**22.06.2007 US 945849 P**  
**10.07.2007 US 948796 P**  
**18.04.2008 US 46291**  
**17.06.2008 US 140593**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2014**

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)**  
**850 MAUDE AVENUE**  
**MOUNTAIN VIEW CALIFORNIA 94043, US**

72 Inventor/es:

**CHARVAT, TREVOR, T.;**  
**HU, CHENG;**  
**MELIKIAN, ANITA;**  
**NOVACK, AARON;**  
**PENNEL, ANDREW, M.K.;**  
**POWERS, JAY;**  
**PUNNA, SREENIVAS;**  
**SULLIVAN, EDWARD, J.;**  
**THOMAS, WILLIAM, D.;**  
**UNGASHE, SOLOMON y**  
**ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 523 197 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

N-(2-(hetaril)aril)arilsulfonamidas y N-(2-(hetaril)hetaril)arilsulfonamidas

## 5 Antecedentes

10 [0001] La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para inhibir la unión o función de varias quimiocinas a receptores de quimiocinas. Como antagonistas o moduladores de receptores de quimiocinas, los compuestos y las composiciones encuentran utilidad en el tratamiento de varias enfermedades y condiciones de trastornos inmunitarios.

15 [0002] Las quimiocinas, conocidas también como citoquinas quimiotácticas, son un grupo de proteínas de peso molecular reducido que son liberadas por una amplia variedad de células y presentan una variedad de actividades biológicas. Las quimiocinas atraen varios tipos de células del sistema inmunitario, tales como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, y provocan que las mismas migren desde la sangre a varios tejidos linfoides y no linfoides. Median la infiltración de células inflamatorias hacia sitios de inflamación, y son responsables del inicio y la perpetuación de muchas enfermedades inflamatorias (estudiado en *Cytokine*, de Schall, 3:165-183 (1991), y *Curr. Opin. Immunol.*, de Schall et al., 6:865 873 (1994)).

20 [0003] Además de estimular la quimiotaxis, las quimiocinas pueden inducir otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma de las células, exocitosis granular, sobreexpresión de integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos), estallido respiratorio asociado a la activación leucocitaria, proliferación celular, resistencia a la inducción de apoptosis y angiogénesis. De este modo, las quimiocinas son activadores tempranos de la respuesta inflamatoria, lo cual provoca liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación. Son también estimuladores de una multitud de procesos celulares que sustentan funciones fisiológicas importantes así como consecuencias patológicas.

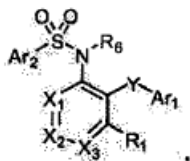
25 [0004] Las quimiocinas ejercen sus efectos activando receptores de quimiocinas expresados por células sensibles. Los receptores de quimiocinas son una clase de receptores acoplados a proteínas G, también conocidos como receptores transmembrana de siete segmentos, hallados en la superficie de una amplia variedad de tipos de células tales como leucocitos, células endoteliales, células musculares lisas y células tumorales.

30 [0005] Las quimiocinas y los receptores de quimiocinas son expresados por células renales intrínsecas y células infiltrantes durante la inflamación renal (*J. Am. Soc. Nephrol.*, de Segerer et al., 11:152-76 (2000); *J. Diabetes Complications*, de Morii et al., 17:11-5 (2003); *J. Exp. Med.*, de Lloyd et al. 185:1371-80 (1997); *Clin. Exp. Immunol.*, de Gonzalez-Cuadrado et al., 106: 518-22, (1996); *Kidney Int.*, de Eddy y Giachelli, 47:1546-57 (1995); *Am. J. Physiol.*, de Diamond et al., 266:F926-33 (1994)).

35 [0006] La infiltración de linfocitos T (células T) en el intestino delgado y el colon se ha vinculado con la patogénesis de enfermedades celiacas, alergias a alimentos, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) humanas que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes hacia el intestino puede conducir a un planteamiento eficaz para el tratamiento de la IBD humana. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimiocinas 9 (CCR9) se expresa en células T que retornan al intestino, en sangre periférica, siendo elevado en pacientes con inflamación del intestino delgado tal como la enfermedad de Crohn y una enfermedad celiaca. El único ligando de CCR9 identificado hasta la fecha, TECK (quimiocina expresada en el timo), se expresa en el intestino delgado, y en este momento se cree que el par ligando receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de la IBD. En particular, este par hace de mediador de la migración de células T causantes de la enfermedad hacia el intestino. Véanse, por ejemplo, *J. Immunol.*, de Zaballos et al., 162(10):5671-5675 (1999); *J. Exp. Med.*, de Kunkel et al., 192(5):761-768 (2000); *J. Immunol.*, de Papadakis et al., 165(9):5069-5076 (2000); *Gastroenterology*, de Papadakis et al., 121(2):246-254 (2001); *J. Exp. Med.*, de Campbell et al., 195(1):135-141 (2002); *Blood*, de Wurbel et al., 98(9):2626-2632 (2001); y *J. Immunol.*, de Uehara et al., 168(6):2811-2819 (2002); *Gastroenterology*, de Rivera-Nieves et al., 2006 Nov; 131(5):1518-29; y *J. Exp. Med.*, de Kontoyiannis et al., Vol. 196, Número 12, 16 Dic., 2002. Adicionalmente, se ha demostrado que linfocitos portadores de CCR9 median la patología de la filariasis (enfermedad filarial linfática) y la inhibición de CCR9 se ha correlacionado con la reducción de la patología asociada a tales condiciones. Véase, por ejemplo, *Journal of Infectious Diseases*, de Babu et al., 191: 1018-26, 2005.

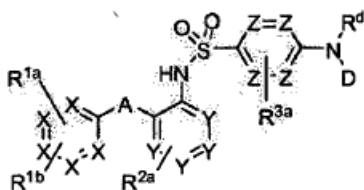
40 [0007] La identificación de compuestos que modulan la función del CCR9 representa una nueva familia atractiva de agentes terapéuticos para el tratamiento de condiciones y enfermedades inflamatorias y de otro tipo asociadas a la activación del CCR9, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria.

45 [0008] La solicitud publicada PCT WO 2003/099773 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) da a conocer compuestos que se pueden unir a receptores CCR9 de fórmula



[0009] La solicitud publicada PCT WO 2005/004810 (Merck & Co., Inc.) da a conocer antagonistas o agonistas inversos del receptor B1 de bradiquinina de fórmula

5



[0010] La solicitud publicada PCT WO 2005/113513 (ChemoCentryx, Inc.) da a conocer compuestos que modulan varios receptores de quimiocinas.

10

El documento WO 2006/076644 describe heteroaril sulfonamidas que actúan como antagonistas del receptor CFR2.

El documento WO 99/02502 describe heteroaril sulfonamidas que actúan como antiagonistas del receptor 5HT<sub>6</sub>.

El documento US 2006/183751 describe derivados pirazol aril sustituidos para su uso en el tratamiento de infecciones por VHC.

15

El documento WO 03/057225 describe inhibidores de transporte de fosfato que contienen dos grupos (hetero) arilo unidos por medio de un grupo que contiene heteroátomos.

El documento US 2005/009871 describe compuestos útiles como inhibidores de ubiquitina ligasa que contienen dos grupos anulares unidos por medio de un grupo que contiene heteroátomos.

Cheeseman, GWH et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* 22(2), pags. 423 a 427 (1985) describe la síntesis de 5,6-dihidropirrol[1,2-a][3,1,6,]tiadiazocinas.

20

Dubey, PK et al., *Indian Journal of Chemistry*, Sección B, 41 B(6), pags. 1.305 a 1.309 (2002) describe la aroilación de o-fenilendiamina y reacciones subsiguientes con electrófilos.

### Breve resumen

25

[0011] La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones y a su uso en la modulación de la actividad de la quimiocina. Los compuestos y sales de los mismos y composiciones que se describen en el presente documento son útiles en el tratamiento o la prevención de condiciones o enfermedades mediadas por la quimiocina, incluyendo ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores.

30

[0012] Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención modulan el CCR9 tal como se muestra en los ejemplos.

35

[0013] Los compuestos de la presente invención se representan por las fórmulas (I)-(VIII), (CI)-(CVII) y (CCI)-(CCVI), que se describen posteriormente.

40

[0014] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones útiles en la modulación de la actividad de la quimiocina. Una composición según la presente invención comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45

[0015] Aún en otro aspecto, los compuestos de la presente invención están destinados a usarse en la modulación de la función CCR9 en una célula, que comprende hacer entrar en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según la invención.

50

[0016] Todavía en otro aspecto, los compuestos de la presente invención están destinados a usarse en la modulación de la función CCR9, que comprende hacer entrar en contacto un receptor CCR9 con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según la invención.

[0017] Todavía en otro aspecto, los compuestos de la presente invención están destinados a usarse en el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto o composición según la invención a un sujeto. La administración puede ser oral, parenteral, rectal,

transdérmica, sublingual, nasal o tópica. En algunos aspectos, el compuesto se puede administrar en combinación con un agente anti-inflamatorio o analgésico.

**[0018]** Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como el uso de estos compuestos en métodos terapéuticos, principalmente para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de señalización de CCR9.

## Descripción detallada

### General

**[0019]** La presente invención se refiere a compuestos y sales de los mismos, y a composiciones útiles en la modulación de la función de receptores de quimiocinas, particularmente la función CCR9. La modulación de la actividad de receptores de quimiocinas, tal como se usa en el presente documento en sus diversas formas, está destinada a abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada a un receptor de quimiocinas particular, preferentemente el receptor CCR9. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan por lo menos una función o característica de CCR9 de mamíferos, por ejemplo, una proteína CCR9 humana. La capacidad de un compuesto para modular la función del CCR9, se puede mostrar claramente en un ensayo de unión (por ejemplo, unión de ligandos o unión de agonista), un ensayo de migración, un ensayo de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico), y/o un ensayo de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos).

### Abreviaturas y definiciones

**[0020]** Cuando se describen los compuestos y composiciones de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

**[0021]** "Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una combinación de los mismos con el número de átomos de carbono designados (es decir, C<sub>1-8</sub> significa entre uno y ocho átomos de carbono). Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, los grupos alquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo, tioalquilo, y aminoalquilo. Ejemplos adicionales de alquilo sustituido adecuado incluyen hidroxisopropilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, aminometilo, 2-nitroetilo, 4-cianobutilo, 2,3-dicloropentilo, y 3-hidroxi-5-carboxiexilo, 2-aminoetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietil-aminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxicarbonilmetilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxilopentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo, y pentafluoroetilo. Los sustituyentes adecuados para el alquilo sustituido incluyen halógeno, -CH, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)R, -C(O)NR'R", oxo (=O ó -O), -OR', -CO(O)R', -OC(O)NR'R"-NO<sub>2</sub>, -NR'C(O)R", -NR""C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO<sub>2</sub>R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -NR""S(o)NR'R", -NR""S(O)<sub>2</sub>NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'-C(NHR")=NR", -SIR'R", -N<sub>3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de sustituyentes posibles va de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Con respecto al alquilo sustituido, R' y R"" se refieren cada uno independientemente a una variedad de grupos que incluyen hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y ariloxialquilo sustituido o no sustituido. Cuando R' y R"" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, los mismos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros (por ejemplo, -NR'R" incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además, R' y R", R" y R"", o R' y R"" pueden formar, junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

**[0022]** "Alcoxi" se refiere a -O-alquilo. Los ejemplos de un grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi y n-propoxi.

**[0023]** "Alquenilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren grupos alquenilo con entre 2 y 8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

**[0024]** "Alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren grupos alquinilo con entre 2 y 8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

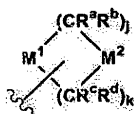
5 [0025] "Ariilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico), que pueden estar fusionados entre sí o unidos covalentemente. Se prefieren grupos ariilo con entre 6 y 10 átomos de carbono, donde este número de átomos de carbono se puede designar, por ejemplo, por C<sub>6-10</sub>. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y bifenilo. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

10 [0026] "Halo" o "halógeno", por sí mismo o como parte de un sustituyente, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor.

[0027] "Haloalquilo", como grupo alquilo sustituido, se refiere a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, de la manera más típica sustituido con entre 1 y 3 átomos de halógeno. Los ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo, y trifluorometilo.

15 [0028] "Heterociclilo" hace referencia a un anillo no aromático saturado o insaturado que contiene por lo menos un heteroátomo (típicamente entre 1 y 5 heteroátomos) seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo de heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. Preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 5 átomos de nitrógeno, entre 0 y 2 átomos de azufre y entre 0 y 2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 3 átomos de nitrógeno, entre 0 y 1 átomos de azufre y entre 0 y 1 átomos de oxígeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y quinuclidina. Los grupos heterocíclicos preferidos son monocíclicos, aunque pueden estar fusionados o unidos covalentemente a un sistema anular arílico o heteroarílico.

25 [0029] En una realización preferida, los grupos heterocíclicos se pueden representar mediante la siguiente fórmula (AA):



AA

30 [0030] donde la fórmula (AA) está unida por medio de una valencia libre o bien en M<sup>1</sup> o bien en M<sup>2</sup>; M<sup>1</sup> representa O, NR<sup>e</sup>, o S(O)<sub>i</sub>; M<sup>2</sup> representa CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, O, S(O)<sub>i</sub>, o NR<sup>e</sup>; l es 0, 1 ó 2; j es 1, 2 ó 3 y k es 1, 2 ó 3, con la condición de que j + k sea 3, 4, ó 5; y R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, y R<sup>g</sup> se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido o sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> no sustituido o sustituido, alquino C<sub>2-8</sub> no sustituido o sustituido, -COR<sup>n</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>COR<sup>i</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NSO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>R<sup>i</sup>-NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -OR<sup>n</sup>, -Q<sup>1</sup>COR<sup>n</sup>, -Q<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -Q<sup>1</sup>CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>NR<sup>h</sup>COR<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>28</sup>, -Q<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>NSO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -Q<sup>1</sup>OR<sup>n</sup>, en donde Q<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo compuesto por alqueno C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, y R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo C<sub>1-8</sub>, y en donde las fracciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> están sustituidas opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo compuesto por halógeno, -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>, -NHC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, en donde R<sup>n</sup>, R<sup>o</sup> y R<sup>p</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido. Adicionalmente, cualesquiera dos de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se pueden combinar para formar un sistema anular puenteado o espirocíclico.

45 [0031] En una realización preferida, el número de grupos R<sup>a</sup> + R<sup>b</sup> + R<sup>c</sup> + R<sup>d</sup> que son diferentes de hidrógeno es 0, 1 ó 2, En una realización más preferida, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, y R<sup>g</sup> se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido o sustituido, -COR<sup>h</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -CONR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>COR<sup>i</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NSO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, -NR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, y -OR<sup>h</sup>, en donde R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> se seleccionan independientemente del compuesto por hidrógeno y alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido y en donde las fracciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo compuesto por halógeno, -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>, -NHC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, en donde R<sup>n</sup>, R<sup>o</sup> y R<sup>p</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

60 [0032] En una realización más preferida, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, y R<sup>g</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización preferida, por lo menos tres de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, y R<sup>g</sup> son hidrógeno.

5 **[0033]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo, donde el grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Los ejemplos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, azaindolilo, azaindazolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo o tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que tienen por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo de arilo, tales como quinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo. Los sistemas heteroarilo preferidos de 6 anillos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo. Los sistemas heteroarilo preferidos de 5 anillos incluyen, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo.

15 **[0034]** El heterociclilo y el heteroarilo se pueden unir por cualquier heteroátomo o carbono de anillo disponible. Cada heterociclilo y heteroarilo puede tener uno o más anillos. Cuando hay presentes múltiples anillos, los mismos pueden estar fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Cada heterociclilo y heteroarilo debe contener por lo menos un heteroátomo (típicamente entre 1 y 5 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 5 átomos de nitrógeno, entre 0 y 2 átomos de azufre y entre 0 y 2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 3 átomos de nitrógeno, entre 0 y 1 átomos de azufre y entre 0 y 1 átomos de oxígeno. Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden ser sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede ser en un carbono o heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es oxo (=O ó -O), el grupo resultante puede tener o bien un carbonilo (-C(O)-) o bien un N-óxido (-N<sup>+</sup>-O).

25 **[0035]** Los sustituyentes adecuados para alquilo sustituido, alquenilo sustituido, y alquinilo sustituido incluyen halógeno, -CN, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O ó -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R" -NO<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR"<sup>m</sup>C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO<sub>2</sub>R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -NR"<sup>m</sup>S(O)NR'R", -NR"<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"<sup>m</sup>, -SiR'R"<sup>m</sup>, -N<sub>3</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de posibles sustituyentes va de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical.

30 **[0036]** Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido incluyen halógeno, -CN, -CO<sub>2</sub>R, -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O ó -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO<sub>2</sub>, -NR'C(O)R", -NR"<sup>m</sup>C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO<sub>2</sub>R", -NRS(O)R", -NR'S(O)<sub>2</sub>R", -NR"<sup>m</sup>S(O)NR'R", -NR"<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"<sup>m</sup>, -SiR'R"<sup>m</sup>, -N<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de sustituyentes posibles va desde cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático.

35 **[0037]** Según se han usado anteriormente, R', R" y R"<sup>m</sup> hacen referencia cada uno independientemente a una variedad de grupos que incluyen hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y ariloxialquilo sustituido o no sustituido. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 45 5, 6, ó 7 miembros (por ejemplo, -NR'R" incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además, R' y R", R" y R"<sup>m</sup>, o R' y R"<sup>m</sup> pueden formar junto con el átomo (los átomos) al (a los) que están unidos, un anillo sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros.

50 **[0038]** Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en donde T y U son independientemente -NR"<sup>m</sup>-, -O-, -CH<sub>2</sub>-, o un enlace simple, y q es un entero de entre 0 y 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A'-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B'-, en donde A' y B' son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NR"<sup>m</sup>-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>NR"<sup>m</sup>-, o un enlace simple, y r es un entero de entre 1 y 3. Uno de los enlaces simples del anillo nuevo así formado se puede sustituir opcionalmente con un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, donde s y t son independientemente enteros de entre 0 y 3, y X es -O-, -NR"<sup>m</sup>-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, ó -S(O)<sub>2</sub>NR'-. R"<sup>m</sup> se selecciona de hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido.

60 **[0039]** "Heteroátomo" está destinado a incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

**[0040]** Vehículo, diluyente, o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un vehículo, diluyente, o excipiente compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

- 5 **[0041]** “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que presenten una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales se pueden obtener a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, en función de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases haciendo entrar en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Entre las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc. Entre las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etimorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácidos haciendo entrar en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Entre las sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, y p-toluensulfónico.
- 10
- 15
- 20 **[0042]** Se incluyen también sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico (véase, por ejemplo, “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19, de Berge, S.M., et al). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición o bien de bases o bien de ácidos.
- 25
- 30 **[0043]** Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar haciendo entrar en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental según la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere con respecto a las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, aunque, por lo demás, las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto a efectos de la presente invención.
- 35 **[0044]** “Sal del mismo” se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se sustituye por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico. Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente.
- 40 **[0045]** Además de las formas de sales, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se sitúan en el reservorio de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.
- 45
- [0046]** Se pueden preparar profármacos modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escindan, o bien con una manipulación rutinaria o bien *in vivo*, en los compuestos parentales. Los profármacos incluyen compuestos en los que grupos hidroxilo, amino, sulfidrido o carboxilo se enlazan a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar, respectivamente, un grupo hidroxilo, amino, sulfidrido, o carboxilo libre. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la invención. La preparación, selección, y uso de profármacos se describe en “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, vol. 14 de la A.C.S. *Symposium Series*; “Design of Prodrugs”, de T. Higuchi y V. Stella, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward, B. Roche, *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press*, 1987.
- 50
- 55
- 60 **[0047]** Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus metabolitos farmacéuticamente aceptables. El término “metabolito” significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado metabólico de un compuesto de la invención (o una sal del mismo). En algunos aspectos, el metabolito puede ser un derivado funcional de un compuesto que es fácilmente convertible, *in vivo*, en un compuesto activo. En otros aspectos, el metabolito puede ser un compuesto activo.

**[0048]** “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento.

5 **[0049]** “Tratar” o “tratamiento” tal como se usan en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como una infección vírica, bacteriana o fúngica u otras enfermedades infecciosas, así como condiciones autoinmunes o inflamatorias) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano o un animal de compañía), que incluye mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, ralentizar o detener la evolución de la enfermedad o condición médica en un paciente; o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

15 **[0050]** Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas están destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfos). En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a situarse dentro del alcance de la presente invención.

20 **[0051]** Resultará evidente para alguien versado en la técnica que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, los diastereómeros, los isómeros geométricos y los isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) queden todos ellos incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo 125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

30 **[0052]** Los compuestos de la presente invención pueden incluir una marca detectable. Una marca detectable es un grupo que es detectable a bajas concentraciones, habitualmente inferiores a micromolares, posiblemente inferiores a nanomolares, y que se puede diferenciar fácilmente con respecto a otras moléculas, debido a diferencias en una propiedad molecular (por ejemplo, peso molecular, relación de masa con respecto a carga, radiactividad, potencial redox, luminiscencia, fluorescencia, propiedades electromagnéticas, propiedades de unión). Las marcas detectables se pueden detectar por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos o químicos.

40 **[0053]** Una amplia variedad de marcas detectables se encuentra dentro del alcance de la presente invención, incluyendo marcas hapténicas (por ejemplo biotina, o marcas usadas conjuntamente con anticuerpos detectables tales como anticuerpos con peroxidasa de rábano); marcas de etiquetas para espectrometría de masas (por ejemplo marcas de isótopos estables); marcas radioisotópicas (incluyendo  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$ , o  $^{32}\text{P}$ ); marcas de quelatos metálicos; marcas luminiscentes incluyendo marcas fluorescentes (tales como fluoresceína, isotiocianato, rojo Texas, rodamina, o proteína fluorescente verde), marcas fosforescentes, y marcas quimioluminiscentes, que presentan típicamente un rendimiento cuántico superior a 0,1; marcas electroactivas y de transferencia de electrones; marcas moduladoras de enzimas, que incluyen coenzimas, catalizadores organometálicos, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina y otras usadas comúnmente en un ELISA; marcas fotosensibilizadoras; marcas de perlas magnéticas incluyendo Dynabeads; marcas colorimétricas tales como oro coloidal, plata, selenio, u otros metales y marcas de sol metálica (véase la patente U.S. n.º 5.120.643), o marcas de perlas de vidrio o plástico coloreado (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, o látex); y marcas de negro de carbón. Las patentes que dan a conocer el uso de dichas marcas detectables incluyen las patentes U.S. n.º 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345; 4.277.437; 4.275.149; 4.366.241; 6.312.914; 5.990.479; 6.207.392; 6.423.551; 6.251.303; 6.306.610; 6.322.901; 6.319.426; 6.326.144; y 6.444.143.

55 **[0054]** Las marcas detectables están disponibles comercialmente o se pueden preparar tal como conocen los versados en la técnica. Las marcas detectables se pueden unir covalentemente a los compuestos usando un grupo funcional reactivo, el cual se puede localizar en cualquier posición apropiada. Los métodos para unir una marca detectable son conocidos por los versados en la técnica. Cuando el grupo reactivo se une a un alquilo, o cadena alquílica sustituida anclada a un núcleo de arilo, el grupo reactivo se puede localizar en una posición terminal de una cadena alquílica.

## 60 **Compuestos**

**[0055]** La presente invención proporciona compuestos que modulan por lo menos una de la actividad CCR9. Los receptores de quimiocinas son proteínas integrales de membrana que interaccionan con un ligando extracelular, tal como una quimiocina, y median una respuesta celular para el ligando, por ejemplo, la quimiotaxis, aumento de la concentración intracelular de iones calcio. Por lo tanto, la modulación de una función de receptor de quimiocinas, por

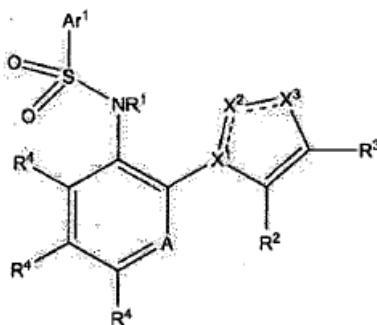


ejemplo, la interferencia con una interacción ligando receptor de quimiocinas, modulará una respuesta mediada por el receptor de quimiocinas, y tratará o prevendrá una condición o enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas. La modulación de una función de receptor de quimiocinas incluye tanto el estímulo como la inhibición de la función. El tipo de modulación lograda dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

**[0056]** Por ejemplo, compuestos de esta invención actúan como antagonistas potentes del CCR9, y esta actividad antagonista se ha confirmado adicionalmente en pruebas con animales en relación con la inflamación, uno de los estados patológicos distintivos del CCR9. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en la presente son útiles en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por el CCR9, y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas de CCR9 competitivos.

**[0057]** En las fórmulas expuestas a continuación, cuando una variable aparece más de una vez en la misma fórmula, puede ser o bien la misma o bien diferente. Por ejemplo, en la fórmula (II), un  $R^4$  puede ser halógeno y el resto puede ser hidrógeno.

**[0058]** En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (I), o sales o N-óxidos de la misma:



en donde  $Ar^1$  es un arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido o un heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido; presentando cada uno de ellos entre 0 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-OC(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)R^3$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5CO_2R^3$ ,  $-NR^5S(O)_2R^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-S(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-S(O)_2NR^3R^4$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido;

A es N o  $CR^4$ ;

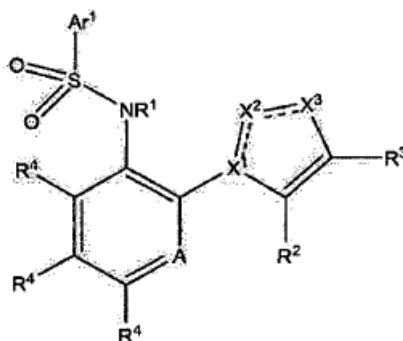
$X^1$ --- $X^2$ --- $X^3$  se seleccionan del grupo compuesto por:

$N-N=N$ ,  
 $N-C(R^6)=N$ , y  
 $N-N=C(R^7)$ ,  
 (tal que  $---$  es o bien un enlace simple o bien un enlace doble);

$R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;

cada  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$ , cuando esté presente, se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-OC(O)NR''R'$ ,  $-NR'''C(O)R'$ ,  $-NR'''C(O)NR''R'$ ,  $-NR''R'$ ,  $-NR'''CO_2R'$ ,  $-SR$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'$ ,  $-NR'''S(O)_2R'$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; o  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido; cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)ZNR''R'$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; y  $R'$ ,  $R''$ , y  $R'''$  son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o arilo  $C_{1-4}$  no sustituido; o  $R'$  y  $R''$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

**[0059]** En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (I), o sales o N-óxidos de la misma:



en donde Ar<sup>1</sup> es un arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido o un heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido; presentando cada uno de ellos entre 0 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, =O, -C(O)R<sup>3</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -OC(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido;

A es N o CR<sup>4</sup>;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> se seleccionan del grupo compuesto por:

N-N=N  
 N-C(R<sup>6</sup>)=N  
 N-N=C(R<sup>7</sup>)  
 N-C(R<sup>6</sup>)=C(R<sup>7</sup>)

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;

cada R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, cuando esté presente, se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR, -OC(O)R, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR''R', -OC(O)NR''R', -NR'''C(O)R', -NR'''C(O)NR''R', -NR''R', -NR'''CO<sub>2</sub>R', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR''R', -NR''S(O)<sub>2</sub>R', arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; siempre que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR''R', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR''R', arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; y

R', R'', y R''' son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o arilo C<sub>1-4</sub> no sustituido; o R' y R'' junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

**[0060]** En una realización de la presente invención, cada R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, cuando esté presente, se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR, -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR''R', -OC(O)NR''R', -NR'''C(O)R', -NR'''C(O)NR''R', -NR''R', -NR'''CO<sub>2</sub>R', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR''R', -NR''S(O)<sub>2</sub>R', arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido.

**[0061]** En una realización, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo compuesto por:

4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-4-clorofenil)-N,N-dimetil-1 H-pirazol-4-carboxamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1 H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-indol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;

4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1 H-indazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(9H-purin-9-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(7H-purin-7-il)fenil)bencensulfonamida;  
 5 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil)bencensulfonamida;  
 10 N-(2-(2-amino-7H-purin-7-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 N-(2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 15 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 20 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropoxibencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)bencensulfonamida;  
 25 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-pentilbencensulfonamida; y  
 N-(2-(2-amino-9H-purin-9-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida; o una sal de los mismos.

**[0062]** En una realización, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo compuesto por:

30 N-(2-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo;  
 N-(2-(5-amino-1 H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 35 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida;  
 N-(2-(5-amino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;  
 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N,N-dimetil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;  
 N-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 40 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;  
 ácido 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(dimetilamino)-1 H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(4-amino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 45 N-(2-(4-amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-morfolino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-morfolino-2-(4-morfolino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(3,4-dicloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 50 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-cianofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-  
 il)fenil)bencensulfonamida;  
 55 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(4-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-  
 il)fenil)bencensulfonamida;  
 60 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;

4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-3-fluoro-4-morfolinobencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1 H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida; y  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 o una sal de los mismos.

10 **[0063]** En una realización, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo compuesto por:

N-(2-(5-amino-1 H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 15 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-buti)-N-(5-cloro-2-(2-isopropil-1H-imidazo)-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-indol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(9H-purin-9-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazo)-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-isopropil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-1 H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-1 H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-metil-1 H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,3-dimetil-1 H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,N,3-trimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 ácido 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico);  
 45 N-(2-(4-amino-1 H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 N-(1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)acetamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-acetilbencensulfonamida; y  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(hidroxiimino)etil)bencensulfonamida; o una sal de los  
 50 mismos.

**[0064]** En una realización, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo compuesto por:

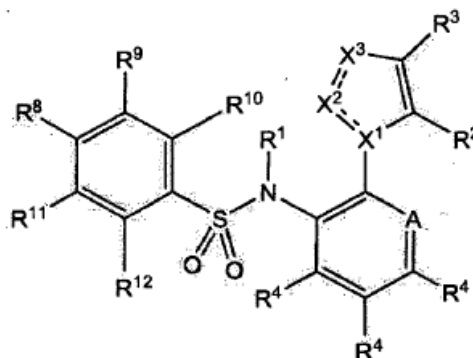
N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(metoxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-aminoetil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(metilamino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(dimetilamino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-morfolinoetil)bencensulfonamida;  
 N-(4-Cloro-2[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencen- sulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(etoxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(aliloxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(tert-butoxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 ácido 2-((1-(4-(N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)sulfamoil)fenil)etilidaneamino)acético;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencensulfonamida;

2-(4-(N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)sulfamilo)fenil)-2-metilpropanoato de metilo;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-cianobencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)bencensulfonamida;  
 5 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-i)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxibutan-2-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxietil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-yodobencensulfonamida;  
 10 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etinil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butit-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-meti)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-((metilamino)metil)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((isopropilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 15 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((ciclopropilamino)metil)-5-metil-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((dimetilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 ácido 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;  
 20 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(oxazol-2-il)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((isopropilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(morfolinometil)-1 H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 25 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metilbencensulfonamida;  
 30 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-3-cloro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibencensulfonamida; y  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)bencensulfonamida;  
 o una sal de los mismos.

35 **[0065]** En una realización, un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo compuesto por:

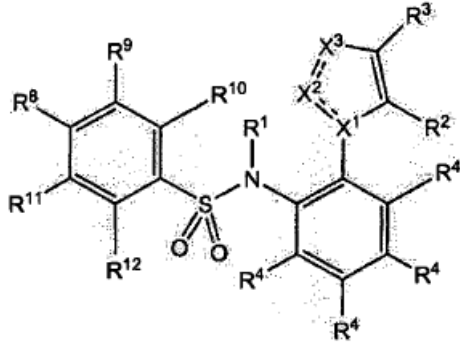
4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etinil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida;  
 40 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(hidroxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxietil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 sal sódica de N-(4-cloro-2 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencen-sulfonamida;  
 N-(4-Cloro-2 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencen-sulfonamida;  
 45 sal sódica de N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida;  
 y  
 N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida.

50 **[0066]** En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (II), o sales de la misma



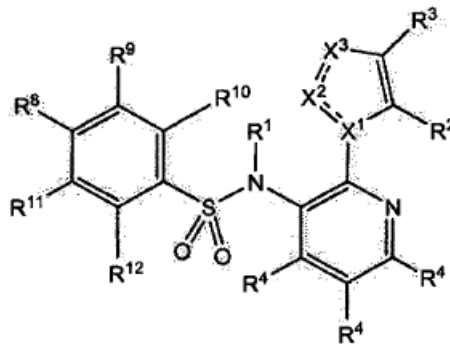
en donde  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , y  $R^{12}$  se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, -CN, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>, en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ , y  $X^3$  son tal como se ha definido anteriormente en la Fórmula I.

- 5 **[0067]** En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (III), o sales de la misma:



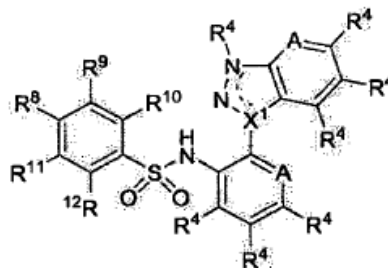
en donde  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son tal como se ha definido para la fórmula (II).

- 10 **[0068]** En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (IV), o sales de la misma.



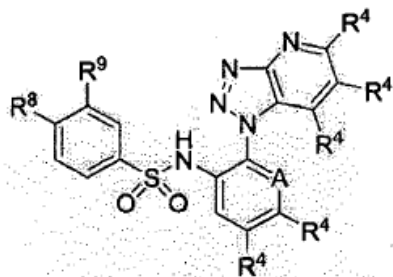
- 15 en donde  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , y  $R^{12}$  son tal como se ha definido para la fórmula (II).

**[0069]** En una realización, el compuesto es de la fórmula (V), o una sal de la misma:



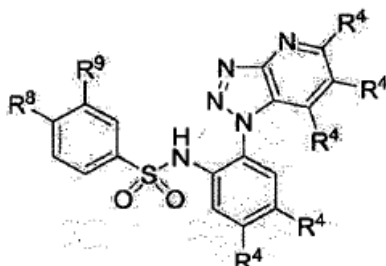
- 20 en donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $X^1$  y A son tal como se ha definido en la fórmula (II).

**[0070]** En una realización, el compuesto es de la fórmula (VI), o una sal de la misma:



en donde  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , y A son tal como se ha definido en la fórmula (II).

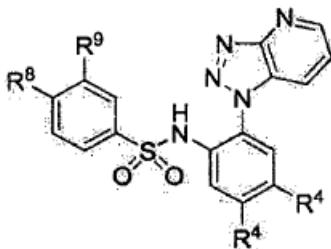
[0071] En una realización, el compuesto es de la fórmula (VII), o una sal de la misma:



5

en donde  $R^4$ ,  $R^8$ , y  $R^9$  son tal como se ha definido en la fórmula (II).

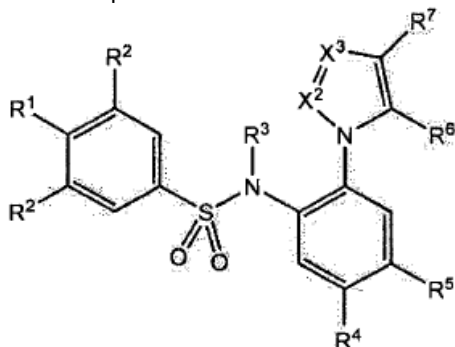
[0072] En una realización, el compuesto es de la fórmula (VIII), o una sal de la misma:



10

en donde  $R^4$ ,  $R^8$ , y  $R^9$  son tal como se ha definido en la fórmula (II).

[0073] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CI):



15

en donde  $R^1$  es halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$ , alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ , o haloalquilo  $C_{1-8}$ ;

cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$ ,  $-CN$ , o haloalquilo  $C_{1-8}$ ;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;

$R^4$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;

$R^5$  es halógeno,  $-CN$  o alquilo  $C_{1-8}$ ;

20

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-OC(O)NR''R'$ ,  $-NR'''C(O)R'$ ,  $-NR'''C(O)NR''R'$ ,  $-NR''R'$ ,  $-NR'''CO_2R'$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'$ ,  $-NR''S(O)_2R'$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; o  $R^6$  y  $R^7$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

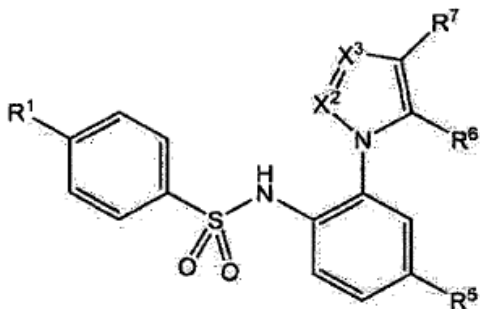
R', R'', y R''' son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido; o R' y R'' junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

X<sup>3</sup> es CR<sup>8</sup> o N; y

X<sup>2</sup> es CR<sup>9</sup> o N; o una sal o N-óxido de los mismos, siempre que, cuando al mismo tiempo X<sup>3</sup> sea CR<sup>8</sup> y X<sup>2</sup> sea CR<sup>9</sup>, entonces R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos que sustituye formen un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

[0074] En una realización, para los compuestos de la presente invención de la fórmula (CI), R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR, -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR''R', -OC(O)NR''R', -NRC(O)R', -NR'''C(O)NR''R', -NR''R', -NR'''CO<sub>2</sub>R', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR''R', -NR'''S(O)<sub>2</sub>R', arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido.

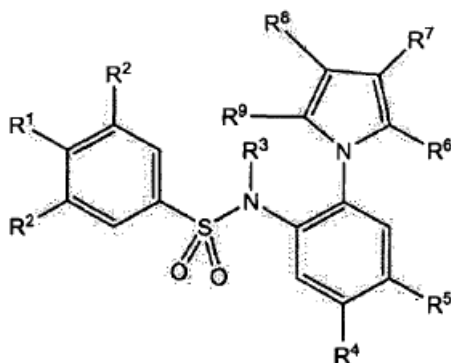
[0075] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CII), o una sal de la misma:



15 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>2</sup> son tal como se ha descrito en la fórmula (I).

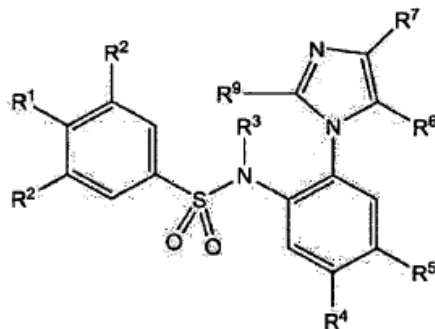
[0076] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CIII), o una sal de la misma:

20



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son tal como se ha descrito en la fórmula (CI).

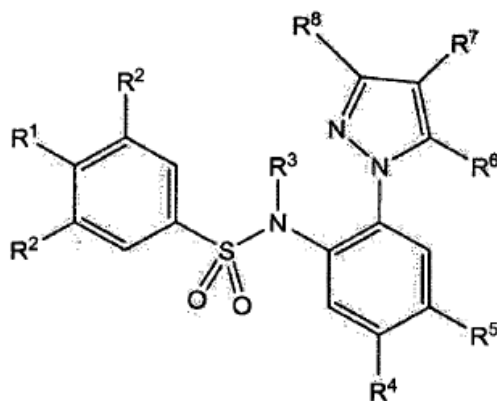
[0077] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CIV), o una sal de la misma:



25 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>9</sup> son tal como se ha descrito en la fórmula (CI).

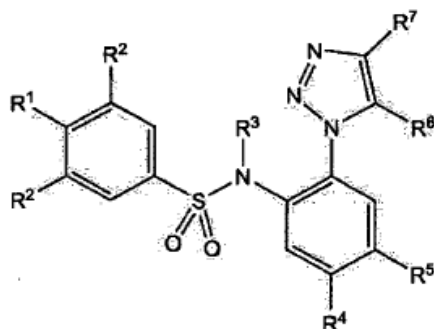
[0078] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CV), o una sal de la misma:





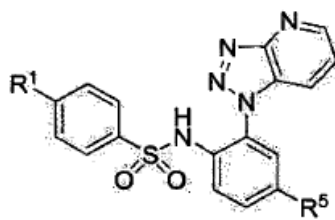
5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>9</sup> son tal como se ha descrito en la fórmula (CI).

[0079] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CVI), o una sal de la misma:



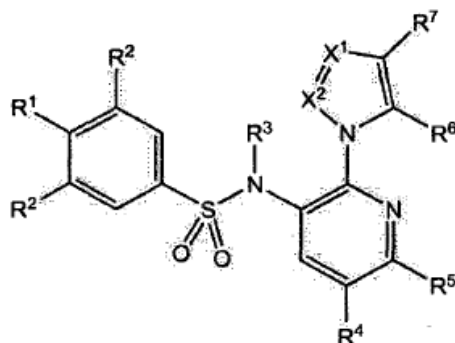
10 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>9</sup> son tal como se ha descrito en la fórmula (CI).

[0080] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CVII) o una sal de la misma:



15 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se ha descrito en la fórmula (CI).

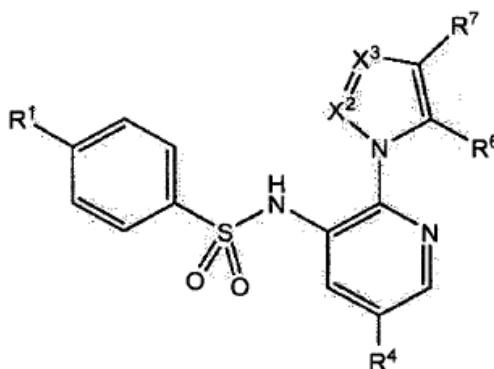
[0081] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CVIII):



20 en donde R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, -CN, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>;

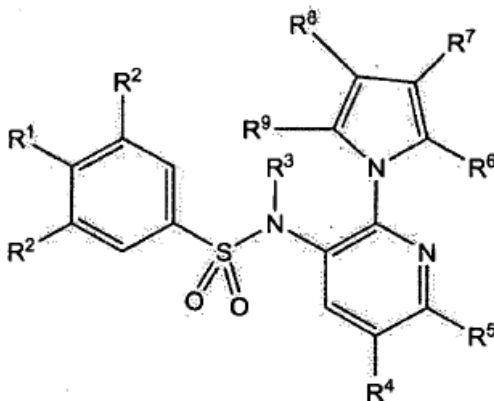
- cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , -CN, o haloalquilo  $C_{1-8}$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;  
 $R^4$  es halógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;  
 $R^5$  es hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo  $C_{1-8}$ ;  
 5  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, -CN, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR, -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR''R', -OC(O)NR''R', -NR'''C(O)R', -NR'''C(O)NR''R', -NR''R', -NR'''CO<sub>2</sub>R', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR''R', -NR''S(O)<sub>2</sub>R', arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; o  
 10  $R^6$  y  $R^7$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;  
 $R'$ ,  $R''$ , y  $R'''$  son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido; o  $R'$  y  $R''$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;  
 $X^3$  es CR<sup>8</sup> o N; y  
 $X^2$  es CR<sup>9</sup> o N; o una sal o N-óxido de los mismos, siempre que, cuando al mismo tiempo  $X^3$  sea CR<sup>8</sup> y  $X^2$  sea CR<sup>9</sup>,  
 15 entonces  $R^6$  y  $R^7$  junto con los átomos que sustituye forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

**[0082]** En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CCII), o una sal de la misma:



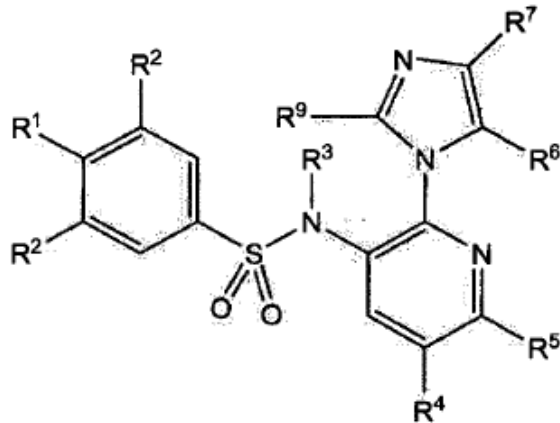
- 20 en donde  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X^3$  y  $X^2$  son tal como se ha definido en la fórmula (CCI).

**[0083]** En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CCIII), o una sal de la misma:



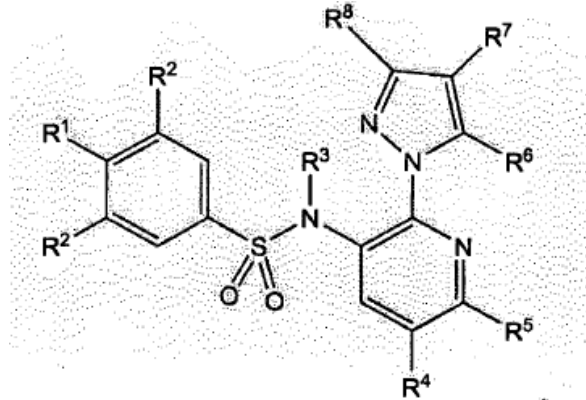
- 25 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , y  $R^9$  son tal como se ha definido en la fórmula (CCI).

**[0084]** En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CCIV), o una sal de la misma:



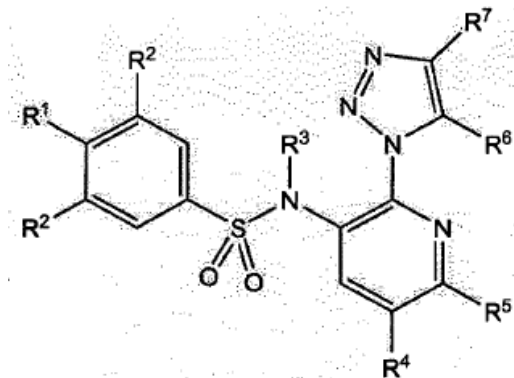
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>9</sup> son tal como se ha definido en la fórmula (CCI).

[0085] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CCV), o una sal de la misma:



5 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son tal como se ha definido en la fórmula (CCI).

[0086] En otra realización, los compuestos de la presente invención son de la fórmula (CCVI), o una sal de la misma:

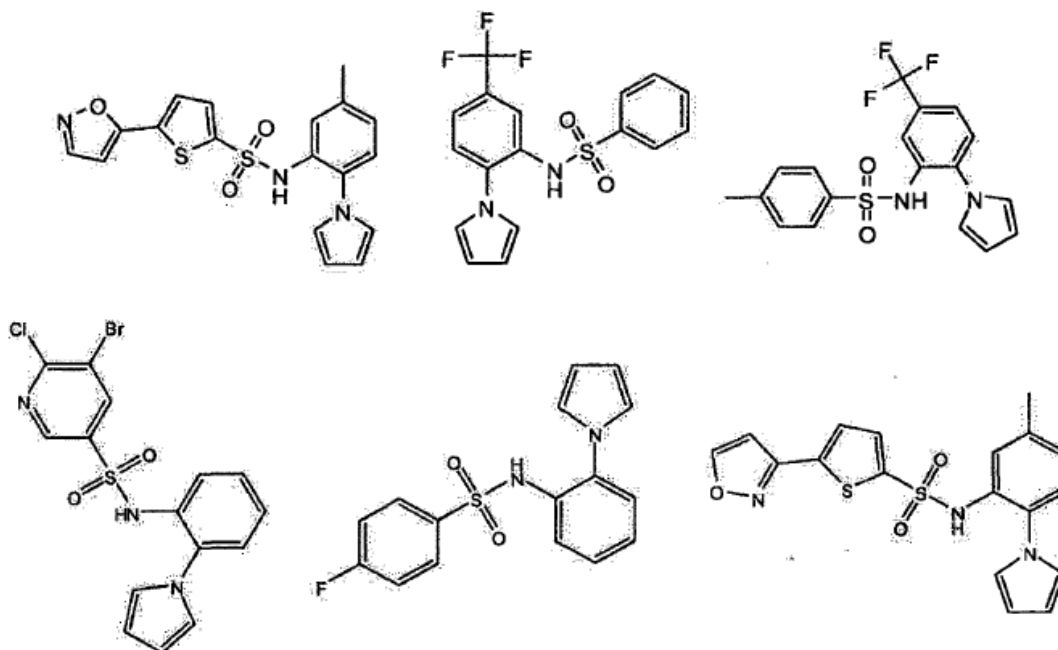


en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> son tal como se ha definido en la fórmula (CCI).

[0087] En las siguientes realizaciones preferidas, las variables se definen cuando están presentes. Por ejemplo, para las realizaciones preferidas I a IV, Ar está solamente en la fórmula (I); mientras R<sup>8</sup> está solamente presente en la fórmula (I a IV).

30 **Compuestos conocidos**

[0088] Los compuestos que se muestran a continuación:



a los que se hace referencia también como:

- 5 2-Tiofensulfonamida, 5-(5-isoxazolil)-N-[5-metil-2-(1H-pirrol-1-il)fenil];  
 Bencensulfonamida, N-[2-(1 H-pirrol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil];  
 Bencensulfonamida, 4-metil-N-[2-(1H-pirrol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil];  
 3-Piridinsulfonamida, 5-bromo-6-cloro-N-[2-(1H-pirrol-1-il)fenil];  
 Bencensulfonamida, 4-fluoro-N-[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]; y  
 10 2-Tiofensulfonamida, 5-(3-isoxazolil)-N-[5-metil-2-(1H-pirrol-1-il)fenil],

son conocidos, pero no como antagonistas de CCR9 ó CCR2.

#### Realizaciones preferidas I a IV

- 15 **[0089]** En una realización, Ar es un arilo C<sub>6-10</sub>.
- [0090]** En una realización, Ar es fenilo.
- 20 **[0091]** En una realización, Ar es un heteroarilo C<sub>5-10</sub>.
- [0092]** En una realización, Ar es un heteroarilo C<sub>5</sub>, preferentemente con un heteroátomo que es N, O o S.
- 25 **[0093]** En una realización, Ar es un arilo C<sub>6-10</sub> con por lo menos un sustituyente diferente de hidrógeno; preferentemente halógeno o alquilo.
- [0094]** En una realización, Ar es un arilo C<sub>6-10</sub> con por lo menos dos sustituyentes diferentes de hidrógeno; preferentemente en donde por lo menos uno es halógeno o alquilo.
- 30 **[0095]** En una realización, Ar es un arilo bicíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.
- [0096]** En una realización, Ar es CR<sup>4</sup>.
- 35 **[0097]** En una realización, Ar es N.
- [0098]** En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o halógeno.
- [0099]** En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.
- 40 **[0100]** En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, en donde R<sup>8</sup> está sustituido con -OH.

- [0101] En una realización, R<sup>8</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.
- 5 [0102] En una realización, R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o halógeno.
- [0103] En una realización, R<sup>9</sup> es flúor.
- [0104] En una realización, X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es CR<sup>6</sup> y X<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup>.
- 10 [0105] En una realización, X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es N y X<sup>3</sup> es CR<sup>7</sup>.
- [0106] En una realización, X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es CR<sup>6</sup> y X<sup>3</sup> es N.
- [0107] En una realización, X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es N y X<sup>3</sup> es N.
- 15 [0108] En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos que sustituyen, forman un anillo de 5 ó 6 miembros.
- [0109] En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos que sustituyen, forman fenilo.
- 20 [0110] En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos que sustituyen, forman una piridina.
- [0111] En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos que sustituyen, forman una pirimidina.
- [0112] En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos que sustituyen, forman una piracina.
- 25 [0113] En una realización, el R<sup>4</sup> para con respecto al enlace sulfonamida es halógeno.
- [0114] En una realización, el R<sup>4</sup> meta con respecto al enlace sulfonamida y para con respecto al anillo de 5 miembros es halógeno.
- 30 **Realizaciones preferidas V a VIII**
- [0115] En una realización, el R<sup>4</sup> para con respecto al enlace sulfonamida es halógeno.
- 35 [0116] En una realización, el R<sup>4</sup> meta con respecto al enlace sulfonamida y para con respecto al anillo de 5 miembros es halógeno.
- [0117] En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.
- 40 [0118] En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, en donde R<sup>8</sup> está sustituido con -OH.
- [0119] En una realización, R<sup>8</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.
- [0120] En una realización, R<sup>9</sup> es flúor.
- 45 **Sustituyentes preferidos para la fórmula CI a CVII**
- [0121] En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido o sustituido.
- 50 [0122] En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, en donde R<sup>8</sup> está sustituido con -OH.
- [0123] En una realización, R<sup>1</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- [0124] En una realización, R<sup>1</sup> alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.
- 55 [0125] En una realización, R<sup>1</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.
- [0126] En una realización, cada R<sup>2</sup> es hidrógeno.
- 60 [0127] En una realización, por lo menos un R<sup>2</sup> es flúor.
- [0128] En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0129] En una realización, R<sup>4</sup> es hidrógeno.

[0130] En una realización, R<sup>5</sup> es halógeno, más preferentemente cloro.

[0131] En una realización, R<sup>6</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O ó -O'), y -OR', donde R' y R'' se han definido anteriormente en la sección de definiciones como sustituyentes adecuados para alquilo sustituido. Cuando R<sup>6</sup> es alquilo sustituido, los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, y -OR'.

[0132] En una realización, R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido.

[0133] En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos un arilo C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

[0134] En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos un heteroarilo C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

[0135] En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos una piridina sustituida o no sustituida.

[0136] En una realización, R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido.

#### Realizaciones preferidas de fórmula CCI a CCVI

[0137] En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>.

[0138] En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido o sustituido.

[0139] En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido, en donde R<sup>8</sup> está sustituido con -OH.

[0140] En una realización, R<sup>1</sup> es C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

[0141] En una realización, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido.

[0142] En una realización, R<sup>1</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

[0143] En una realización, cada R<sup>2</sup> es hidrógeno.

[0144] En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

[0145] En una realización, R<sup>4</sup> es halógeno, preferentemente cloro.

[0146] En una realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno.

[0147] En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos un arilo C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

[0148] En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos un heteroarilo C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido.

[0149] En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos una piridina sustituida o no sustituida.

#### Composiciones que modulan la actividad de las quimiocinas

[0150] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que modulan la actividad de las quimiocinas, específicamente la actividad del CCR9. En general, las composiciones para modular la actividad de receptores de quimiocinas en humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tenga cualquiera de las fórmulas (I a VIII).

[0151] El término "composición" tal como se usa en el presente documento está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Con "farmacéuticamente aceptable" se pretende significar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

[0152] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar adecuadamente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de conseguir que el ingrediente activo entre en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan consiguiendo de manera uniforme e íntima que el ingrediente activo entre en asociación con

un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto del objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado al producirse el proceso o condición de enfermedades.

5 **[0153]** Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, losanges, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsificaciones según se describe en la patente U.S. n.º 6.451.339, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones  
10 pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente estéticas y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o pueden tener un recubrimiento entérico o de otro tipo mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los mismos también se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Pat. U.S. n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

25 **[0154]** Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, se pueden preparar emulsiones con un ingrediente inmiscible en agua tal como aceites y las mismas se pueden estabilizar con surfactantes tales como monodiglicéridos, ésteres de PEG.

30 **[0155]** Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxitileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxitileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

45 **[0156]** Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden adicionar agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

50 **[0157]** Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por medio de los correspondientes ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

60 **[0158]** Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gommas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxitileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

**[0159]** Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes. Se pueden preparar soluciones orales en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y surfactantes.

**[0160]** Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se encuentra el agua, la solución de Ringer y una solución de cloruro sódico isotónica. Adicionalmente, como disolvente o medio de suspensión se utilizan convencionalmente aceites fijos, estériles. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, en la preparación de inyectables encuentran uso ácidos grasos tales como el ácido oleico.

**[0161]** Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar por aplicación ocular por medio de soluciones o pomadas. Todavía adicionalmente, se puede lograr una aplicación transdérmica de los compuestos en cuestión por medio de parches iontoforéticos y similares.

**[0162]** Para uso tópico, se utilizan cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

**[0163]** Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos según se indica en el presente documento, tales como los correspondientes aplicados en el tratamiento de las condiciones patológicas antes mencionadas.

**[0164]** En una realización, la presente invención proporciona una composición que está compuesta por un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

### **Uso en el tratamiento**

**[0165]** En función de la enfermedad a tratar y de la condición del sujeto, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por vías de administración orales, parenterales (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación, nasales, vaginales, rectales, sublinguales, o tópicas, y se pueden formular, de manera individual o conjunta, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contengan excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, apropiados para cada vía de administración. La presente invención contempla también la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención en una formulación depot.

**[0166]** En el tratamiento o prevención de condiciones que requieren la modulación de un receptor de quimiocinas, un nivel de dosificación apropiado estará de forma general entre 0,001 y 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día, el cual se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación estará entre 0,01 y 25 mg/kg por día; más preferentemente entre 0,05 y 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede estar entre 0,01 y 25 mg/kg por día, entre 0,05 y 10 mg/kg por día, o entre 0,1 y 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede estar entre 0,005 y 0,05, entre 0,05 y 0,5 entre 0,5 y 5,0, o entre 5,0 y 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen entre 1,0 y 1.000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0; 500,0; 600,0; 750,0; 800,0; 900,0; y 1.000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de entre 1 y 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

**[0167]** No obstante, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular se pueden hacer variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, características hereditarias, salud general, sexo, dieta, modo y hora de administración, tasa de excreción, combinación del fármaco, la severidad de la condición particular, y el huésped que experimenta la terapia.



5 **[0168]** Todavía en otras realizaciones, los presentes compuestos están destinados a usarse en el tratamiento de enfermedades alérgicas, en las que un compuesto o composición de la invención se administra o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico, en donde dicho segundo agente terapéutico es una antihistamina. Cuando se usan en combinación, el profesional médico puede administrar una combinación del compuesto o composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Además, el compuesto o composición y el segundo agente terapéutico se pueden administrar secuencialmente, en cualquier orden.

10 **[0169]** Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que presenten utilidades relacionadas para prevenir y tratar la condición o enfermedad de interés, tal como condiciones y enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y aquellas patologías indicadas anteriormente. La selección de los agentes apropiados para ser usados en terapias combinadas las pueden realizar aquellos con conocimientos habituales en la materia. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de manera sinérgica para lograr el tratamiento o prevención de los diversos trastornos. Usando este planteamiento, se puede lograr una eficacia terapéutica con dosificaciones menores de cada agente, reduciendo de este modo el potencial de efectos secundarios negativos.

20 **[0170]** En el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de inflamación, los compuestos de la presente invención se pueden usar conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, secuestrantes de TNF biológicos, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap.

25 **[0171]** De modo similar, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista del H<sub>2</sub>, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como pseudoefedrina; un antitusivo tal como codeína; un diurético; un antihistamínico sedante o no sedante; un antagonista del antígeno muy tardío (VLA-4); un inmunosupresor tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, agonistas del receptor EDG, u otros inmunosupresores de tipo FK-506; un esteroide; un agente antiasmático no esteroideo tal como un agonista de  $\beta_2$ , un antagonista de los leucotrienos, o un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos; un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); un agente reductor de colesterol tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un secuestrante, o un inhibidor de la absorción de colesterol; y un agente antidiabético tal como insulina, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa o glitazonas.

35 **[0172]** La relación de pesos del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo se puede hacer variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID, la relación de pesos del compuesto de la presente invención con respecto al NSAID estará comprendida en general entre 1.000:1 y 1:1.000, preferentemente entre 200:1 y 1:200. Combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también se situarán en general dentro del intervalo antes mencionado, aunque en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

#### 45 **Uso en el tratamiento o la prevención de condiciones o enfermedades mediadas por el CCR9**

50 **[0173]** La presente invención proporciona compuestos para ser usados en el tratamiento o la prevención de una condición o enfermedad mediada por el CCR9 administrando, a un sujeto que presenta dicha condición o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de las fórmulas anteriores. Los compuestos para ser usados en la presente invención incluyen los compuestos correspondientes según las fórmulas anteriores, los correspondientes proporcionados anteriormente como realizaciones, los correspondientes ejemplificados específicamente en los ejemplos posteriores, y los correspondientes provistos de estructuras específicas en el presente documento. "Sujeto" se define en el presente documento de manera que incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un humano.

55 **[0174]** Tal como se usan en el presente documento, la expresión "condición o enfermedad mediada por el CCR9" y expresiones y términos relacionados se refieren a una condición o enfermedad caracterizada por una actividad funcional del CCR9 inapropiada, es decir, menor o mayor que la normal. La actividad funcional CCR9 inapropiada podría surgir como consecuencia de la expresión del CCR9 en células que normalmente no expresan el CCR9, de un aumento de la expresión del CCR9 (lo cual conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores) o de una reducción de la expresión del CCR9. La actividad funcional CCR9 inapropiada también podría surgir como consecuencia de la secreción de TECK por células que normalmente no secretan TECK, de un aumento de la expresión de TECK (lo cual conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunoreguladores) o de una reducción de la expresión de TECK. Una condición o enfermedad mediada por el CCR9 puede ser mediada de manera

completa o parcial por una actividad funcional CCR9 inapropiada. No obstante, una condición o enfermedad mediada por el CCR9 es aquella en la que la modulación del CCR9 da como resultado algún efecto sobre la condición o enfermedad subyacente (por ejemplo, un antagonista del CCR9 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente por lo menos en algunos pacientes).

5

**[0175]** La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto en cuestión, que producirá la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, o animal, tal como un humano, que está siendo buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro suministrador del tratamiento.

10

**[0176]** Con los presentes compuestos y composiciones se pueden tratar o prevenir enfermedades y condiciones asociadas a la inflamación, a trastornos inmunitarios, a infecciones y a cáncer. En un grupo de realizaciones, con inhibidores de la función CCR9 se pueden tratar enfermedades o condiciones, incluyendo enfermedades crónicas, de humanos u otras especies. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias a alimentos, (2) enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la colitis microscópica, la ileítis y la enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, rinitis alérgicas, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y similares, (9) enfermedades autoinmunes, tales como fibromialgia, escleroderma, espondilitis anquilosante, RA juvenil, enfermedad de Still, RA juvenil poliarticular, RA juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, glomerulonefritis, y similares, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos), (11) enfermedad de injerto contra huésped (incluyendo tanto la aguda como la crónica), (12) otras enfermedades en las que se deban inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, (13) alergias a alimentos inmunomediadas tales como la enfermedad celiaca (14) fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, (15) síndrome del intestino irritable, (16) colangitis esclerosante primaria y (17) cáncer (incluyendo tanto primario como metastásico).

30

**[0177]** En otro grupo de realizaciones, se pueden tratar enfermedades o condiciones con moduladores y agonistas de la función CCR9. Entre los ejemplos de enfermedades a tratar modulando la función CCR9 se incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que la angiogénesis o neovascularización juega un papel clave (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, por ejemplo, infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como condiciones de trasplantes de órganos y condiciones de trasplantes de piel. La expresión “condiciones de trasplantes de órganos” pretende incluir condiciones de trasplantes de médula ósea y condiciones de trasplante de órganos sólidos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

35

40

**[0178]** Preferentemente, los presentes métodos se refieren al tratamiento de enfermedades o condiciones seleccionadas de una enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, una enfermedad autoinmune tal como artritis reumatoide y alergias a alimentos inmunomediadas tales como la enfermedad celiaca.

45

**[0179]** Todavía en otras realizaciones, los presentes métodos se refieren al tratamiento de la psoriasis, en donde un compuesto o composición de la invención se usa de manera individual o en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un corticoesteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de la vitamina D<sub>3</sub>, PUVA y antralina.

50

**[0180]** En otras realizaciones, los presentes métodos se refieren al tratamiento de la dermatitis atópica usando un compuesto o composición de la invención o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un lubricante y un corticoesteroide.

55

**[0181]** En realizaciones adicionales, los presentes métodos se refieren al tratamiento del asma usando un compuesto o composición de la invención o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico tal como un agonista  $\beta_2$  y un corticoesteroide.

### Preparación de moduladores

60

**[0182]** Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, aunque no limitar, la invención reivindicada.

**[0183]** Adicionalmente, aquellos versados en la técnica reconocerán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar usando una variedad de transformaciones normalizadas de química orgánica.

5 **[0184]** En los ejemplos se resumen ciertos tipos generales de reacciones utilizadas ampliamente para sintetizar compuestos objetivo en esta invención. Específicamente se proporcionan procedimientos genéricos para la formación de sulfonamidas, la formación de N-óxidos de piridina y la síntesis de 2-aminofenil-arilmetanona a través de planteamientos del tipo Friedel-Crafts, aunque se describen otros muchos procedimientos químicos convencionales y los mismos se utilizaron de manera rutinaria.

**[0185]** A continuación se incluyen transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden usar para preparar compuestos de la invención.

10 **[0186]** Estas transformaciones representativas incluyen: manipulaciones convencionales de grupos funcionales; reducciones tales como nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales incluyendo alcoholes y piridinas; sustituciones de arilo a través de *IPSO* u otros mecanismos para la introducción de una variedad de grupos incluyendo nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y supresiones de grupos protectores; formación y reacción de Grignard con un electrófilo; acoplamiento cruzados mediados por un metal incluyendo, aunque sin carácter limitativo, reacciones de Buckvald, Suzuki y Sonigashira; halogenizaciones y otras reacciones de sustitución aromática electrofílica; formaciones de sales de diazonio y reacciones de estas especies; eterificaciones; condensaciones, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones ciclativas que derivan en grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y la reacción de la especie arilo-metal consiguiente con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o una amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacciones de sustitución nucleofílica; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamidas; clorosulfonaciones; hidrólisis de ésteres y otras relacionadas.

**[0187]** Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas estas variantes de dichos compuestos se sitúan dentro del alcance de la invención.

25 **[0188]** En las descripciones de las síntesis que se ofrecen a continuación, algunos precursores se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, y GFS Chemicals.

30 **[0189]** Compuestos de la invención, incluyendo aquellos enumerados en la tabla de actividades, se pueden realizar a través de los métodos y planteamientos descritos en la siguiente sección de experimentos, y mediante el uso de transformaciones convencionales de química orgánica que son bien conocidas para aquellos versados en la técnica.

### Ejemplos

35 **[0190]** Compuestos ejemplificativos de la invención y compuestos usados en composiciones farmacéuticas de la invención incluyen los compuestos enumerados en la siguiente tabla. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en esta tabla son también útiles en la invención y en composiciones farmacéuticas de la invención. Estos compuestos se sitúan dentro del alcance de la presente invención y se sometieron a prueba en relación con la actividad del CCR9 según se describe más abajo.

45 **[0191]** Los reactivos y disolventes usados posteriormente se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Se registraron <sup>1</sup>H-NMR en un espectrómetro de NMR de 400 MHz Varian Mercury. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (br, ancho; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete) y número de protones. Se informa de los resultados de la espectrometría de masas como la relación de la masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas, se informa de un único valor de m/e para el ión M+H (o, según se indique, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de los isótopos se corresponden con las fórmulas esperadas en todos los casos. Se efectuó un análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) en un espectrómetro de masas con electropulverización MSD de Hewlett-Packard usando la HPLC HP1100 para la entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro, con el disolvente entregado, en el espectrómetro de masas, el cual realizó una exploración de 100 a 1.500 daltons. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico 1 % como disolvente entregado. Los compuestos proporcionados posteriormente también se pudieron analizar en el modo ESI negativo, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

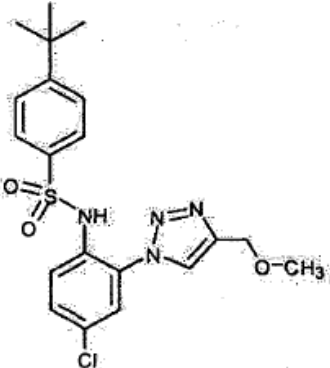
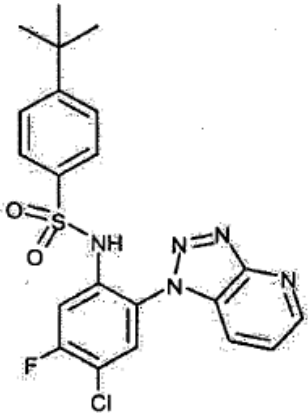
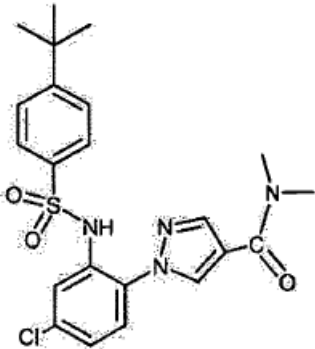
### Ejemplos

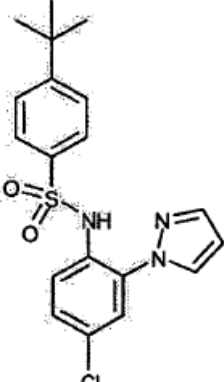
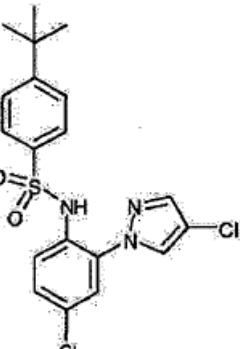
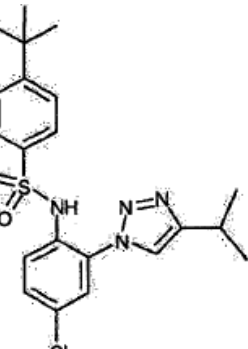
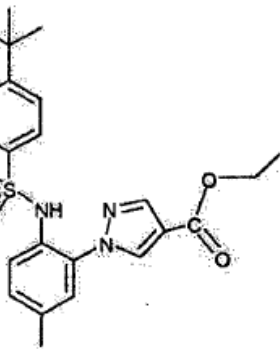
60 **[0192]** Compuestos ejemplificativos de la invención y compuestos usados en composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, los compuestos enumerados en la Tabla 1. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en la Tabla 1 son también útiles en la invención y en composiciones farmacéuticas de la invención.

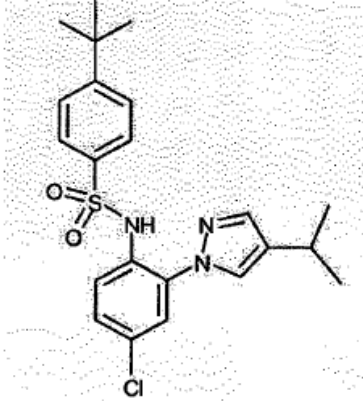
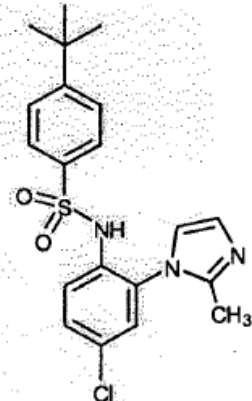
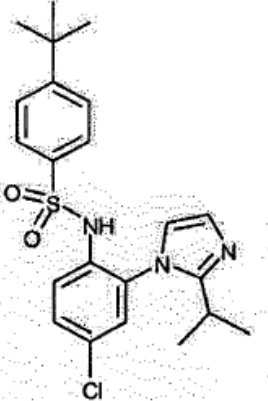
[0193] Los compuestos mostrados en la Tabla 1 se pueden sintetizar usando el método que se muestra en el diagrama y se detallada posteriormente.

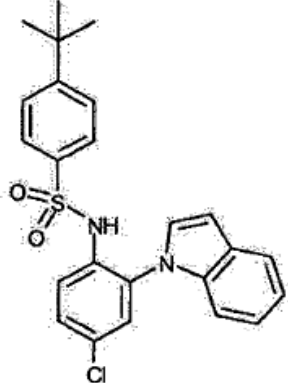
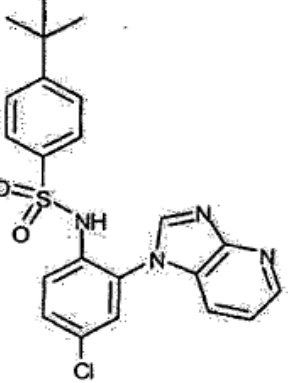
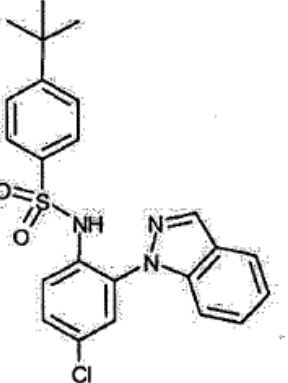
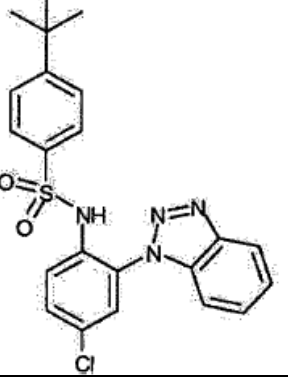
[0194] Compuestos de la invención se sometieron a ensayo en relación con la actividad en el ensayo de quimiotaxis descrito en la presente bajo la sección posterior titulada "Ejemplo de ensayo in vitro" donde se describe el "ensayo de quimiotaxis". Todos los compuestos enumerados en la Tabla 1 tenían una  $IC_{50}$  de  $<1.000$  nM en el ensayo de quimiotaxis.

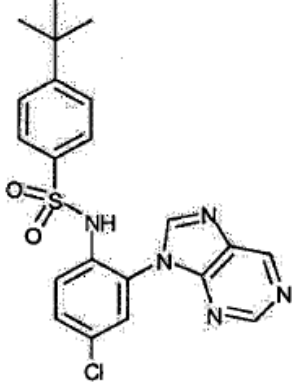
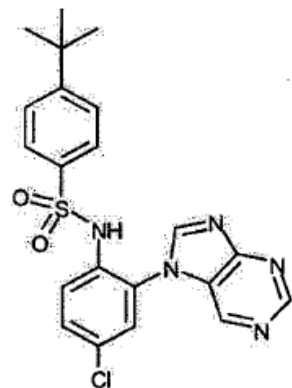
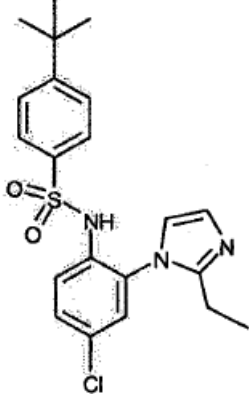
Tabla 1: compuestos ejemplificativos con actividad CCR9 en uno de los ensayos de quimiotaxis, de unión o de movilización de calcio, con  $IC_{50} < 1.000$  nM

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
3. 	D	435,0
4. 	D	460,0
5. 	D	460,0

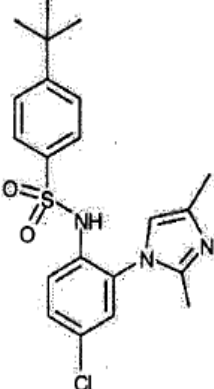
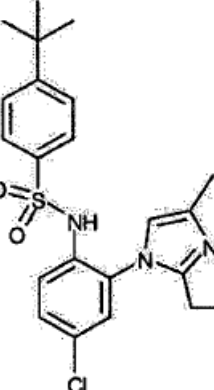
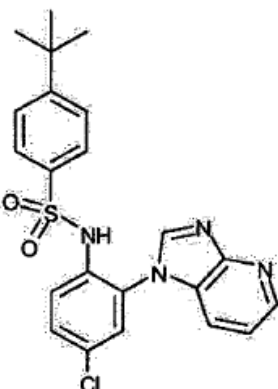
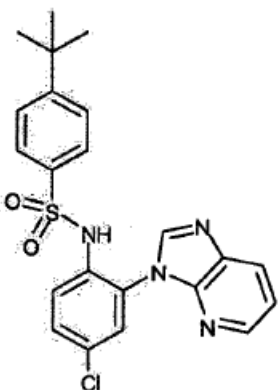
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
6. 	D	390,0
7. 	D	424,0
8. 	D	433,1
9. 	D	462,1

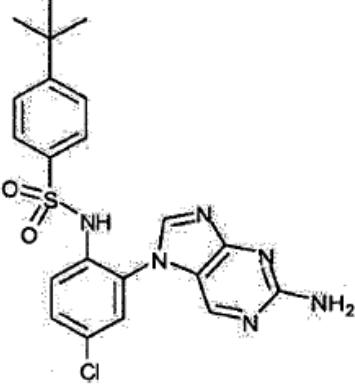
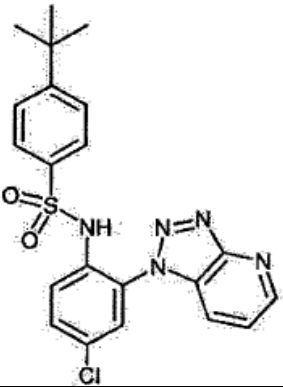
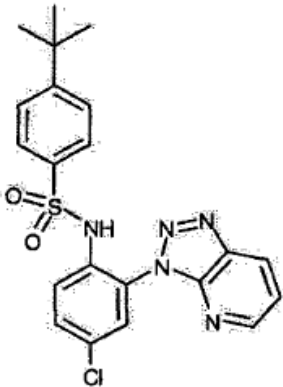
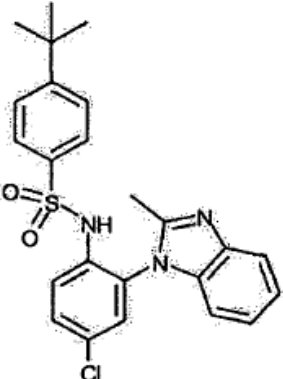
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
10. 	D	432,1
11. 	D	404,0
12. 	D	432,1

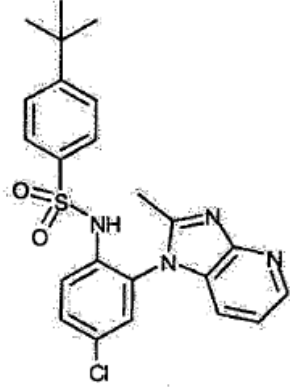
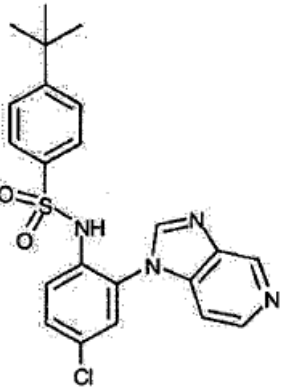
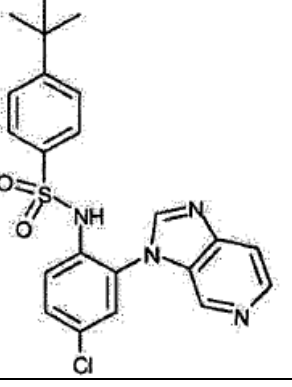
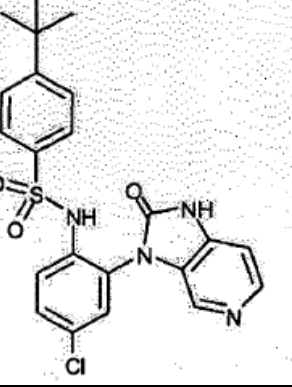
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
13. 	D	439,0
14. 	D	440,0
15. 	D	440,0
16. 	D	441,0

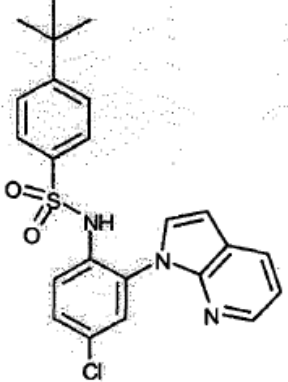
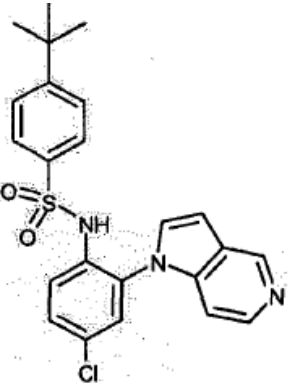
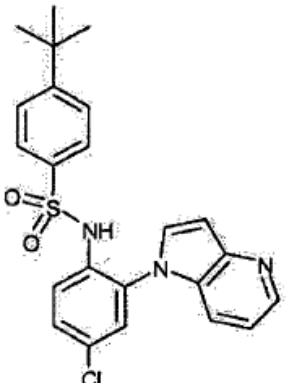
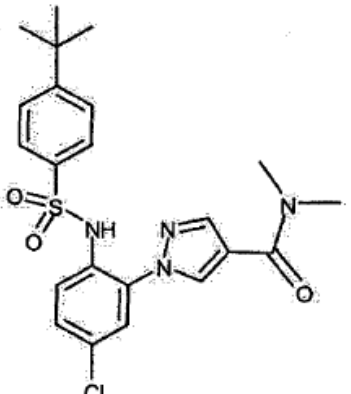
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
17. 	D	442,0
18. 	D	442,0
19. 	D	418,0

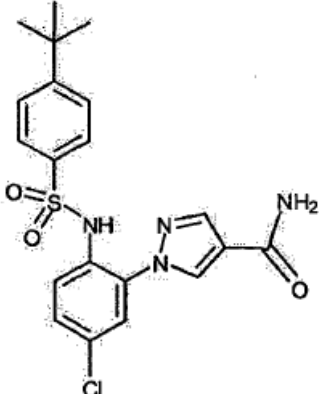
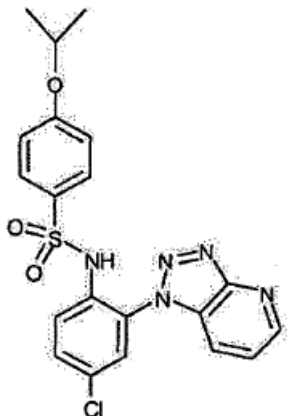
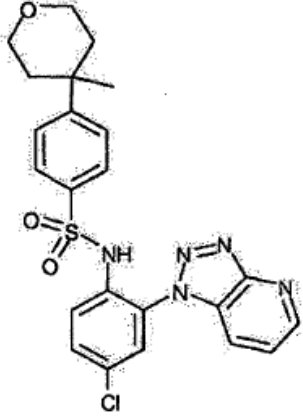


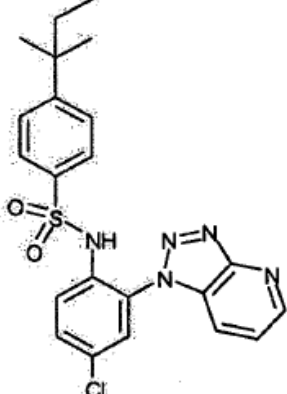
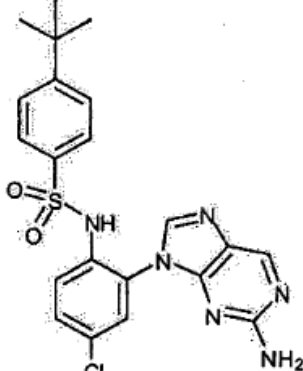
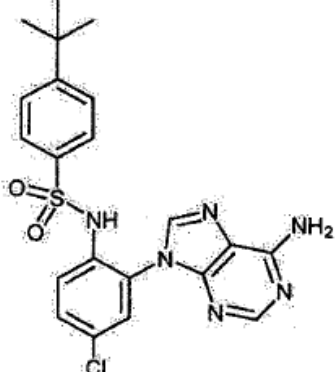
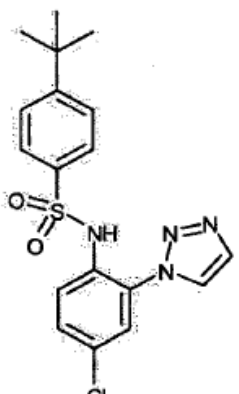
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
20. 	D	418,0
21. 	D	432,1
22. 	D	441,0
23. 	D	441,0

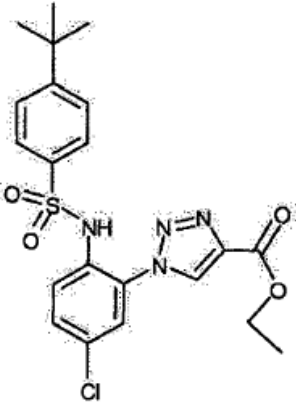
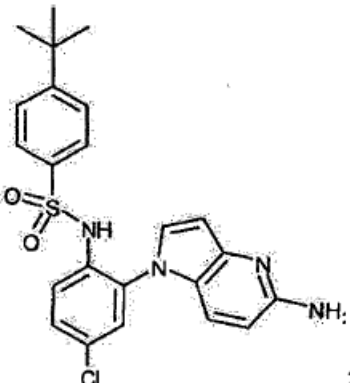
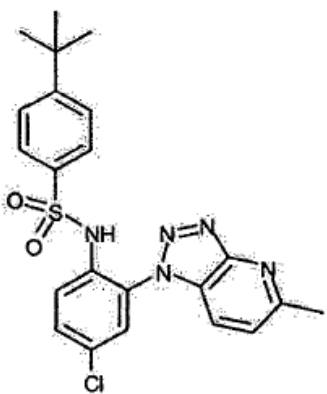
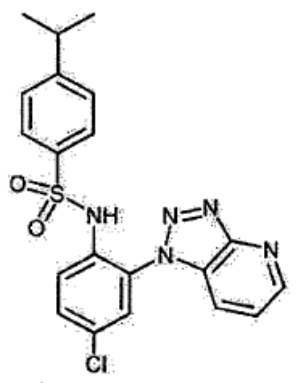
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
24. 	D	457,0
25. 	D	442,0
26. 	D	442,0
27. 	D	454,0

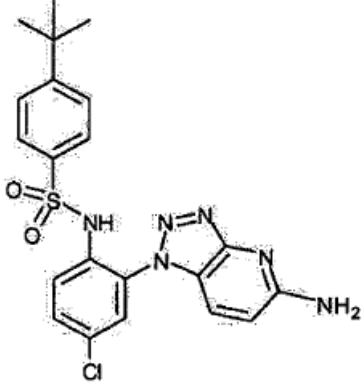
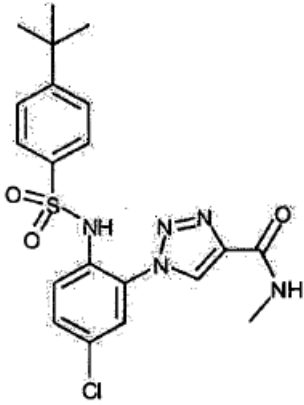
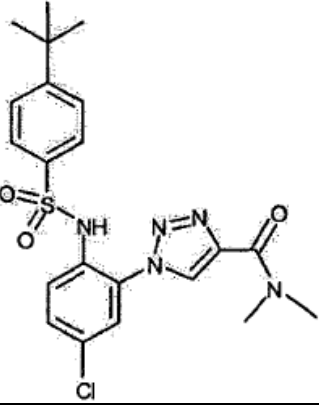
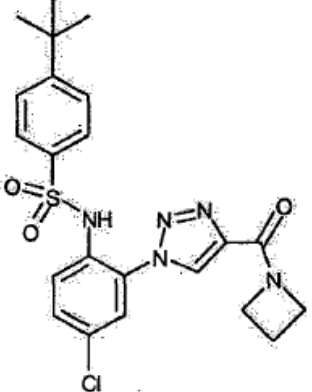
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
28. 	D	455,0
29. 	D	441,0
30. 	D	441,0
31. 	D	457,0

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
32. 	D	440,0
33. 	D	440,0
34. 	D	440,0
35. 	E	435,0

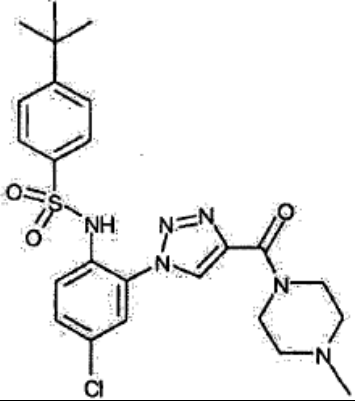
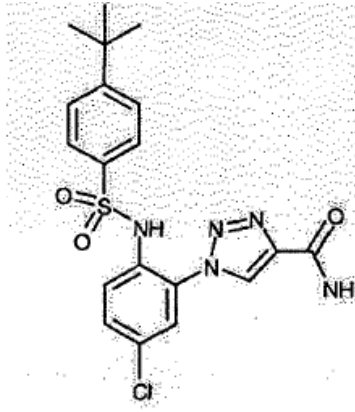
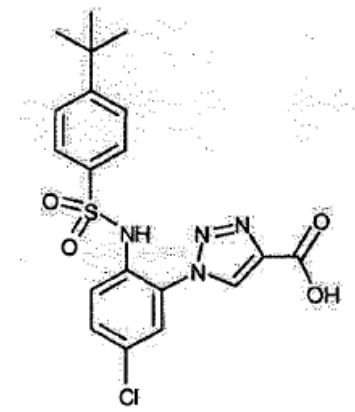
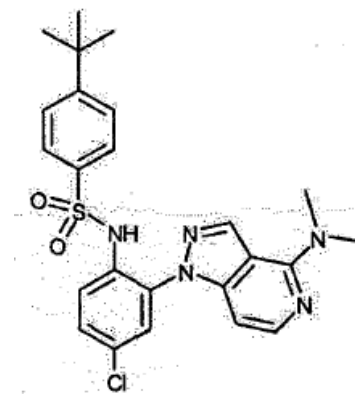
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
36. 	E	461,1
37. 	G	444,0
38. 	G	484,0

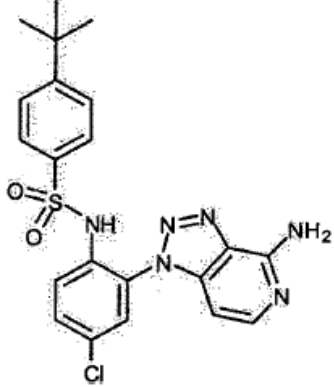
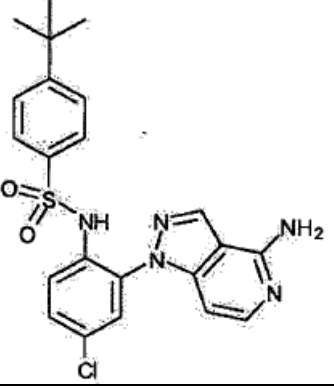
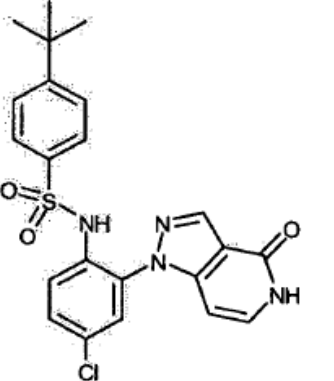
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
39. 	G	456,1
40. 	G	457,0
41. 	G	457,1
42. 	G	391,0

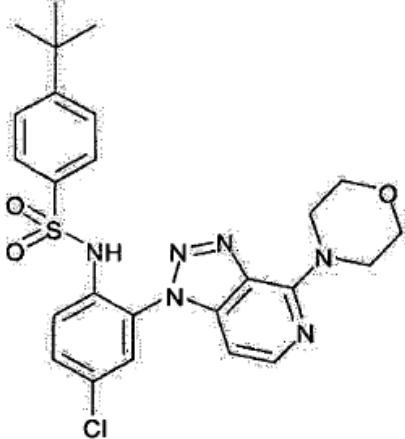
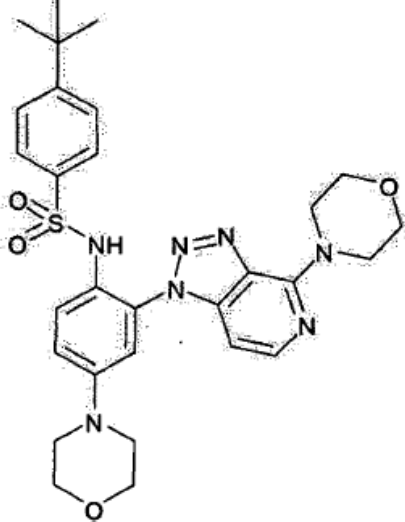
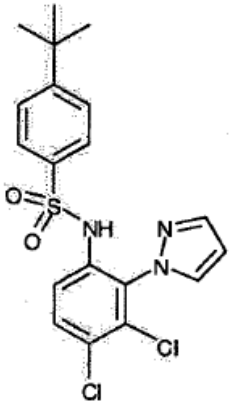
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
43. 	G	463,0
44. 	G	455,0
45. 	G	456,4
46. 	G	352,0

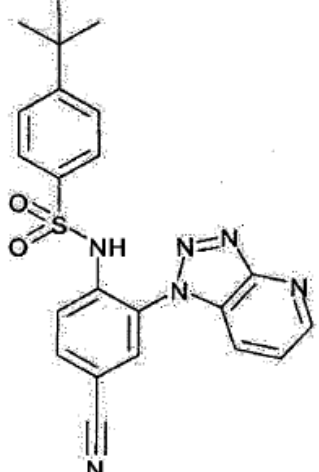
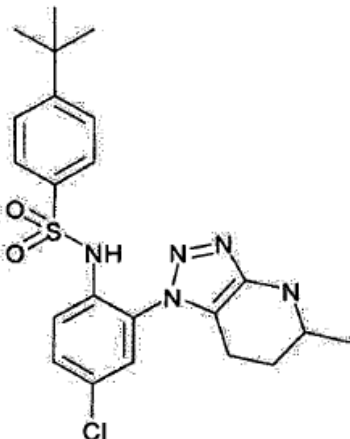
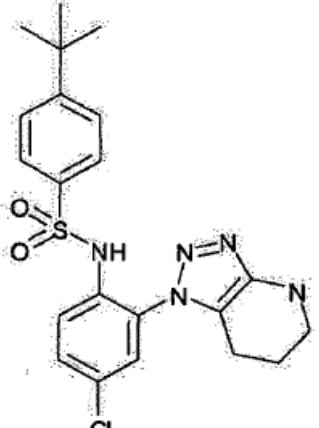
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
47. 	G	457,0
48. 	H	448,0
49. 	H	462,0
50. 	H	474,0

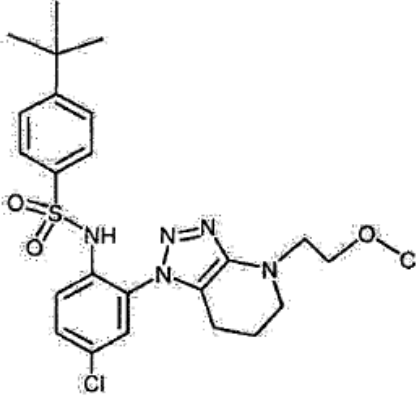
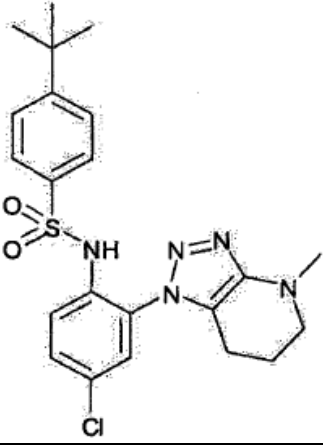
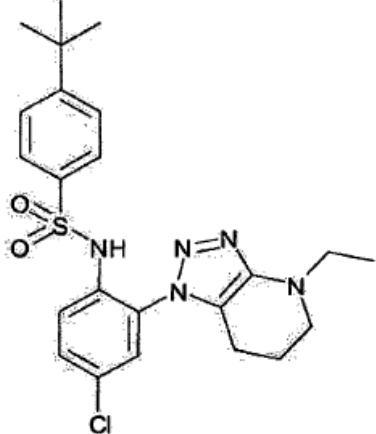


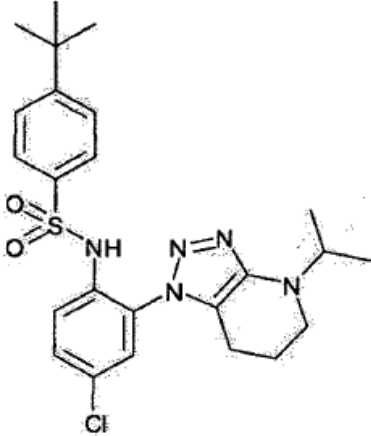
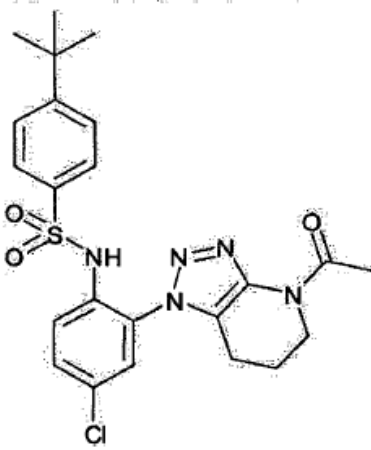
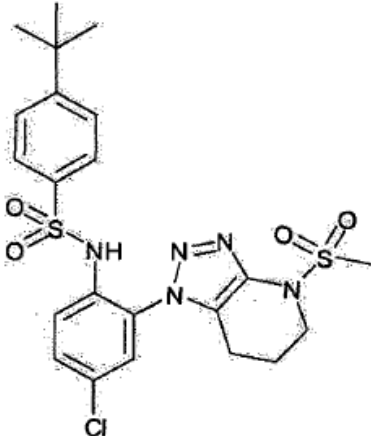
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
51. 	H	517,1
52. 	H	434,0
53. 	I	435,0
54. 	J	484,0

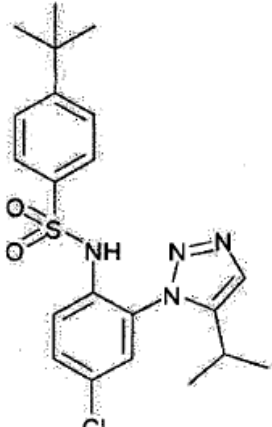
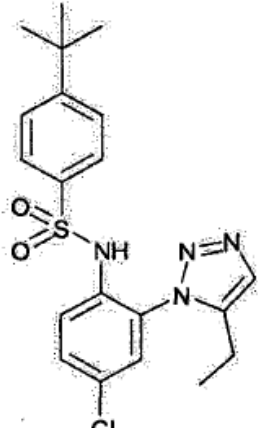
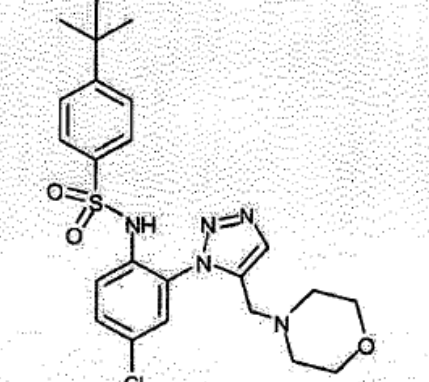
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
55. 	J	457,0
56. 	J	456,0
57. 	J	457,0

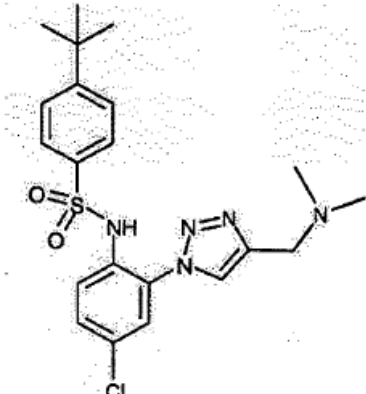
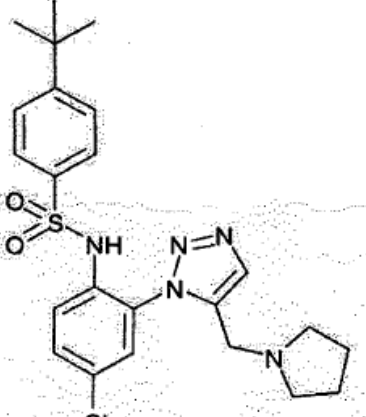
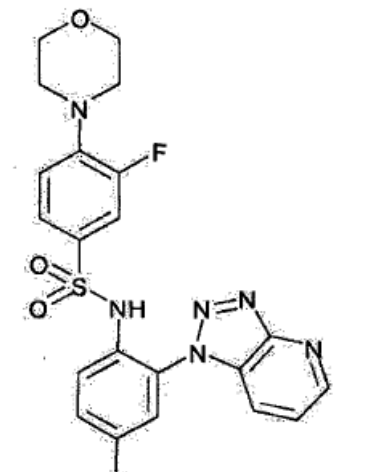
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
58. 	J	527,5
59. 	J	578,6
60. 	L	424,1

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
61. 	L	433,1
62. 	M	460,4
63. 	M	446,1

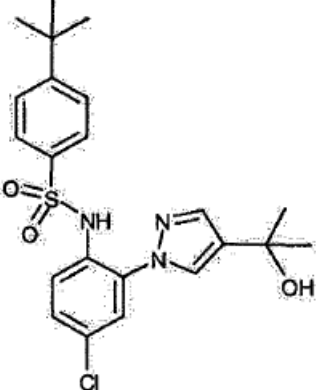
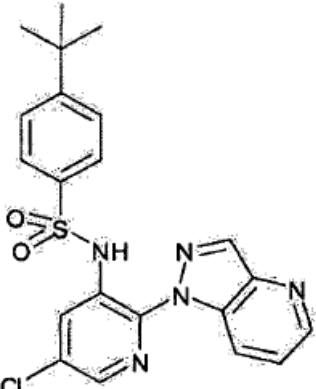
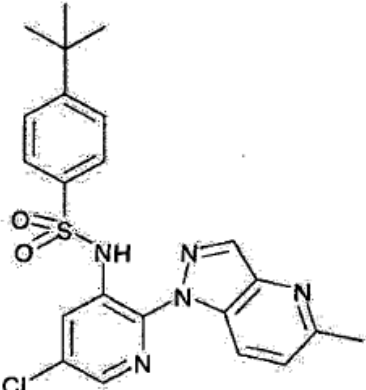
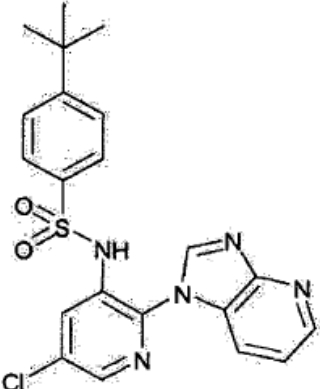
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
64. 	N	504,4
65. 	N	460,1
66. 	N	474,1

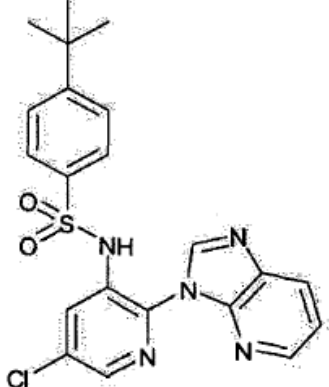
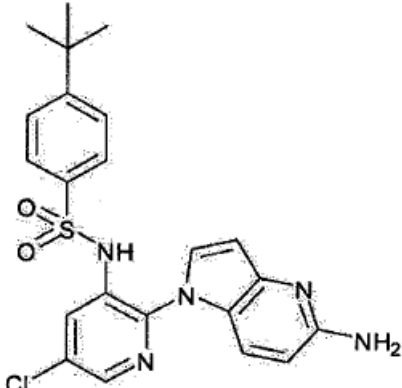
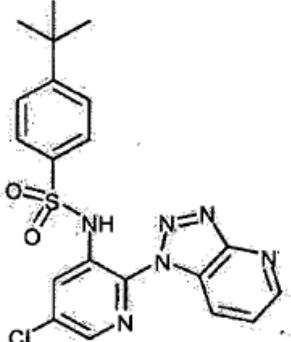
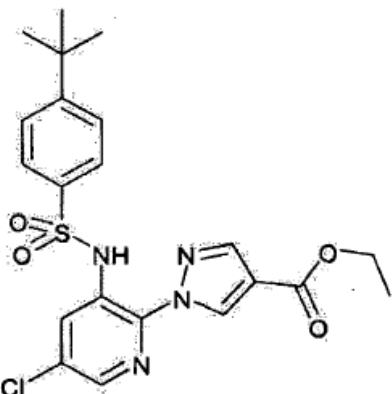
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
67. 	N	488,1
68. 	O	488,4
69. 	O	524,0

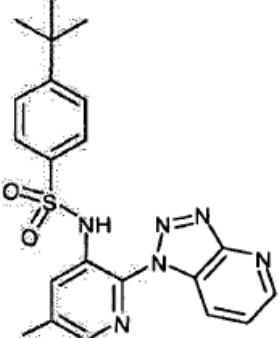
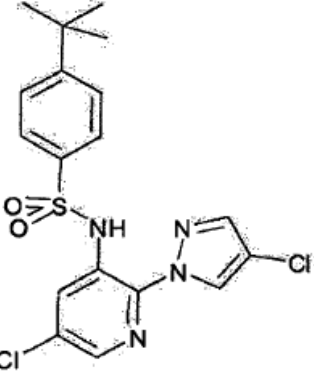
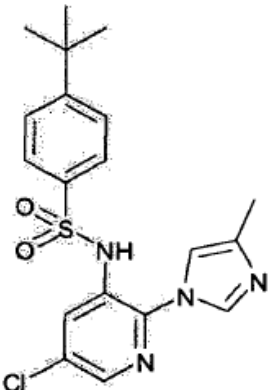
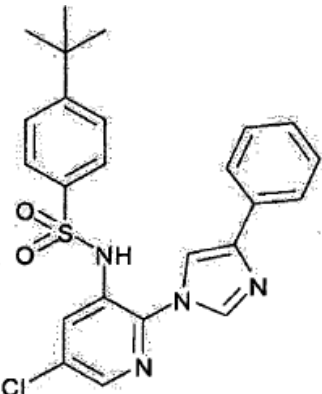
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
70. 	Q	433,1
71. 	Q	419,3
72. 	Q	490,4

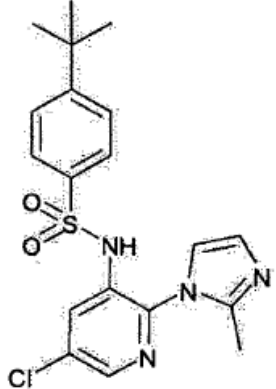
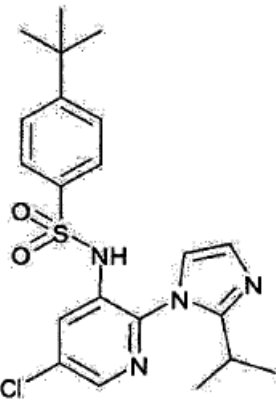

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
73. 	Q	448,4
74. 	Q	474,4
75. 	R	489,0

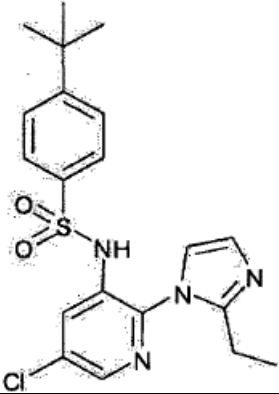
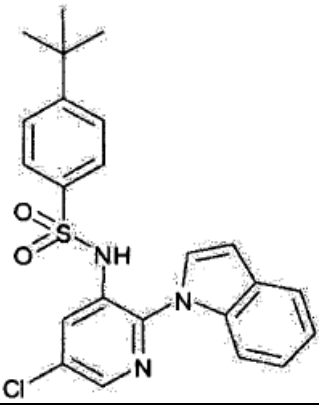
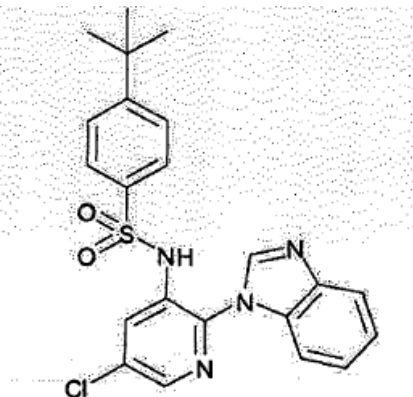


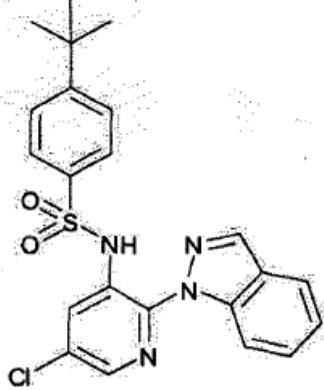
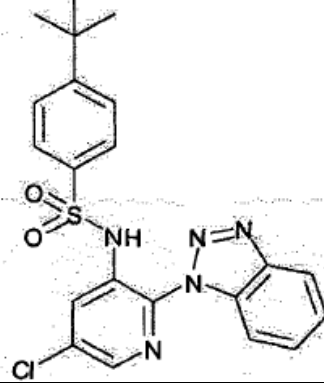
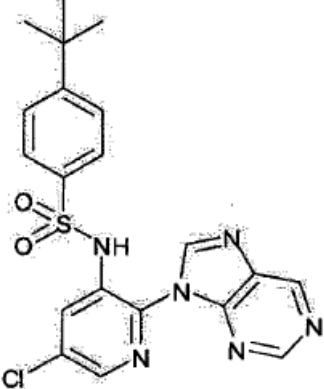
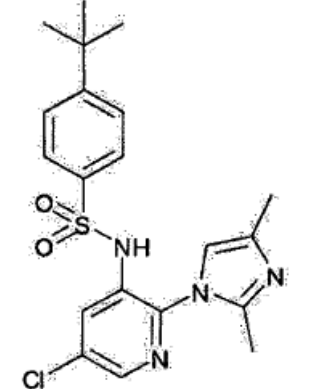
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
76. 	S	448,1
77. 	D	442,0
78. 	D	456,0
79. 	D	442,1

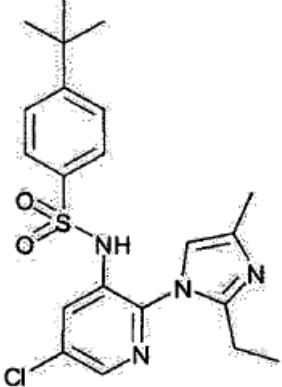
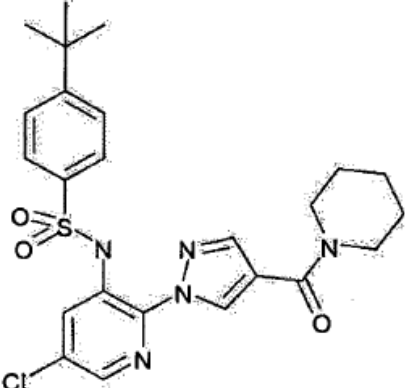
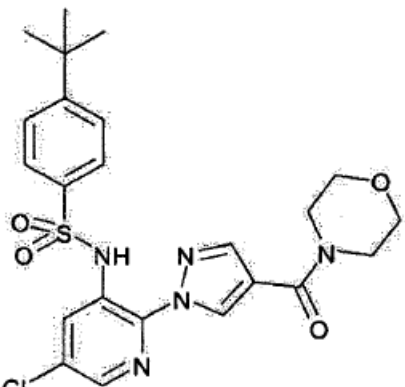
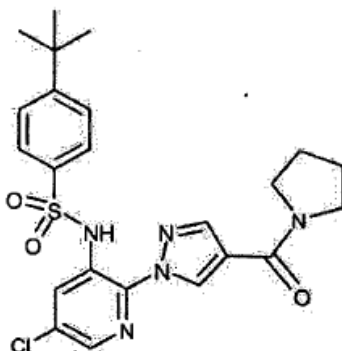
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
80. 	D	442,1
81. 	D	456,0
82. 	D	443,0
83. 	D	463,0

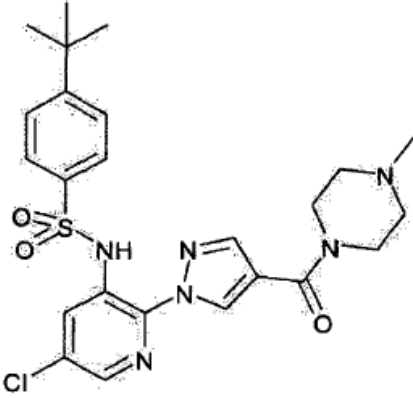
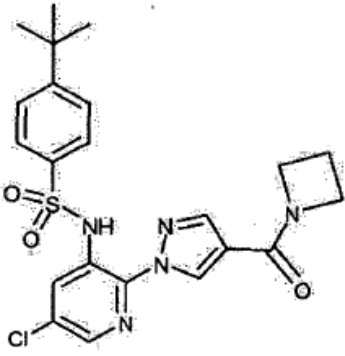
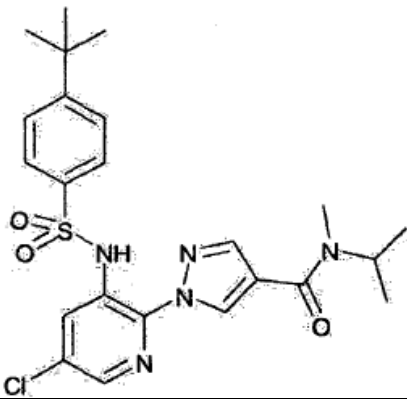
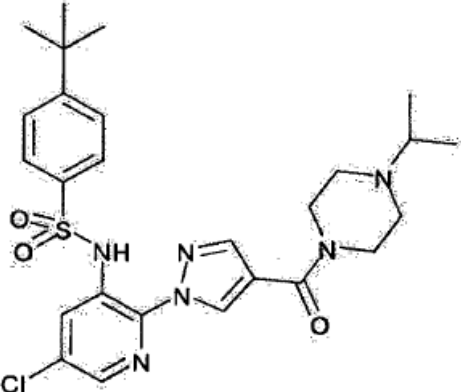
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
84. 	D	423,1
85. 	D	425,0
86. 	D	405,0
87. 	D	467,0

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
88. 	D	405,0
89. 	D	433,1
90. 	D	467,0

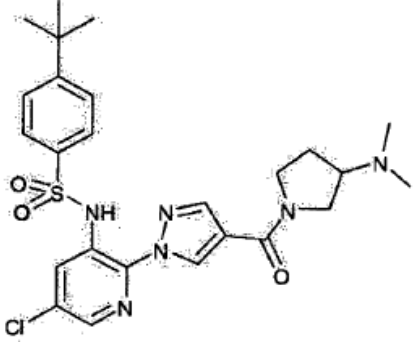
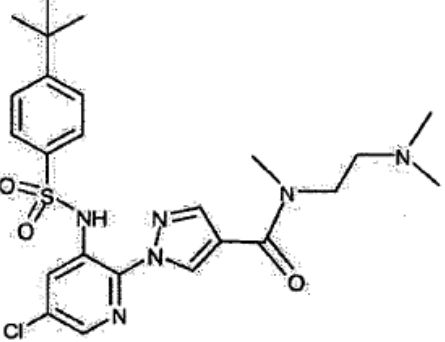
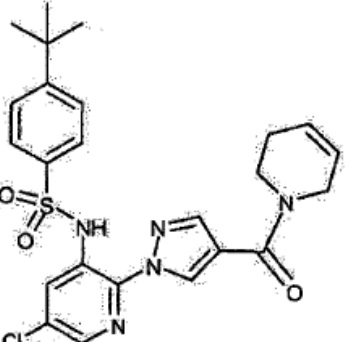
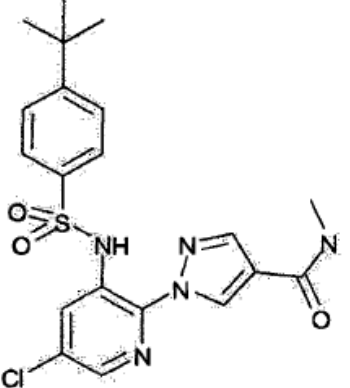
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
91. 	D	419,0
92. 	D	440,0
93. 	D	441,0

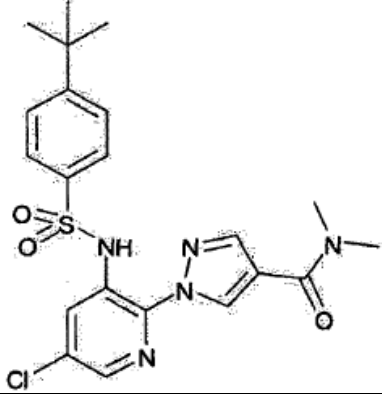
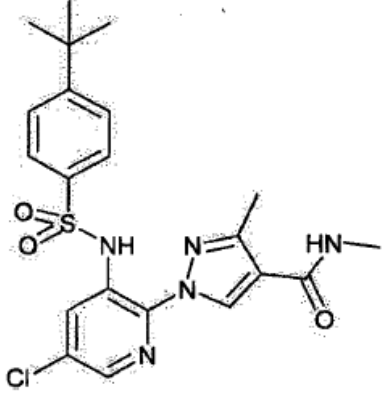
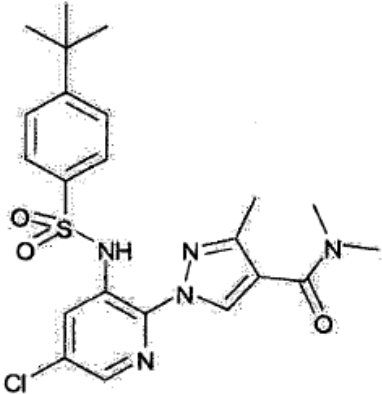
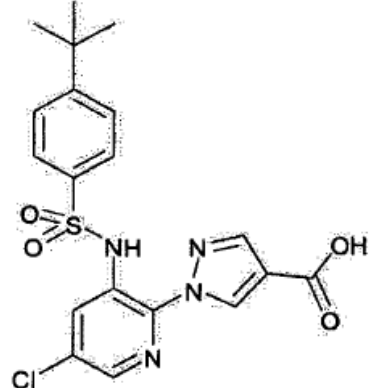
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
94. 	D	441,0
95. 	D	442,0
96. 	D	443,0
97. 	D	419,0

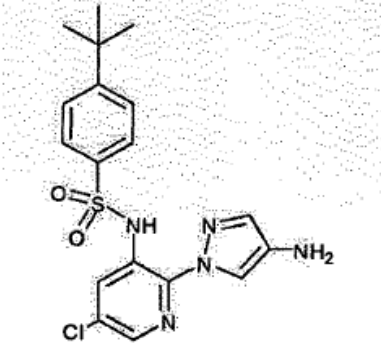
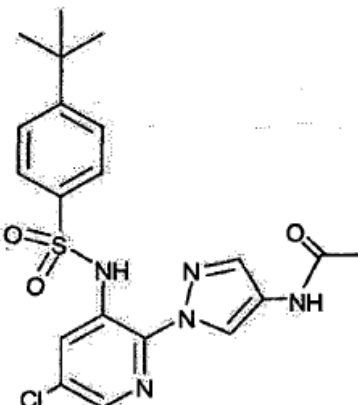
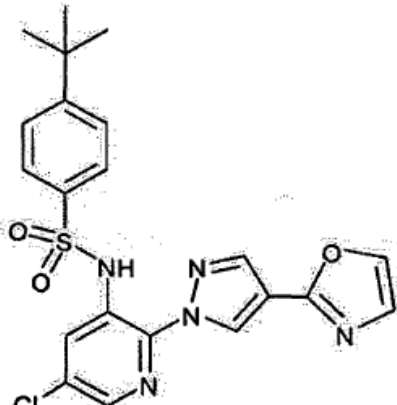
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
98. 	D	433,1
99. 	E	502,1
100. 	E	504,0
101. 	E	488,0

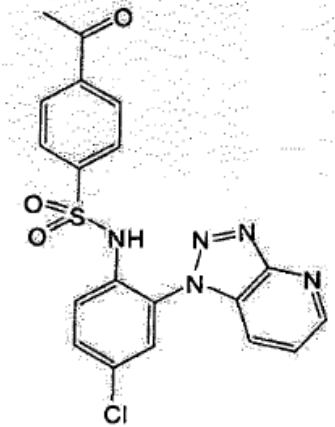
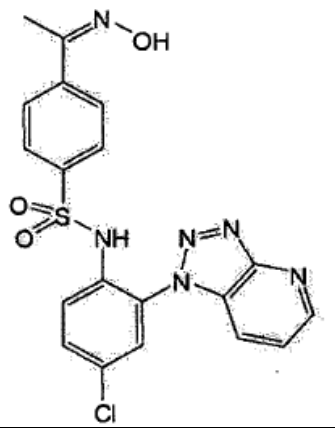
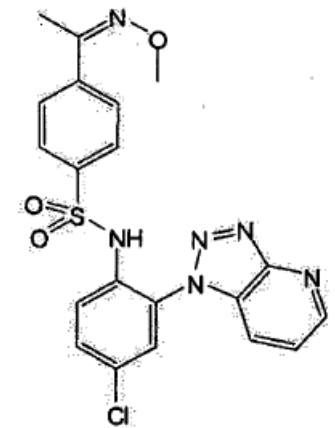
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
102. 	E	517,1
103. 	E	474,0
104. 	E	490,1
105. 	E	545,1

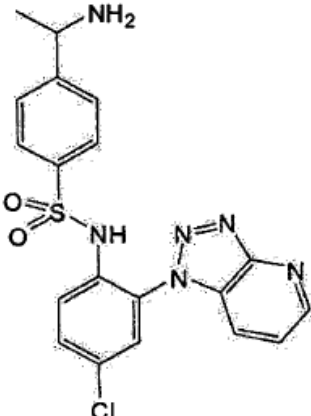
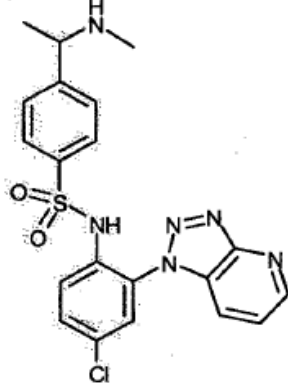
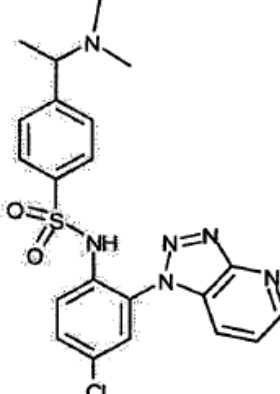


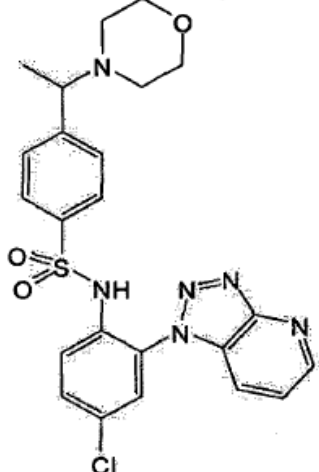
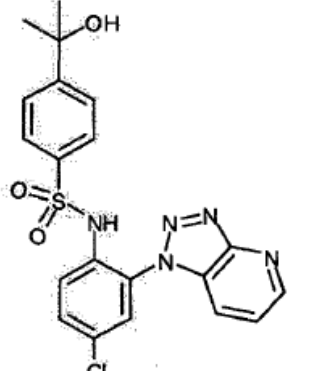
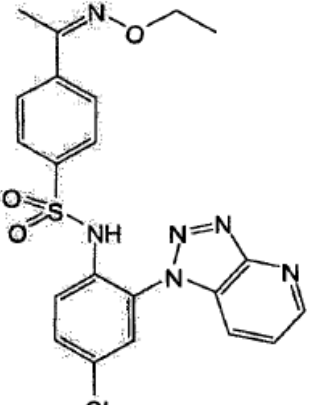
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
106. 	E	531,0
107. 	E	519,1
108. 	E	500,0
109. 	E	448,0

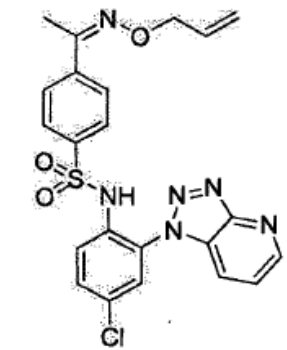
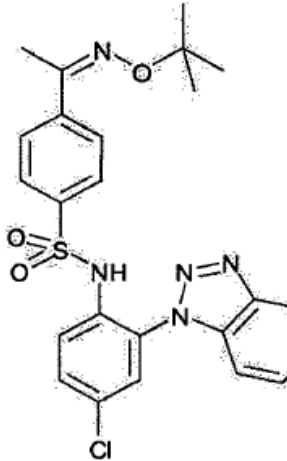
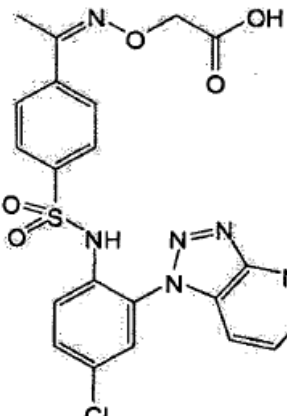
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
110. 	E	462,0
111. 	E	462,0
112. 	E	476,0
113. 	F	435,0

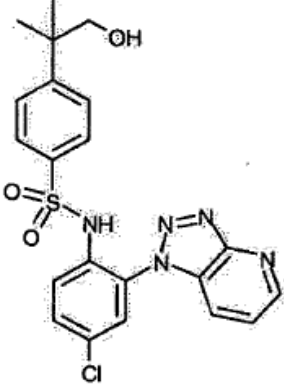
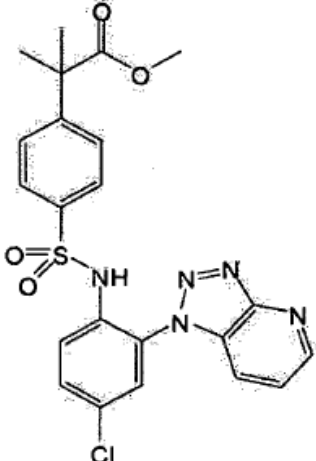
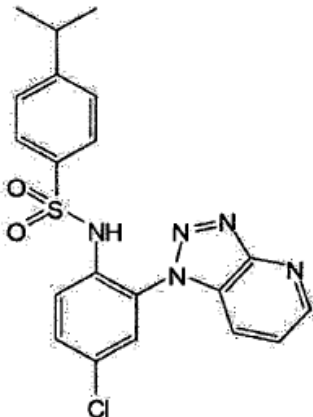
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
114. 	G	406,0
115. 	H	448,0
116. 	I	458,0

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
119. 	G	428,0
120. 	W	443,0
121. 	W	457,0

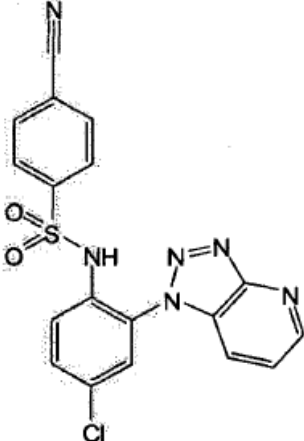
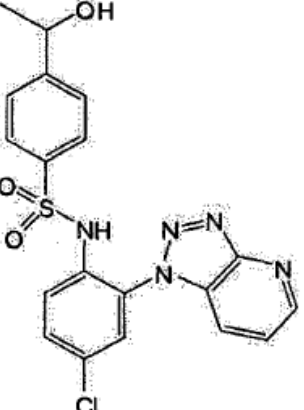
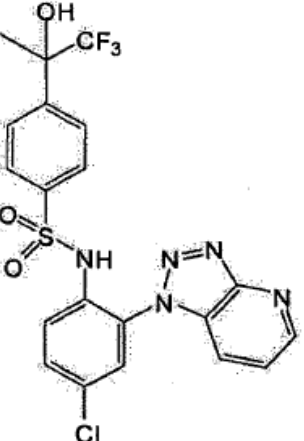
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
122. 	X	428,0
123. 	X	443,1
124. 	X	457,1

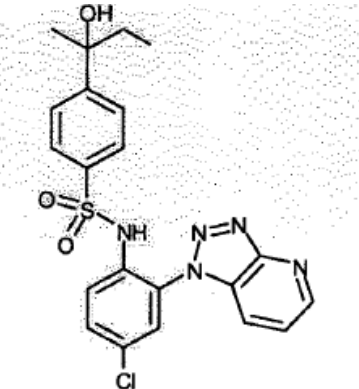
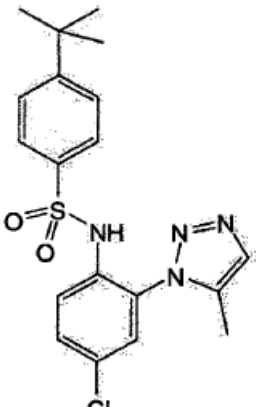
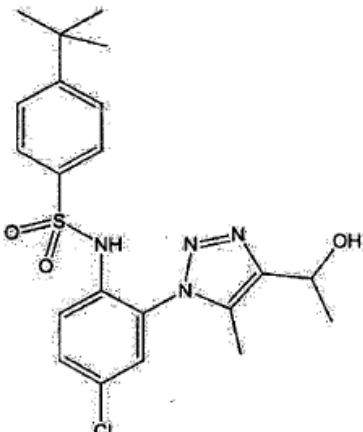
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
125. 	X	499,1
126. 	Y	466,0 (M+Na)
127. 	W	471,1

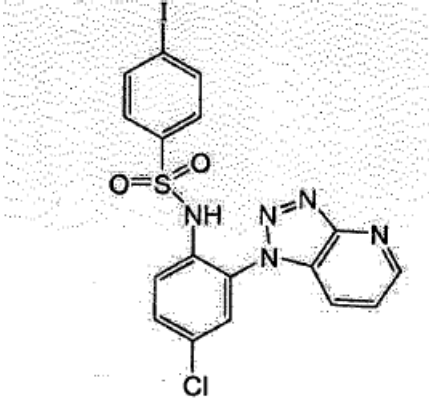
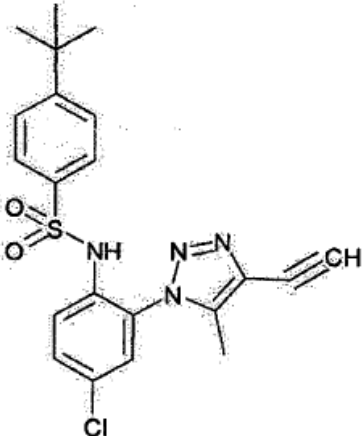
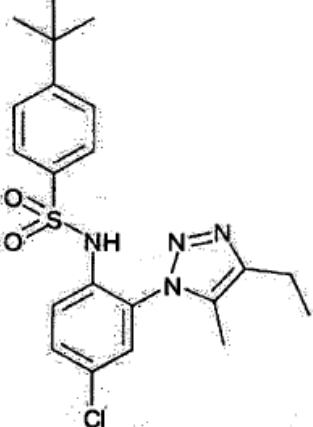
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
128. 	W	483,1
129. 	W	499,1
130. 	W	501,1

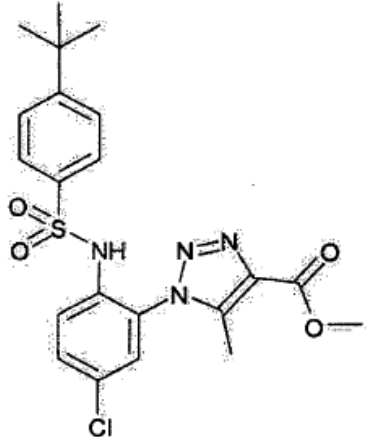
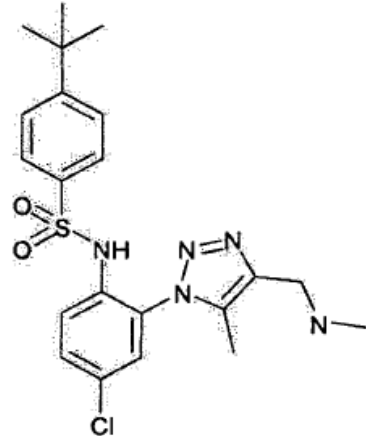
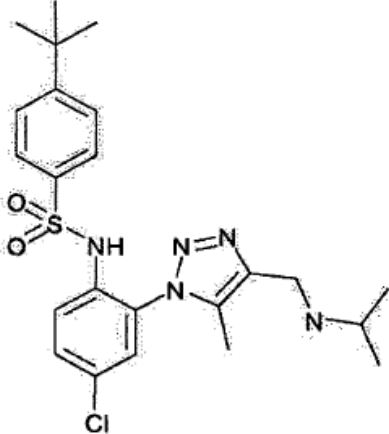
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
131. 	Z	458,0
132. 	G	486,4
133. 	G	428,0

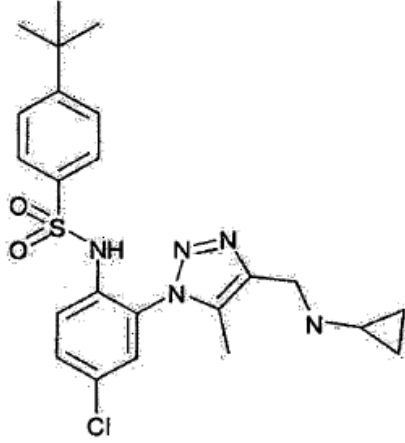
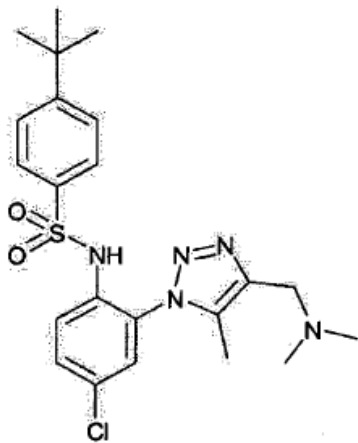
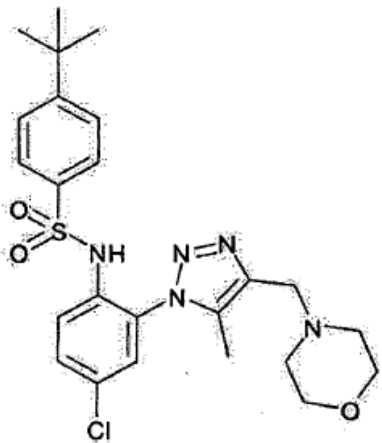


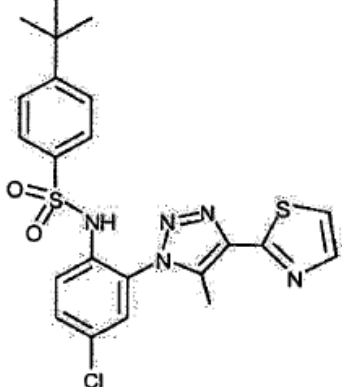
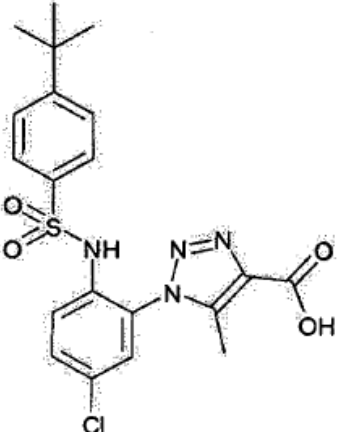
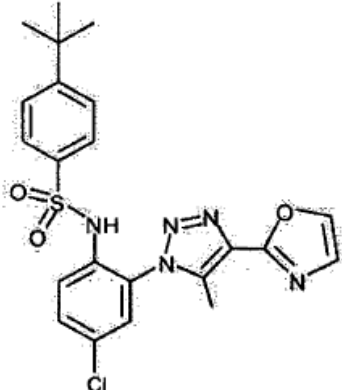
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
134. 	G	411,0
135. 	AA	430,1
136. 	BB	498,0

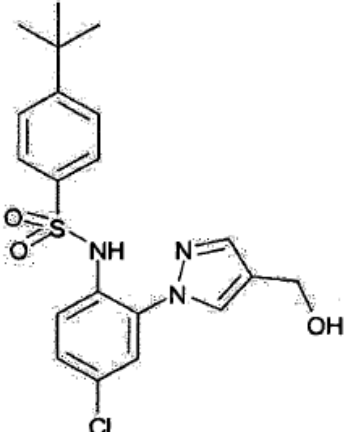
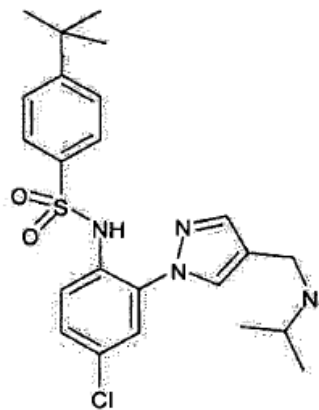
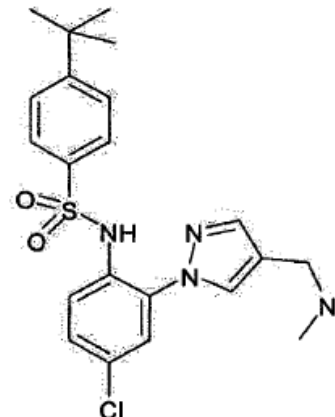
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
137. 	Y	440,0
138. 	CC	405,4
139. 	DD	449,1

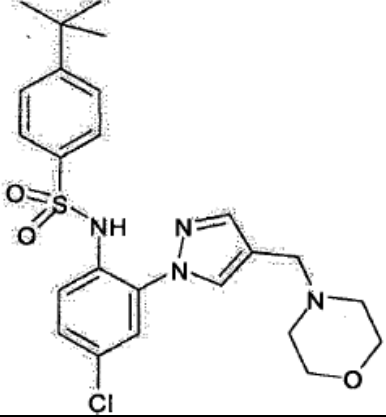
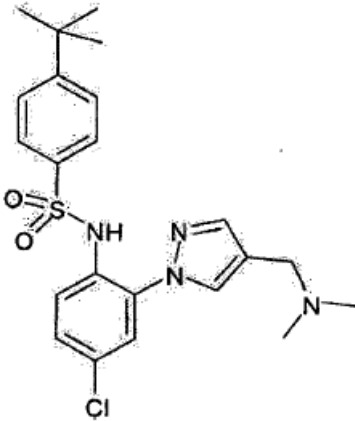
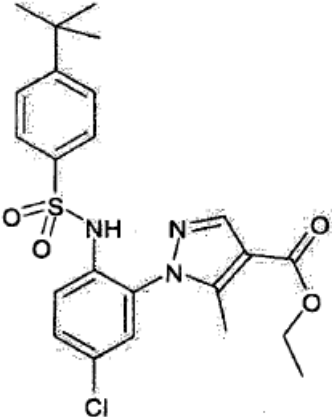
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
140. 	G	512,0
141. 	EE	429,3
142. 	FF	433,4

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
143. 	GG	463,4
144. 	HH	448,4
145. 	HH	476,5

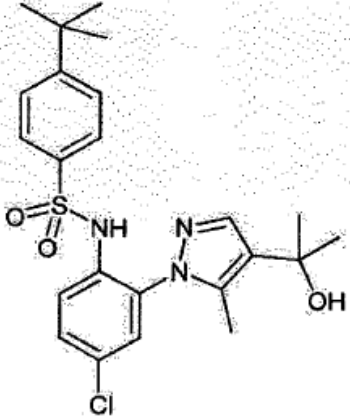
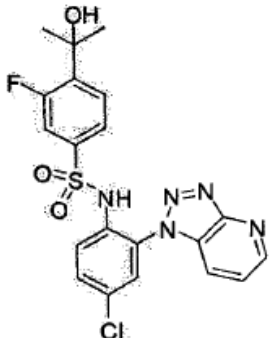
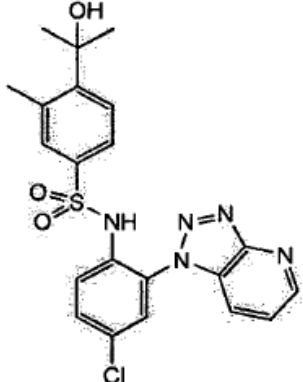
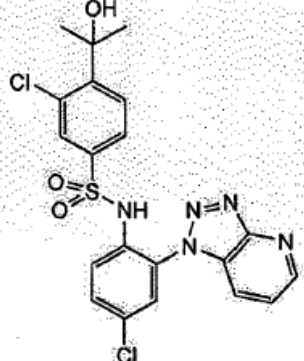
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
146. 	HH	474,4
147. 	HH	462,4
148. 	HH	504,5

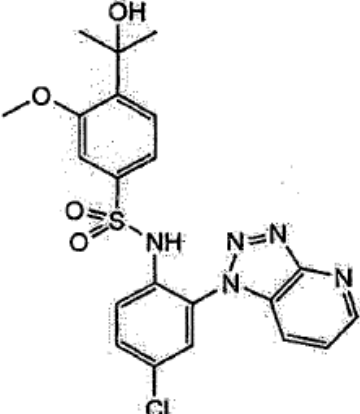
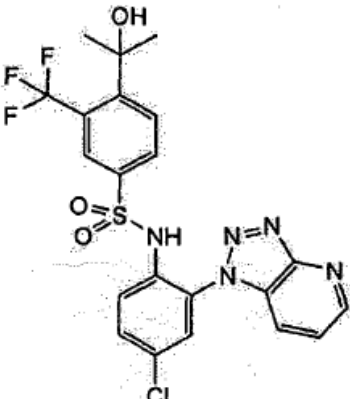
ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
149. 	II	488,1
150. 	JJ	449,3
151. 	KK	472,0

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
152. 	LL	420,1
153. 	MM	461,4
154. 	MM	433,4

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
155. 	MM	489,4
156. 	MM	447,4
157. 	NN	476,5



ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
158. 	S	462,4
159. 	PP	484,0 (M+Na)
160. 	PP	480,1
161. 	PP	500,0 (M+Na)

ESTRUCTURA	Método de Síntesis	Ion Molecular Observado (M+1)
162. 	PP	496,0 (M+Na)
163. 	PP	512,0

[0195] Las denominaciones para las estructuras 3 a 116 y 119 a 163 se proporcionan en la siguiente tabla:

Estructura	Denominación
3	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
4	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
5	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-4-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
6	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
7	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
8	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
9	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
10	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
11	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
12	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
13	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-indol-1-il)fenil)bencensulfonamida
14	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
15	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-indazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
16	N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
17	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(9H-purin-9-il)fenil)bencensulfonamida
18	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(7H-purin-7-il)fenil)bencensulfonamida
19	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
20	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
21	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
22	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
23	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil)bencensulfonamida
24	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
25	N-(2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
26	N-(2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
27	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida

Estructura	Denominación
28	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
29	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
30	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)fenil)bencensulfonamida
31	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)fenil)bencensulfonamida
32	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
33	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
34	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
35	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
36	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
37	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropoxibencensulfonamida
38	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)bencensulfonamida
39	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-pentilbencensulfonamida
40	N-(2-(2-amino-9H-purin-9-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
41	N-(2-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
42	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
43	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo
44	N-(2-(5-amino-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
45	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
46	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida
47	N-(2-(5-amino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
48	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
49	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
50	N-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
51	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
52	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
53	ácido 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
54	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
55	N-(2-(4-amino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
56	N-(2-(4-amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
57	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
58	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-morfolino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
59	4-tert-butil-N-(4-morfolino-2-(4-morfolino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
60	4-tert-butil-N-(3,4-dicloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
61	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-cianofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida
62	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
63	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
64	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
65	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
66	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
67	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
68	N-(2-(4-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tertbutilbencensulfonamida
69	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida
70	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
71	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
72	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
73	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
74	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-(pirrolidih-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
75	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-3-fluoro-4-morfolinobencensulfonamida
76	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
77	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
78	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
79	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
80	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piridin-3-il)bencensulfonamida

Estructura	Denominación
81	N-(2-(5-amino-1H-pirolo[3,2-b]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
82	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
83	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
84	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
85	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
86	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
87	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
88	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
89	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
90	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
91	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
92	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-indol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
93	N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
94	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
95	N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
96	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(9H-purin-9-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
97	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
98	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
99	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
100	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
101	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
102	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
103	N-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
104	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
105	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
106	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
107	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
108	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
109	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
110	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
111	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
112	1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,N,3-trimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
113	ácido 1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
114	N-(2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida
115	N-(1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)acetamida
116	4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida
119	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-acetilbencensulfonamida
120	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(hidroxiimino)etil)bencensulfonamida
121	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(metoxiimino)etil)bencensulfonamida
122	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-aminoetil)bencensulfonamida
123	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(metilamino)etil)bencensulfonamida
124	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(dimetilamino)etil)bencensulfonamida
125	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-morfolinoetil)bencensulfonamida
126	N-(4-Cloro-2[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-bencensulfonamida
127	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(etoxiimino)etil)bencensulfonamida
128	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(aliloxiimino)etil)bencensulfonamida
129	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(tertbutoxiimino)etil)bencensulfonamida
130	ácido 2-(1-(4-(N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)sulfamoil)fenil)etilidenamino)acético
131	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencensulfonamida
132	2-(4-(N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)sulfamoil)fenil)-2-metilpropanoato de metilo
133	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida
134	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-cianobencensulfonamida
135	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-hidroxi)etil)bencensulfonamida
136	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi)propan-2-il)bencensulfonamida
137	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxi)butan-2-il)bencensulfonamida
138	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida

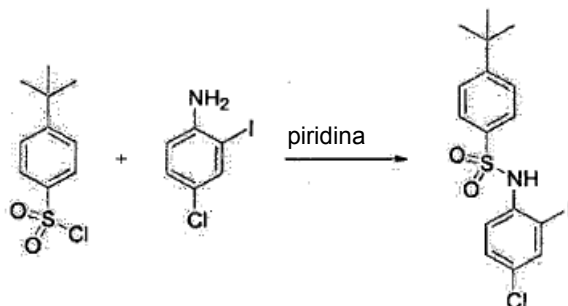
Estructura	Denominación
139	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxietil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
140	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-yodobencensulfonamida
141	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etinil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
142	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
143	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
144	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
145	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((isopropilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
146	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((ciclopropilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
147	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((dimetilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
148	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
149	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
150	ácido 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
151	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(oxazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
152	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
153	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((isopropilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
154	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
155	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(morfolinometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
156	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
157	1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
158	4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida
159	N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-bencensulfonamida
160	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metilbencensulfonamida
161	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-3-cloro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)bencensulfonamida
162	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-metoxibencensulfonamida
163	N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)bencensulfonamida

[0196] Los reactivos y disolventes usados posteriormente se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Se registraron <sup>1</sup>H-NMR en un espectrómetro de NMR de 400 MHz Varian Mercury. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (br, ancho; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete) y número de protones. Se informa de los resultados de la espectrometría de masas como la relación de la masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas, se informa de un único valor de m/e para el ión M+H (o, según se indique, M-H, M+Na, etcétera) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de los isótopos se corresponden con las fórmulas esperadas en todos los casos. Se efectuó un análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) en un espectrómetro de masas con electropulverización MSD de Hewlett-Packard usando la HPLC HP1100 para la entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro, con el disolvente entregado, en el espectrómetro de masas, el cual realizó una exploración de 100 a 1.500 daltons. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico 1 % como disolvente entregado. Los compuestos proporcionados posteriormente también se pudieron analizar en el modo ESI negativo, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

#### Procedimiento general A

#### Ejemplo: 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-yodo-fenil)-bencensulfonamida

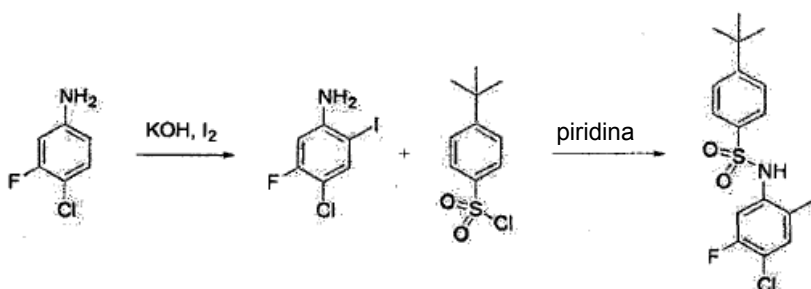
[0197]



5 **[0198]** Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 2-yodo-4-cloroanilina (8,40 g, 33,2 mmol) y cloruro de 4-tert-butil bencenosulfonilo (8,28 g, 35,5 mmol). El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido por la adición de piridina (33 mL). La solución púrpura homogénea se agitó 4 horas (durante las cuales brotaron sales de piridina), y a continuación se vertió en una suspensión (*slurry*) fría, con agitación rápida, de HCl (66 mL) 6 M (formada mediante la colocación de la solución ácida en hielo seco acetónico). La sulfonamida precipitada resultante se filtró, se lavó minuciosamente con HCl al 10%, y se secó *al vacío* para lograr 15,586 g de un sólido púrpuro. A la sulfonamida bruta se le adicionaron posteriormente 200 mL de EtOH y la solución púrpura heterogénea se agitó vigorosamente y se calentó hasta que el volumen se redujo a ~150 mL. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente durante la noche y se colocó en el congelador durante 2 horas, durante las cuales la sulfonamida recrystalizó a partir de la solución. El sólido se filtró y se lavó con MeOH frío (0 °C) para producir la sulfonamida pura (14,2 g, 95%) en forma de un sólido blanco: MS (ES) M+H esperado 450,0, hallado 450,1.

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenil)-bencenosulfonamida**

15 **[0199]**



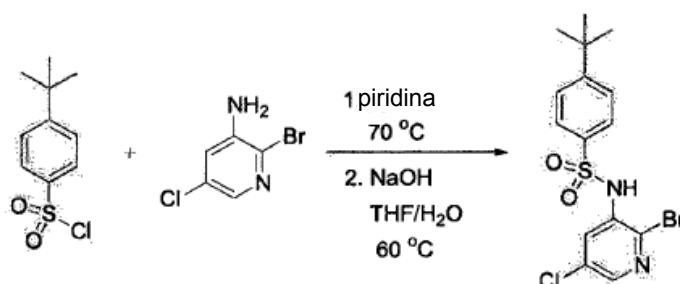
20 **[0200]** Etapa 1: se adicionó yodo (873 mg, 3,44 mmol) a una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (500 mg, 3,44 mmol) e hidróxido de potasio (193 mg, 3,44 mmol) en N,N-dimetilformamida ("DMF") (10 mL), y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla cruda se fraccionó posteriormente con acetato de etilo (20 mL) y cloruro de amonio saturado (20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo 0 – 50% en hexanos) para alcanzar la yodoanilina deseada (234 mg, 25%).

25 **[0201]** Etapa 2: se sintetizó 4-tert-Butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenil)-bencenosulfonamida a partir de la yodoanilina y el cloruro de 4-tert-butil bencenosulfonilo anteriores de acuerdo con el procedimiento general A: MS (ES) M+H esperado 468,0, encontrado 467,9.

**Ejemplo: N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-tert-butil-bencenosulfonamida**

30

**[0202]**

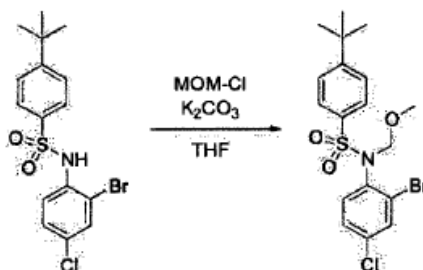


35 **[0203]** Un matraz de fondo redondo de 200 mL de cargó con 2-bromo-5-cloro-piridin-3-ilamina (10,4 g, 50,0 mmol), cloruro de 4-tert-butil-bencenosulfonilo (20,0 g, 85,0 mmol), y piridina (38 mL). La solución resultante se calentó a 70 °C que se agitó durante la noche. Al siguiente día, la piridina se extrajo mediante extracción *al vacío*, y se adicionaron 30 mL de THF (tetrahidrofurano) y 100 mL de NaOH 4,0 N, y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Los componentes orgánicos se extrajeron posteriormente *al vacío* y los residuos se diluyeron con 400 mL de agua. La cantidad reducida de sólido insoluble se extrajo mediante filtración y el pH se ajustó a entre 6 y 7 con HCl concentrado. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida para obtener la sulfonamida deseada (13,4 g) con un rendimiento del 66 %: MS (ES) M+H esperado 403,0, encontrado 403,1.

45

**Procedimiento general B****Ejemplo: N-(2-Bromo-4-cloro-fenil)-4-tert-butil-N-metoximetil-bencensulfonamida**

5 [0204]

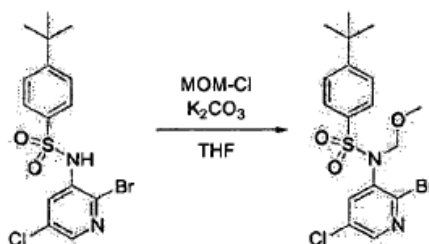


10 [0205] A una solución de N-(2-bromo-4-cloro-fenil)-4-tert-butil-bencenosulfonamida (1,00 g, 2,49 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,72 g, 12,4 mmol) en 8 mL de THF anhidro se le adicionó clorometil metil éter (299 mg, 3,73 mmol). La solución heterogénea resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente el sólido se extrajo por medio de filtración. Subsiguiente, el filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc. Los componentes orgánicos se lavaron con  $Na_2CO_3$  saturado, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se evaporaron *al vacío*. A continuación, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía automatizada de gel de sílice para obtener la sulfonamida protegida deseada: MS (ES) M+H esperado 446,0, encontrado 446,0.

15

**Ejemplo: N-(2-Bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-tert-butil-N-metoximetil-bencensulfonamida**

[0206]



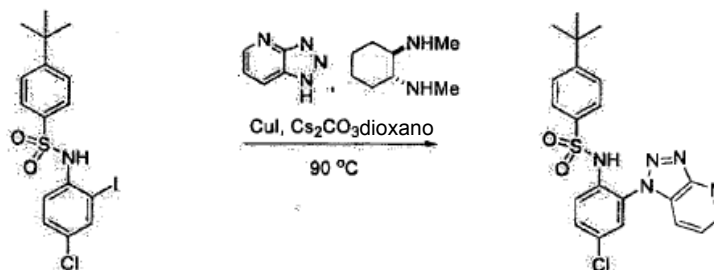
20 [0207] A una solución de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-tert-butil-bencenosulfonamida (12,0 g, 35,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (24,0 g, 170 mmol) en 80 mL de THF anhidro se le adicionó clorometil metil éter (4,0 mL, 52,7 mmol). La solución heterogénea resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente el sólido se extrajo por medio de filtración. A continuación, el filtrado se extrajo *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc. Los componentes orgánicos se lavaron con  $Na_2CO_3$  saturado, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se evaporaron *al vacío* para generar un aceite marronoso. Finalmente, el aceite se trituró (*tritured*) con hexanos, y el sólido resultante se filtró para producir el producto deseado en forma de un sólido amarillento claro (11,5 g, 86% rendimiento): MS (ES) M+H esperado 447,0, encontrado 447,0.

25

30

**Procedimiento general D****Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida**

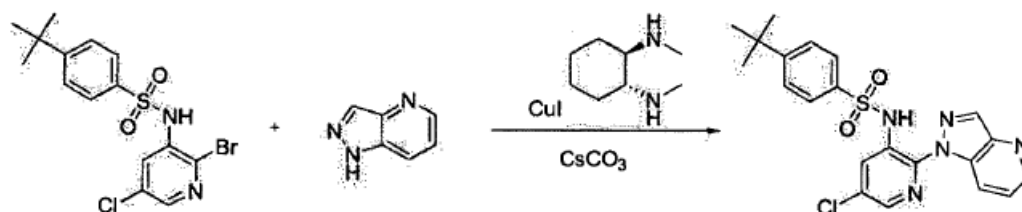
[0208]



5 [0209] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con 4-tert-butil-*N*-(4-cloro-2-yodo-fenil)-bencenosulfonamida (84 mg, 0,19 mmol), 4-azabenzotriazol (29 mg, 0,22 mmol), CuI (3 mg, 0,014 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 mg, 0,39 mmol), *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (5 mg, 0,04 mmol), y dioxano (500  $\mu$ L). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche. El día siguiente, los volátiles se extrajeron al vacío. El residuo posteriormente se diluyó en EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (ac) saturado. A continuación, la capa orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante TLC (cromatografía en capa fina) preparativa para obtener 4-tert-butil-*N*-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 442,1, encontrado 442,0.

Ejemplo: 4-tert-Butil-*N*-(5-cloro-2-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il-piridin-3-il)-bencensulfonamida

15 [0210]

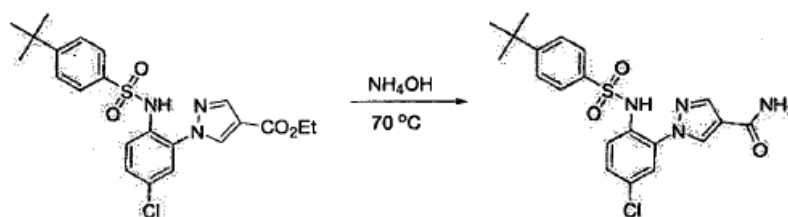


20 [0211] Una solución de *N*-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-tert-butilbenceno sulfonamida (226 mg, 0,559 mmol), 1 H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (100 mg, 0,839 mmol), *trans*-*N,N'*-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (18  $\mu$ L, 0,112 mmol), yoduro de cobre (22 mg, 0,112 mmol), y carbonato de cesio (383 mg, 1,17 mmol) en 2 mL de *N,N*-dimetilacetamida se calentó a 130 °C durante 2 horas. Se adicionaron acetato de etilo y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó posteriormente mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo 0 – 100% en hexanos) para obtener la 4-tert-butil-*N*-(5-cloro-2-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 442,1, encontrado 442,0.

30 Procedimiento E

Ejemplo: amida de ácido 1-[2-(4-tert-Butil-bencensulfonilamino)-5-clorofenil]-1H-pirazol-4-carboxílico

[0212]



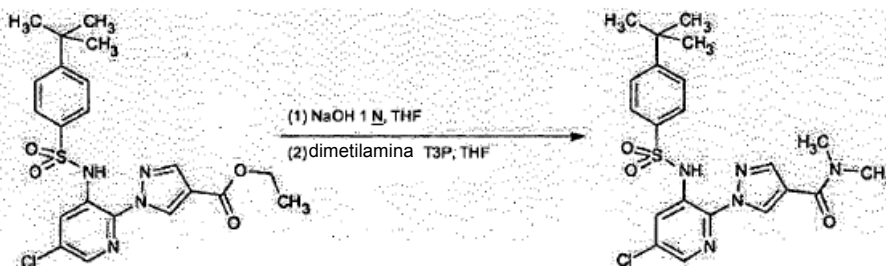
35



5 [0213] Éster etílico del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1 H-pirazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general D, 55 mg, 0,119 mmol) y 1 mL de hidróxido de amonio se agitaron a 70 °C durante 18 horas. La solución resultante se fraccionó entre bicarbonato sódico saturado y diclorometano, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. Posteriormente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo 0 – 100% en hexanos) para producir amida de ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1 H-pirazol-4-carboxílico: MS (ES) M+H esperado 433,1, encontrado 433,0.

10 **Ejemplo: dimetilamida de ácido 1-[3-(4-tert-Butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico**

[0214]



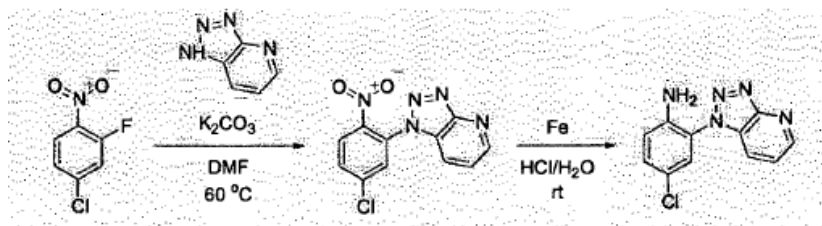
15 [0215] Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con éster etílico del ácido 1-[3-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1 H-pirazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general D, 93 mg, 0,2 mmol), NaOH (2 mL, solución 1,0 M en agua), y THF (3 mL). El vial se selló y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La solución de la reacción se neutralizó posteriormente a un pH = 5 con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y los componentes orgánicos combinados se concentraron *al vacío*. Posteriormente, el producto crudo se disolvió en 2 mL a THF en un vial de centelleo de 25 mL. A la solución resultante se le adicionó dimetilamina (0,2 mL, 2,0 M en THF), solución de anhídrido 1-propanofosfónico (184 mg, solución al 50% en acetato de etilo), y trietilamina (41 mg, 0,4 mmol). El vial se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, los volátiles se evacuaron *al vacío* y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener dimetilamida del ácido 1-[3-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un polvo blanco: MS (ES) M+H esperado 462,1, encontrado 462.

25

**Procedimiento general F**

**Ejemplo: 4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilamina**

30 [0216]



35 [0217] Etapa 1: se formó una suspensión (*slurry*) de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzene (25 g, 142 mmol) y 1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (18,8 g, 157 mmol) en DMF (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 200 mL equipado con una barra magnética agitadora. Se adicionó carbonato de potasio (29,5 g, 214 mmol) a la mezcla y a continuación la misma se calentó mientras se agitaba en un baño de aceite de 60 °C bajo N<sub>2</sub>. Un análisis de LCMS después de dos horas indicó un consumo completo del nitrobenzene y dos formas isoméricas diferentes del producto deseado. Posteriormente se adicionó agua (250 mL) con una corriente estable hacia la mezcla en agitación rápida para precipitar el producto crudo. El precipitado resultante se recogió mediante filtrado *al vacío* y se lavó con 2 X 100 mL se agua.

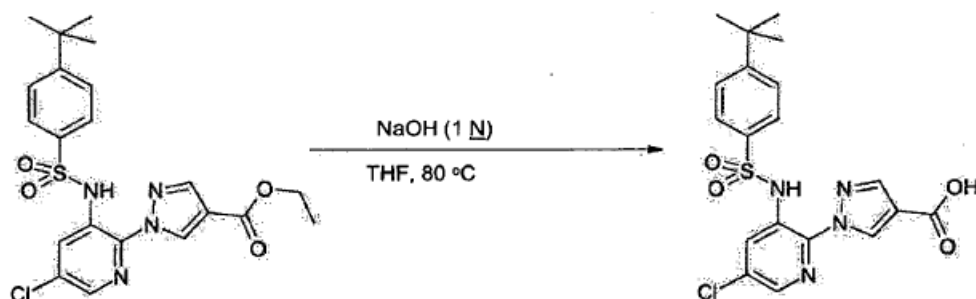
40 [0218] Se formó una suspensión (*slurry*) del filtro húmedo resultante con 50 mL de tolueno y el sólido se recogió por filtración *al vacío*. Esta acción se repitió tres veces adicionales y, a continuación, el sólido resultante se secó *al vacío* para obtener 21,6 g (rendimiento del 55 %) de 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina en forma de un sólido blanquecino.

45 [0219] Etapa 2: se disolvió 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (10 g, 36,3 mmol) en 200 mL de HCl concentrado en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con una barra agitadora magnética. Se adicionó polvo de hierro (4,2 g, 74,4 mmol) por partes a la solución en agitación rápida. La suspensión (*slurry*) amarilla y espesa resultante

se dejó agitar durante la noche hasta que no se observó ningún hierro metálico visible en el recipiente de reacción. Al día siguiente, el análisis de LCMS indicó una reducción completa a la anilina. Posteriormente, la mezcla se transfirió a un embudo Buchner de 500 mL, con la ayuda de una pequeña cantidad de HCl concentrado para enjuagar la suspensión (*slurry*) restante del recipiente de reacción, y el material insoluble se recogió mediante filtración al vacío. A continuación, la torta de filtración se agitó obteniendo una pasta espesa con agua (15 mL) y el sólido se recogió mediante filtración al vacío. El material se agitó nuevamente en 15 mL de agua y se filtró, las aguas madres se descartaron, y el material sólido se secó al vacío. Con el sólido resultante de color marrón claro se formó una suspensión (*slurry*) en 50 mL de EtOAc:acetonitrilo 1:1 (v/v) y la misma se calentó hasta el punto de ebullición con una pistola de aire caliente. La mezcla se dejó a enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración al vacío. Posteriormente, el sólido se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc:acetonitrilo 1:1, y se secó al vacío para generar 7,5 g de 4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilamina (sólido de color gris claro, 84% de rendimiento): MS (ES) M+H esperado 246,0, encontrado 246,0.

**Ejemplo: ácido 1-[3-(4-tert-Butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico**

[0220]

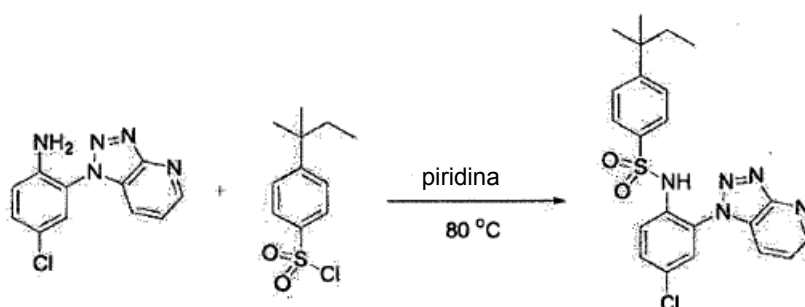


[0221] Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con éster etílico del ácido 1-[3-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general D, 94 mg, 0,2 mmol), NaOH (2 mL, solución 1,0 M en agua), y THF (3 mL). El vial se selló y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente, la solución de la reacción se neutralizó a un pH = 5 con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y los componentes orgánicos combinados se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener ácido 1-[3-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un polvo blanco: MS (ES) M+H esperado 435,1, encontrado 435,0.

**Procedimiento general G**

**Ejemplo: N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1,1-dimetil-propil)-bencensulfonamida**

[0222]

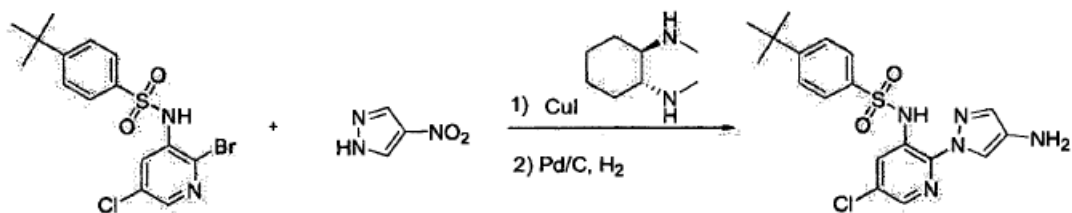


[0223] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con 4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilamina (100 mg, 0,363 mmol), cloruro de 4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonilo (98 g, 0,399 mmol), y piridina (1 mL). La solución resultante se agitó 4 horas a 80 °C y a continuación se fraccionó con EtOAc/HCl 1 M. Posteriormente, los componentes orgánicos se lavaron HCl 1 M, bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera; se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; y se extrajeron *al vacío*. A continuación, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía automatizada de gel de sílice para obtener la sulfonamida deseada: MS (ES) M+H esperado 456,2, encontrado 456,3.

**Ejemplo: N-[2-(4-Amino-pirazol-1-il)-5-cloro-piridin-3-il]-4-tert-butil-bencensulfonamida**

40

[0224]



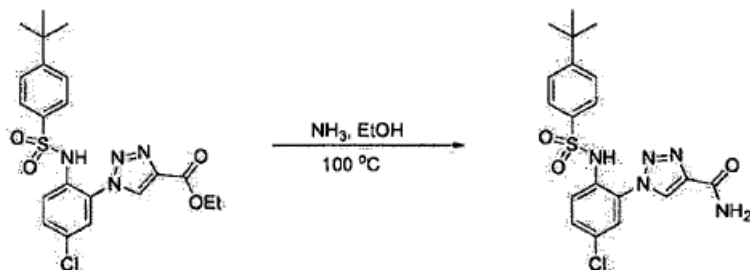
[0225] Etapa 1: una solución de N-(2-bromo-5-cloro-piridin-3-il)-4-tert-butil-benceno sulfonamida (534 mg, 1,32 mmol), 4-nitropirazol (224 mg, 1,98 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (42  $\mu$ L, 0,264 mmol), yoduro de cobre (51 mg, 0,264 mmol), y carbonato de cesio (903 mg, 2,77 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilacetamida se calentó a 130 °C durante 2 horas. Se adicionaron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *al vacío*. Posteriormente, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo 0 - 100% en hexanos) para obtener 4-tert-butil-N-[5-cloro-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco.

[0226] Etapa 2: a una solución de 4-tert-butil-N-[5-cloro-2-(4-nitro-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida (100 mg, 0,229 mmol) en 2 mL de etanol se le adicionó Pd/C 10% y la solución heterogénea se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de dos horas, la reacción se filtró a través de celite y se concentró *al vacío*. Posteriormente, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo 0 - 100% en hexanos) para obtener N-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-5-cloro-piridin-3-il]-4-tert-butil-benceno en forma de un sólido blanco: MS (ES) M+H esperado 406,1, encontrado 406,0.

#### Procedimiento general H

Ejemplo: amida del ácido 1-[2-(4-tert-Butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

[0227]



[0228] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con éster etílico del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 10 mg, 0,02 mmol) y NH<sub>3</sub> 2 M en EtOH (1 mL). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante la noche. Al día siguiente, los volátiles se extrajeron *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía TLC preparativa para obtener amida del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico: MS (ES) M+H esperado 434,1, encontrado 434,0.

Ejemplo: N-{1-[3-(4-tert-Butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-acetamida

[0229]



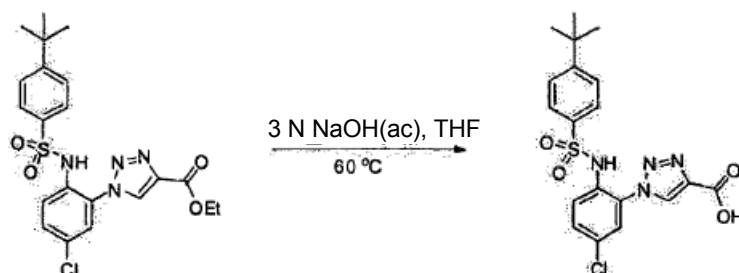
[0230] Una solución de N-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-5-cloro-piridin-3-il]-4-tert-butil-bencenosulfonamida (20 mg, 0,049 mmol), cloruro de acetilo (3,5  $\mu$ L, 0,049 mmol), y trietilamina (14  $\mu$ L, 0,099 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró *al vacío*, seguido por la adición de diclorometano (1 mL) y fluoruro de

tetrabutilamonio (0,4 mL, 1,0 M en THF). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación la mezcla cruda se fraccionó con bicarbonato sódico saturado. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna flash (acetato de etilo 0 – 100% en hexanos) para obtener N-{1-[3-(4-tert-butil-bencenosulfonamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-acetamida: MS (ES) M+H esperado 448,1, encontrado 448,0.

### Procedimiento general I

10 **Ejemplo: ácido 1-[2-(4-tert-Butil-bencensulfonilamino)-5-clorofenil]-1 H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico**

[0231]

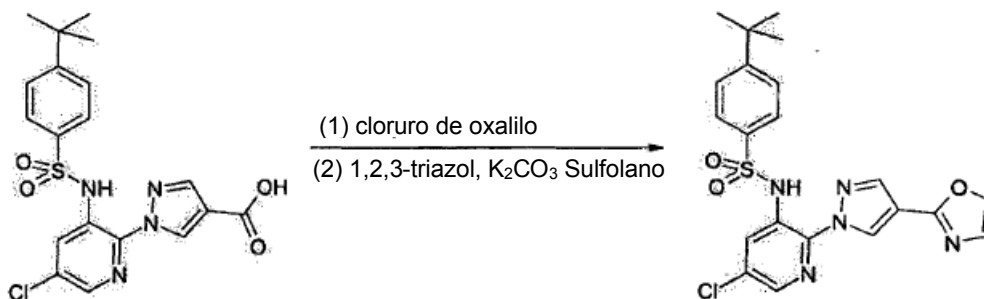


15 **[0232]** Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con éster etílico del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-clorofenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 10 mg, 0,02 mmol) y NaOH (ac) 3M/THF (1:3) (1 mL). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche. Al día siguiente, los volátiles se extrajeron *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico: MS (ES) M+H esperado 435,1, encontrado 435,0.

20

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[5-cloro-2-(4-oxazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-bencensulfonamida**

[0233]



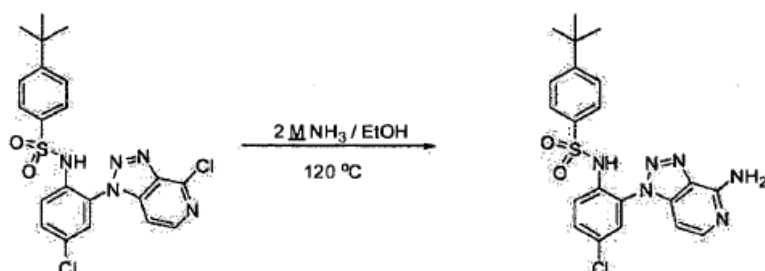
25 **[0234]** Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con ácido 1-[3-(4-tert-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-1 H-pirazol-4-carboxílico (87 mg, 0,2 mmol), cloruro de oxalilo (2 mL, solución 1,0 M en diclorometano), y diclorometano (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, los volátiles se extrajeron *al vacío*, y el residuo se secó adicionalmente a presión reducida durante 4 horas. El vial de centelleo que contenía el cloruro de ácido crudo se cargó posteriormente con 1H-1,2,3-triazol (34 mg, 0,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1,0 mmol), y sulfolano (2 mL). El vial se selló y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La solución de la reacción se neutralizó a un pH = 7 con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 mL) y los componentes orgánicos combinados se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa para obtener 4-tert-butil-N-[5-cloro-2-(4-oxazol-2-il-pirazol-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un polvo blanco: MS (ES) M+H esperado 458,1, encontrado 458,0.

30

**Procedimiento general J**

**Ejemplo: N-[2-(4-Amino-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-4-clorofenil]-4-tert-butil-bencensulfonamida**

[0235]

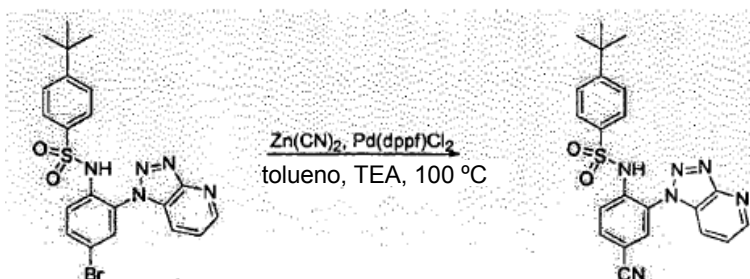


[0236] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con 4-tert-butil-*N*-[4-cloro-2-(4-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 20 mg, 0,042 mmol) y NH<sub>3</sub> 2 M en EtOH (2 mL). La reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 18 horas. A continuación, el EtOH se extrajo *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa para obtener *N*-[2-(4-amino-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]piridin-1-il)-4-cloro-fenil]-4-tert-butil-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 457,1, encontrado 457,0.

#### 10 Procedimiento general K

Ejemplo: 4-tert-Butil-*N*-(4-ciano-2-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

[0237]

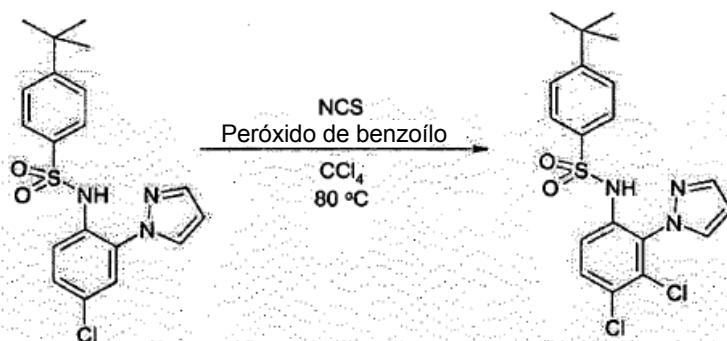


[0238] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con *N*-(4-bromo-2-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il-fenil)-4-tert-butil-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 20 mg, 0,04 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (8 mg, 0,06 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0,005 mmol), TEA (10 µL, 0,07 mmol), y tolueno (300 µL). La reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 18 horas. Posteriormente, el disolvente se extrajo al vacío y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa para obtener 4-tert-butil-*N*-(4-ciano-2-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 433,1, encontrado 433,0.

#### 25 Procedimiento general L

Ejemplo: 4-tert-Butil-*N*-(3,4-dicloro-2-pirazol-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

[0239]



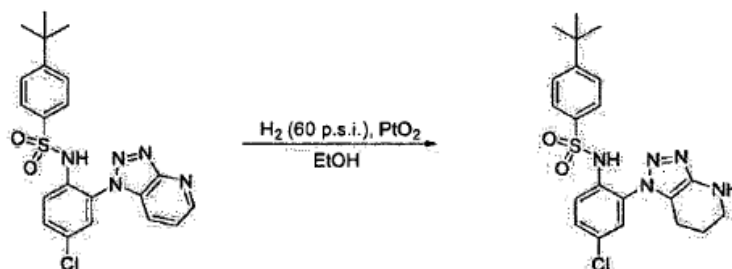
[0240] Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-tert-butil-*N*-(4-cloro-2-pirazol-1-il-fenil)-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general D, 78 mg, 0,2 mmol), *N*-clorosuccinimida (67 mg, 0,5 mmol), peróxido de benzoílo (2,4 mg, 0,01 mmol), y tetracloruro de carbono (4 mL). El vial se selló y se agitó durante 18 horas a

80 °C. La solución resultante se fraccionó entre acetato de etilo y agua, y los componentes orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N, bicarbonato sódico saturado, y salmuera; se secaron sobre sulfato de magnesio; se filtraron; y se concentraron *al vacío*. Posteriormente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo 10 – 100% en hexanos) seguido por HPLC preparativa (gradiente 10 - 90% de MeCN:agua) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco: MS (ES) M+H esperado 424,1, encontrado 424,1.

### Procedimiento general M

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0241]

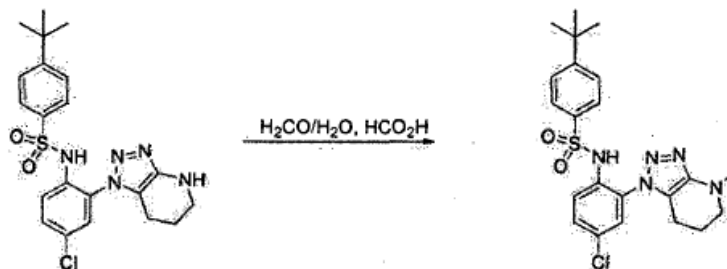


[0242] Un recipiente a presión de 250 mL se cargó con 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 100 mg, 0,23 mmol), PtO<sub>2</sub> (50 mg, 0,22 mmol), y MeOH (20 mL). El recipiente a presión se situó bajo 60 p.s.i. de H<sub>2</sub> y se agitó durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla de la reacción se filtró a través de celite, se concentró *al vacío*, y se purificó mediante TLC preparativa para obtener 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 446,1, encontrado 446,1.

### Procedimiento general N

**Ejemplo: 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0243]

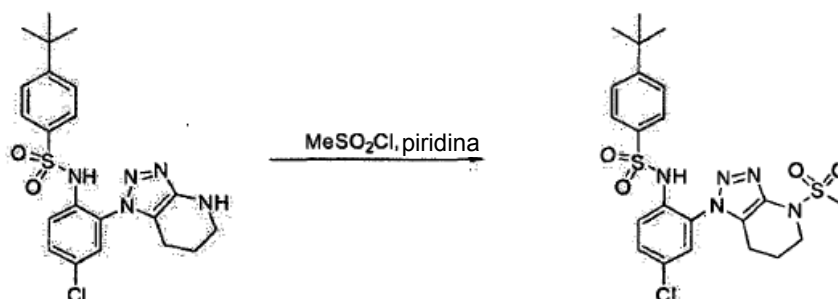


[0244] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general M, 11 mg, 0,025 mmol), H<sub>2</sub>CO (37% en H<sub>2</sub>O, 3 mg, 0,037 mmol), y HCO<sub>2</sub>H (100 μL). El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Posteriormente el disolvente se extrajo *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 460,2, encontrado 460,0.

### Procedimiento general O

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(4-metanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida**

[0245]

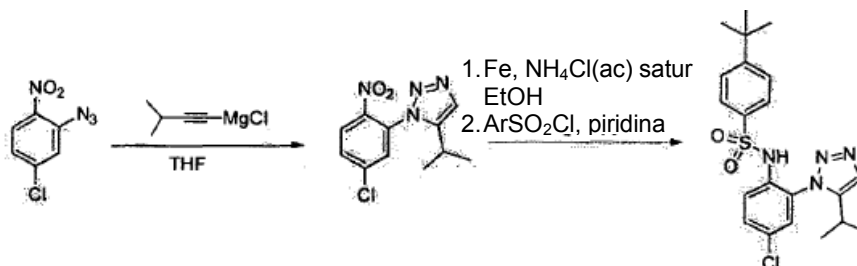


[0246] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con 4-tert-butil-*N*-[4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general M, 13 mg, 0,029 mmol), MeSO<sub>2</sub>Cl (5 mg, 0,04 mmol), y piridina (500 μL). La reacción se agitó durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente se extrajo *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener 4-tert-butil-*N*-[4-cloro-2-(4-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 524,1, encontrado 524,0.

### Procedimiento general P

Ejemplo: 4-tert-Butil-*N*-[4-cloro-2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida

[0247]



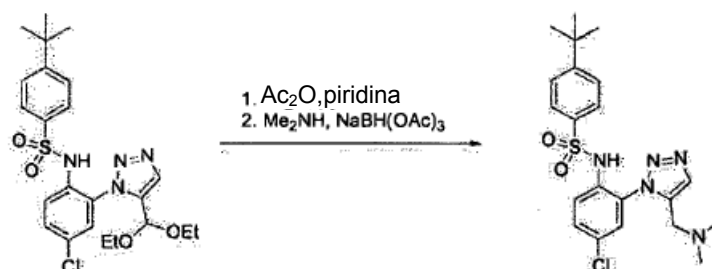
[0248] Etapa 1: un vial de centelleo de 30 mL se cargó con 2-azido-4-cloro-1-nitrobeneno (200 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-metil-1-butinilmagnesio 0,75 M en THF (1,6 mL, 1,2 mmol; preparado mezclando 3-metil-1-butino (120 μL, 1,2 mmol) e *i*PrMgCl (1,5 mL, 1,0 M en THF) a temperatura ambiente, calentando a 40 °C durante 30 minutos y a continuación enfriando a temperatura ambiente). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora tras lo cual la reacción se sometió a *quenching* con SiO<sub>2</sub> y el disolvente se extrajo. A continuación, el producto (adsorbido en SiO<sub>2</sub>) se cargó en una columna de SiO<sub>2</sub> y se purificó para proporcionar 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-isopropil-1*H*-[1,2,3]triazol.

[0249] Etapa 2: a continuación, el producto se redujo (de acuerdo con el procedimiento general F, etapa 2) y se sometió a sulfonilación (de acuerdo con el procedimiento general G) para obtener 4-tert-butil-*N*-[4-cloro-2-(5-isopropil-[1,2,3]triazol-1-il)fenil]-bencenosulfonamida: MS (ES) M+H esperado 433,2, encontrado 433,1.

### Procedimiento general Q

Ejemplo: 4-tert-Butil-*N*-[4-cloro-2-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida

[0250]



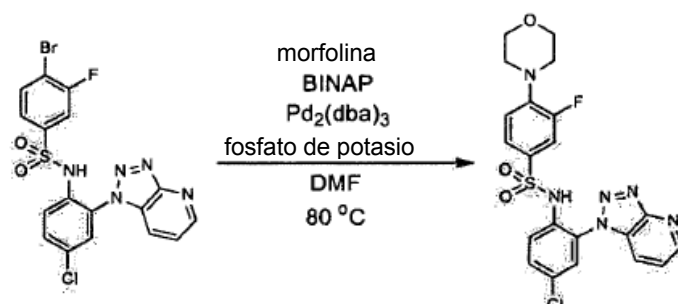
[0251] Un vial de centelleo de 30 mL se cargó con 4-tert-butil-*N*-[4-cloro-2-(5-dietoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general Q, 1,0 g, 2,0 mmol) y Ac<sub>2</sub>O/piridina (v/v 1:2, 6 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de la reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y

se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera. A continuación, los componentes orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron *al vacío*. El producto resultante (35 mg, 0,075 mmol) y dimetil amina (80 µL, 2,0 M en THF) se combinaron en un vial de centelleo de 4 mL y se agitaron durante 30 minutos. A continuación, se adicionó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (32 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de la reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con HCl 1 M, y los componentes orgánicos combinados se purificaron mediante TLC preparativa para generar 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida: MS (ES) M+H esperado 448,2, encontrado 448,4.

### Procedimiento general R

**Ejemplo: N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-morfolin-4-il-bencensulfonamida**

[0252]

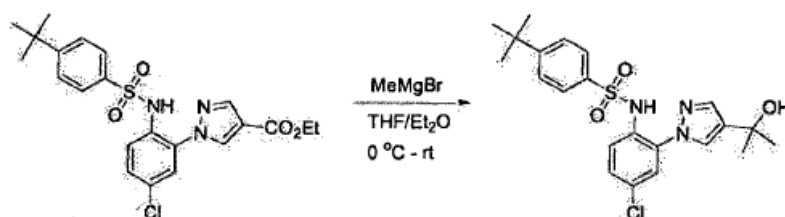


[0253] 4-Bromo-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-bencensulfonamida (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 180 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 3 ml de dimetilformamida anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le adicionó morfolina (161 mg, 1,85 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP) (34 mg, 0,055 mmol), fosfato tripotásico monohidrato (511 mg, 2,22 mmol), y tris(dibencilidenacetona) dipaladio(o) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de la reacción se fraccionó con una solución saturada de bicarbonato sódico y diclorometano, y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Posteriormente, los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron *al vacío*, y se purificaron mediante HPLC de fase reversa, seguido por cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo:hexanos (1:1), para obtener 80 mg del producto deseado en forma de un polvo blanco: MS (ES) M+H esperado 489,1, encontrado 489,0.

### Procedimiento general S

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazol-1-il]-fenil]-bencensulfonamida**

[0254]



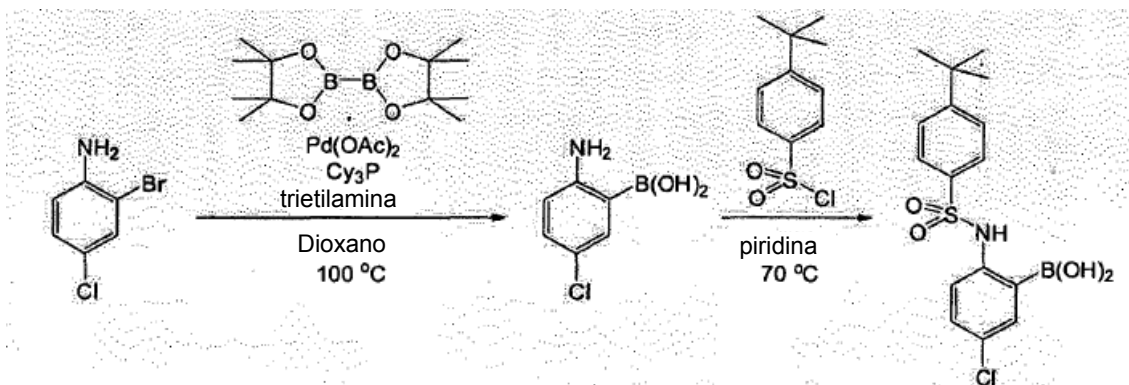
[0255] Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con éster etílico del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (sintetizado a partir del procedimiento general D, 100 mg, 0,22 mmol) en 0,5 mL de THF anhidro y se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le adicionó bromuro de metil magnesio (0,36 mL, 3,0 M en Et<sub>2</sub>O) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Tras producirse el consumo completo del material de partida (por medio de LCMS), la reacción se sometió a *quenching* mediante la adición de una solución de NH<sub>4</sub>Cl. Posteriormente, el disolvente se extrajo *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-tert-butil-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazol-1-il]-fenil]-bencensulfonamida: MS (ES) M+H esperado 448,1, encontrado 448,1.

### Procedimiento general U

**Ejemplo: N-(2-Boranil-4-cloro-fenil)-4-tert-butil-bencensulfonamida**

[0256]





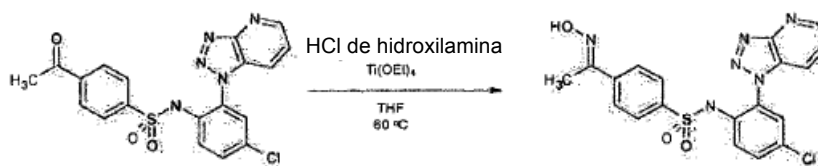
[0257] Etapa 1: un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 2-bromo-4-cloroanilina (20,6 g, 100 mmol), triciclohexilfosfina (Cy<sub>3</sub>P)(0,73 g, 2,02 mmol), acetato de paladio (0,115 g, 0,505 mmol), 4,4,5,5,4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (25,4 g, 100 mmol), trietilamina (1,22 g, 120 mmol), dioxano (200 mL). La reacción se agitó a 85 °C durante 18 horas bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se sometió a *quenching* mediante la adición de 200 mL de agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 mL), 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para producir 13,2 g de producto en forma de sólido incoloro. MS (ES) M+H esperado 140,1, encontrado 140,1.

[0258] Etapa 2: un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 2-boranyl-4-cloro-fenilamina (1,1 g, 7,9 mmol) y cloruro de 4-tert-butil bencenosulfonilo (2,7 g, 11,6 mmol). El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno, seguido por la adición de piridina (20 mL). La solución homogénea de color púrpura claro se agitó durante 4 horas, y a continuación se vertió en una suspensión (*slurry*) en agitación rápida de HCl 6 M (66 mL) (formada colocando la solución ácida en hielo seco acetónico). La sulfonamida precipitada resultante se filtró, se lavó minuciosamente con HCl al 10%, y se secó *al vacío* para obtener un sólido purpúreo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash para producir 1,3 g de producto en forma de sólido incoloro: MS (ES) M+H esperado 336,5, encontrado 336,5.

#### Procedimiento general W

Ejemplo: N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-{1-[(E)-hidroxiimino]-etil} bencensulfonamida

[0259]

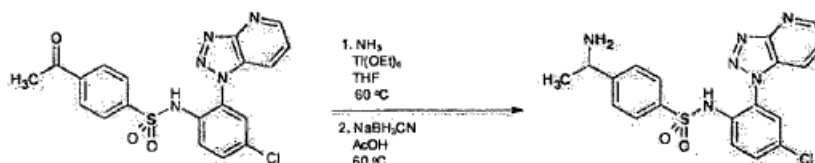


[0260] Un vial de 4 mL se cargó con 4-acetil-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida (sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales F y G, 100 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (49 mg, 0,70 mmol), y 2 mL de THF. La suspensión (*slurry*) resultante se mezcló bien, a continuación se adicionó etóxido de titanio (98 µL, 47 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Posteriormente, la mezcla de la reacción se diluyó con ~2 mL de acetonitrilo /H<sub>2</sub>O y se purificó mediante HPLC de fase reversa para obtener N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-{1-[(E)-hidroxiimino]-etil} bencensulfonamida: MS(ES) M+H esperado 443,0, encontrado 443,0.

#### Procedimiento general X

Ejemplo: 4-(1-Amino-etil)-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida

[0261]

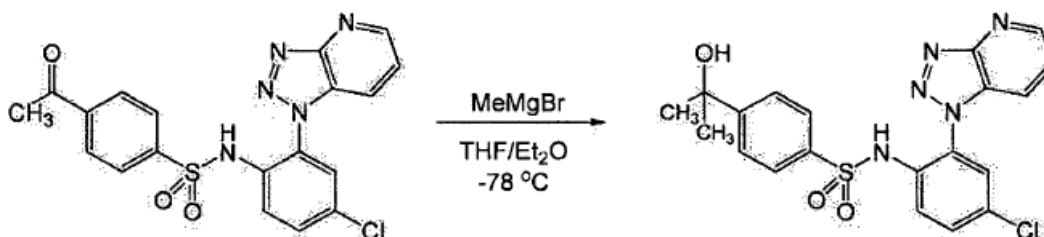


[0262] Un vial de 4 mL se cargó con 4-acetil-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida (sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales F y G, 100 mg, 0,23 mmol), NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH (100  $\mu$ L, 0,70 mmol), y 2 mL de THF. La suspensión (*slurry*) resultante se agitó bien, a continuación se adicionó etóxido de titanio (98  $\mu$ L, 47 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante tres horas. A continuación se adicionaron cianoborohidruro de sodio (22 mg, 0,35 mmol) y ácido acético (5 gotas), y la mezcla se mantuvo a 60 °C durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con ~2 mL de acetonitrilo/H<sub>2</sub>O y se purificó mediante HPLC de fase reversa para obtener 4-(1-aminoetil)-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida: MS (ES) M+H esperado 428,0, encontrado 428,0.

### Procedimiento general Y

**Ejemplo: sal sódica de N-(4-Cloro-2 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida**

[0263]



[0264] Etapa 1: se formó una suspensión (*slurry*) de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (25 g, 142 mmol) y 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (18,8 g, 157 mmol) en DMF (50 mL) en un matraz de fondo redondo de 200 mL equipado con una barra agitadora magnética. Se adicionó carbonato de potasio (29,5 g, 214 mmol) a la mezcla, y a continuación la misma se calentó mientras se agitaba en un baño de aceite de 60 °C bajo N<sub>2</sub>. Un análisis de LCMS después de dos horas indicó un consumo completo de nitrobenceno y dos formas isoméricas diferentes del producto deseado. Posteriormente se adicionó agua (250 mL) en una corriente estable a la mezcla en agitación rápida para precipitar el producto crudo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se lavó dos veces con 100 mL de agua. Se formó una suspensión (*slurry*) del filtro húmedo resultante con 50 mL de tolueno y el sólido se recogió mediante filtración al vacío. Esta acción se repitió tres veces adicionales y a continuación el sólido resultante se secó al vacío para obtener 21,6 g (rendimiento del 55%) de 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina en forma de un sólido blanquecino.

[0265] Etapa 2: se disolvió 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (10 g, 36,3 mmol) en 200 mL de HCl concentrado en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió polvo de hierro (4,2 g, 74,4 mmol) por partes a la solución en agitación rápida. La suspensión (*slurry*) espesa de color amarillo, resultante, se dejó en agitación durante la noche hasta que no se observó ningún hierro metálico visible en el recipiente de reacción. Al día siguiente, un análisis de LCMS indicó una reducción completa a la anilina. La mezcla se transfirió posteriormente a un embudo Buchner de 500 mL, con la ayuda de una pequeña cantidad de HCl concentrado para enjuagar la suspensión (*slurry*) restante del recipiente de reacción, y el material insoluble se recogió por filtración al vacío. A continuación, la torta de filtración se agitó hasta una pasta espesa con agua (15 mL) y el sólido se recogió por filtración al vacío. El material se agitó nuevamente en 15 mL de agua y se filtró, las aguas madres se descartaron, y el material sólido se secó al vacío. Con el sólido resultante de color marrón claro se obtuvo una suspensión (*slurry*) en 50 mL de EtOAc:acetonitrilo 1:1 (v/v) y la misma se calentó hasta el punto de ebullición con una pistola de aire caliente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración al vacío. Posteriormente, el sólido se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc:acetonitrilo 1:1 y se secó *al vacío* para generar 7,5 g de 4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilamina (sólido de color gris claro, 84% de rendimiento).

[0266] Etapa 3: se adicionó piridina (170 mL) a 4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilamina (33,9 g, 138,0 mmol), seguida por cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (45,3 g, 207 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitarlo durante 10 minutos, el matraz se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (8,0 mL, 103,5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 8 horas con agitación. Posteriormente, la mezcla de la reacción se le adicionó NaOH 5 N (200 mL) y la misma se agitó a 75 °C durante 12

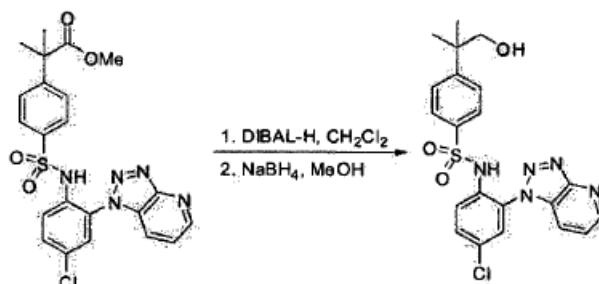
5 horas para hidrolizar la bis-sulfonamida. A continuación, la mezcla de reacción caliente se vertió en HCl 2 N (500 mL) con agitación eficiente. La solución se agitó durante 15 minutos y el sólido precipitado se aisló por medio de filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado. A continuación, el sólido se lavó con agua (1.000 mL) y heptanos (1.000 mL), y seguidamente se secó a 75 °C en un horno de vacío durante 12 horas para proporcionar la sulfonamida deseada en forma de un sólido amarillo (56,5 g) con un rendimiento del 96%.

10 **[0267]** Un matraz de fondo redondo de 1 L se cargó con acetona resultante (54,2 g, 127 mmol). A continuación, el sólido se disolvió en 500 mL de THF (tetrahidrofurano) anhidro y la solución se enfrió a -40 °C. A la solución en agitación rápida se le adicionó MeMgBr 3,0 M (169 mL, 508 mmol) y la reacción se calentó a -20 °C y se agitó durante 2 horas. Tras el consumo de material de partida, la reacción se sometió a *quenching* con acetona (40 mL) a -20 °C y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron 100 mL adicionales de agua a la reacción y se concentraron hasta obtener un jarabe heterogéneo principalmente acuoso. Posteriormente, el jarabe se vertió en 500 mL de HCl 1 N y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y el sólido se lavó con agua (1 L) y heptanos (750 mL), y a continuación se secó a 70 °C durante la noche en un horno de vacío para proporcionar 54,5 g del producto crudo en forma de un sólido de color marrón claro. Posteriormente, el sólido se disolvió en 1,3 L de 85% MeCN/agua a reflujo, y a continuación la solución se enfrió a temperatura ambiente. A la solución resultante se le adicionó carbón vegetal activado (28 g) y la solución se agitó 5 minutos. La suspensión heterogénea se filtró a continuación a través de CELITE®, la torta de filtración se lavó minuciosamente con MeCN, y el filtrado se concentró *al vacío* para obtener 46,3 g de un sólido ligeramente amarillento. El sólido resultante se disolvió en el reflujo de 85% MeCN/agua (712 mL), se filtró (mientras estaba caliente) para eliminar una cantidad mínima de material insoluble, y a continuación se enfrió lentamente a temperatura ambiente para permitir que se produjera la cristalización. Se dejó que el matraz se asentase 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se almacenó por la noche en un frigorífico. Al día siguiente, el sólido se recogió por medio de filtración y a continuación se lavó con MeCN. Finalmente, el sólido se secó a 70 °C durante la noche en un horno de vacío para obtener el dimetil carbinol deseado en forma de un sólido blanco (42,8 g, 76%): MS (ES) M+Na esperado 466,0, encontrado 466,0.

### Procedimiento general Z

30 **Ejemplo: N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-bencensulfonamida**

**[0268]**

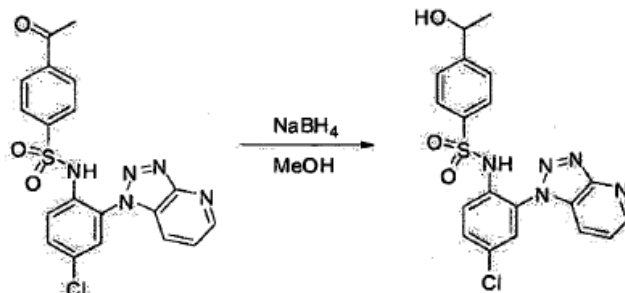


35 **[0269]** Se adicionó DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) (0,71 mL, solución 1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a éster metílico del ácido 2-[4-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilsulfamoil)-fenil]-2-metil-propiónico (sintetizado de acuerdo con procedimientos generales F y G, 137 mg, 0,282 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a -78 °C. Después de 1 hora, la LCMS indicó una relación de 2:1 del producto deseado y el intermedio de aldehído correspondiente. Se adicionó HCl 1 N (2 mL) a la mezcla de la reacción, el matraz se calentó a temperatura ambiente, y la solución se diluyó con EtOAc (30 mL). La capa de EtOAc se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó *al vacío*. El residuo crudo resultante se trató con NaBH<sub>4</sub> (30 mg, exceso) en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco: MS (ES) M+H esperado 458,1, encontrado 458,0.

### Procedimiento general AA

45 **Ejemplo: N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-etil)-bencensulfonamida**

**[0270]**

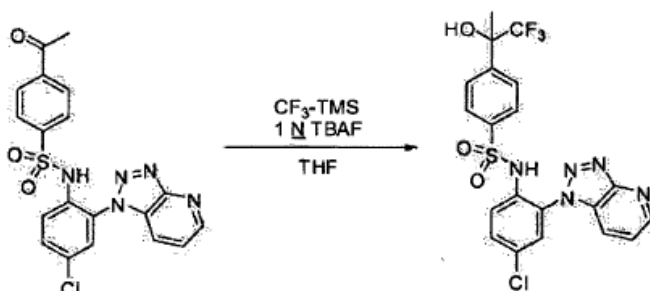


5 **[0271]** A 4-acetil-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida (sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales F y G, 500 mg, 1,17 mmol) en MeOH (5 mL) se le adicionó NaBH<sub>4</sub> (144 mg, 3,81 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y los componentes orgánicos se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). Posteriormente, los componentes orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron *al vacío*, y se purificaron mediante cromatografía flash automatizada para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco esponjoso (424 mg) con un rendimiento del 84%: MS (ES) M+H esperado 430,1, encontrado 430,1.

#### 10 Procedimiento general BB

**Ejemplo: N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencensulfonamida**

15 **[0272]**

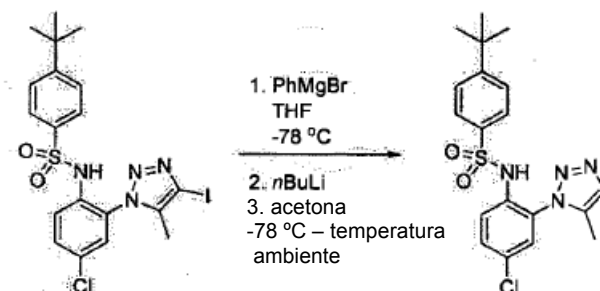


20 **[0273]** A 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-N-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con los procedimientos generales F y G, 500 mg, 1,17 mmol) se le adicionó CF<sub>3</sub>-TMS (trifluorometil-trimetilsilano) (4,7 mL, solución 0,5 M en THF), seguido por TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio) (2,34 mL, solución 1,0 M en THF) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los análisis tanto de TLC de LCMS indicaron ~10 -15% de completación de la reacción. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y los componentes orgánicos se lavaron con HCl 2 N (2 x 25 ml), agua (25 mL), y salmuera (25 mL). Posteriormente, los componentes orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron *al vacío*, y se purificaron mediante cromatografía flash automatizada seguida por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un polvo blanco: MS (ES) M+H esperado 498,1, encontrado 498,0.

#### 30 Procedimiento general CC

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida**

**[0274]**

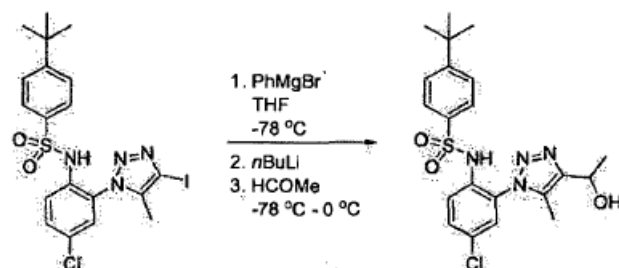


5 [0275] Se colocó 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-yodo-5-metil 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 75 mg, 0,14 mmol) en un matraz de 2 bocas de 10 mL, y el matraz se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces. Al sólido se le adicionó THF (0,71 mL) y la solución de bajó hasta -78 °C. Se adicionó PhMgBr (0,079 mL, 1,8 M) a la solución, y la misma se agitó durante 15 minutos. Posteriormente se adicionó *n*-BuLi (0,069 mL, 2,0 M) y la reacción se agitó unos 60 minutos adicionales. Se adicionó acetona (0,042 mL, 0,57 mmol) a la reacción y la misma se calentó a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se fraccionó con EtOAc/HCl 10% y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron *al vacío*, y se purificaron por HPLC para obtener el triazol deseado: MS (ES) M + H esperado 405,1, encontrado 405,4.

#### Procedimiento general DD

15 **Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxietil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida**

[0276]

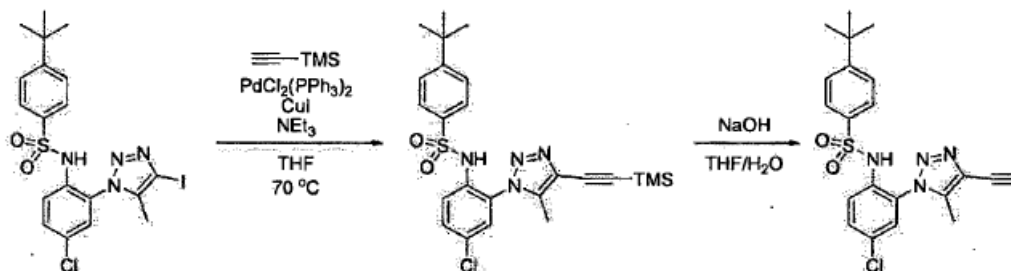


20 [0277] Se colocó 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-yodo-5-metil 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 200 mg, 0,38 mmol) en un matraz de 2 bocas de 10 mL, y el matraz se evacuó y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces. Al sólido se le adicionó THF (1,9 mL) y la solución se bajó a -78 °C. Se adicionó PhMgBr (0,21 mL, 1,8 M) a la solución y la misma se agitó durante 15 minutos. Posteriormente se adicionó *n*-BuLi (0,19 mL, 2,0 M) y la reacción se agitó 30 minutos adicionales. Se adicionó acetaldehído (0,085 mL, 1,5 mmol) a la reacción y la misma se calentó a 0 °C. Posteriormente la solución se sometió a *quenching* con HCl al 10% y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron *al vacío*, y se purificaron por HPLC para obtener 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxietil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida en forma de un sólido blanco: MS (ES) M + H esperado 449,1, encontrado 449,1.

#### Procedimiento general EE

30 **Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(4-etinil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida**

[0278]



35 [0279] Etapa 1: un vial de una dracma (*dram*) se cargó con 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-yodo-5-metil 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 50 mg, 0,094 mmol), TMS acetileno

(20  $\mu$ L, 0,14 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (cantidad catalítica), CuI (cantidad catalítica), trietilamina (26  $\mu$ L, 0,19 mmol), y THF (0,5 mL). La suspensión se calentó a 70 °C y se agitó 3 horas. La reacción cruda se cargó posteriormente en seco en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna para obtener el acetileno deseado.

5

**[0280]** Etapa 2: al anterior acetileno protegido con TMS (20 mg, 0,40 mmol) en THF (0,2 mL) se le adicionó NaOH acuoso (0,1 mL, 3 M). Posteriormente, la solución se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción cruda se concentró *al vacío*, se disolvió en una cantidad mínima de THF, y se purificó mediante TLC preparativa para producir 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etinil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida: MS (ES) M + H esperado 429,1, encontrado 429,3.

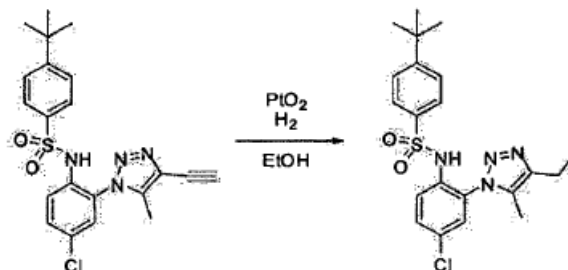
10

#### Procedimiento general FF

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida**

15

**[0281]**



**[0282]** Un recipiente a presión se cargó con tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etinil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general EE, 15 mg, 0,035 mmol), PtO<sub>2</sub> (cantidad catalítica), y EtOH (10 mL). El recipiente a presión se situó bajo 70 p.s.i. de H<sub>2</sub> y se agitó durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró *al vacío*, y se purificó mediante TLC preparativa para obtener el triazol disustituido deseado: MS (ES) M + H esperado 433,1, encontrado 433,4.

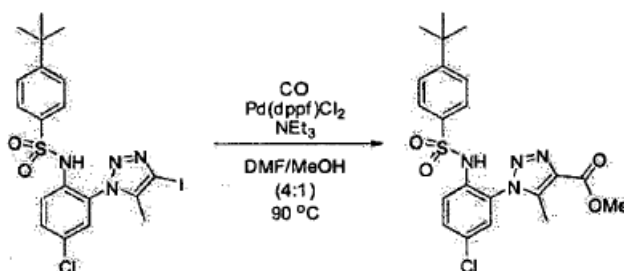
20

#### Procedimiento general GG

25

**Ejemplo: 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo**

**[0283]**



30

**[0284]** Un recipiente a presión se cargó con 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-yodo-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 100 mg, 0,19 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,009 mmol), trietilamina (52  $\mu$ L, 0,38 mmol), DMF (0,8 mL), y MeOH (0,2 mL). El recipiente a presión se situó bajo 50 p.s.i. de CO a 90 °C y se agitó durante 10 horas. Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía de columna para obtener el triazol disustituido deseado: MS (ES) M + H esperado 463,1, encontrado 463,4.

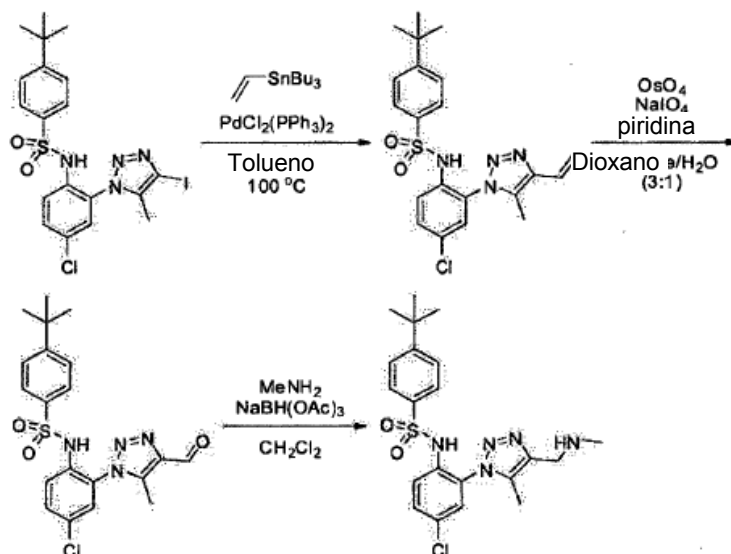
35

#### Procedimiento general HH

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida**

40

**[0285]**



5 **[0286]** Etapa 1: un vial de 1 dracma (*dram*) se cargó con 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-yodo-5-metil 1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 200 mg, 0,38 mmol), tributil(vinil)estaño (144 mg, 0,45 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (cantidad catalítica), y tolueno (1,5 mL). La suspensión se calentó a 100 °C y se agitó 10 horas. Posteriormente, la reacción cruda se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía de columna para obtener el triazol vinil-sustituido deseado que contenía algunos subproductos residuales de estaño.

10 **[0287]** Etapa 2: a la anterior sulfonamida (135 mg, 0,31 mmol) en un vial de 1 dracma (*dram*) se le adicionó tetróxido de osmio (64 mg, 2,5% en *t*BuOH), piridina (50  $\mu$ L, 0,62 mmol), y 3 mL de una solución de dioxano/agua 3:1. Se adicionó lentamente periodato de sodio (268 mg, 1,25 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la reacción cruda se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de columna para producir el aldehído deseado.

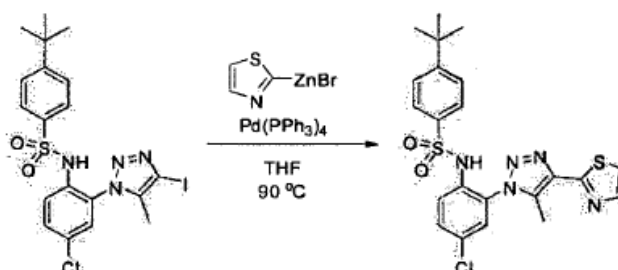
15 **[0288]** Etapa 3: un vial de 1 dracma (*dram*) se cargó con el anterior aldehído (10 mg, 0,023 mmol), metilamina (23  $\mu$ L, 2 M en THF), y cloruro de metileno (0,3 mL). La solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0,046 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas, se concentró al vacío, y se purificó mediante TLC preparativa para obtener el triazol disustituido deseado: MS (ES) M + H esperado 448,2, encontrado 448,4.

20

#### Procedimiento general II

**Ejemplo: 4-tert-Butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida**

25 **[0289]**

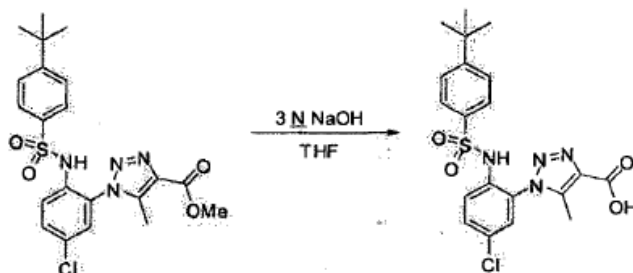


30 **[0290]** Un vial de 1 dracma (*dram*) se cargó con 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-yodo-5-metil 1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 250 mg, 0,047 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11 mg, 0,0099 mmol), y bromuro de 2-tiazolcinc (1 mL, 0,5 M en THF). La solución se calentó a 90 °C y se agitó durante 10 horas. La reacción cruda se purificó posteriormente mediante TLC preparativa para producir 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida: Ms (ES) M + H esperado 488,1, encontrado 488,4.

#### Procedimiento general JJ

35 **Ejemplo: ácido 1-[2-(4-tert-Butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-5-metil-1 H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico**

[0291]

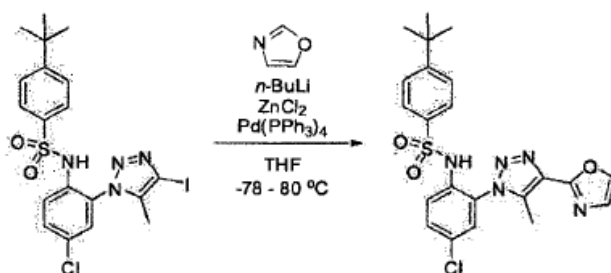


[0292] Se adicionó NaOH 3 N (0,1 mL) a éster metílico del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general GG, 22 mg, 0,047 mmol) en THF, y la mezcla de la reacción resultante se agitó a 60 °C durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante TLC preparativa para generar el compuesto del título: MS (ES) M+H esperado 449,1, encontrado 449,3.

#### 10 Procedimiento general KK

Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(5-metil-4-oxazol-2-il-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida

[0293]

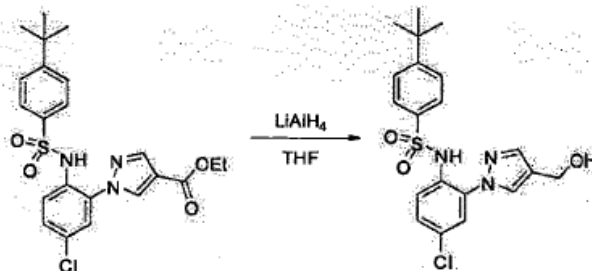


[0294] A una solución enfriada (-78 °C) de *n*-BuLi (0,5 mL, solución 2,5 M en hexanos) en THF (3 mL) se le adicionó oxazol (0,1 mL, 1,5 mmol) mediante adición gota a gota y la solución se agitó durante 30 minutos. A continuación se adicionó solución de ZnCl<sub>2</sub> (3,9 mL, 0,5 M en THF) y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 2 horas adicionales. A continuación se adicionaron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0,015 mmol) y 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4-yodo-5-metil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general P, 77 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Posteriormente, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa para obtener el compuesto del título: MS (ES) M+H esperado 472,1, encontrado 472,0.

#### 25 Procedimiento general LL

Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(4-hidroximetil-pirazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida

[0295]



[0296] A una solución helada de éster etílico del ácido 1-[2-(4-tert-butil-bencensulfonilamino)-5-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general D, 220 mg, 0,47 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó LiAlH<sub>4</sub> (1,0 mL, solución 2,4 mL en THF) gota a gota y la mezcla de la reacción resultante se agitó durante una hora a



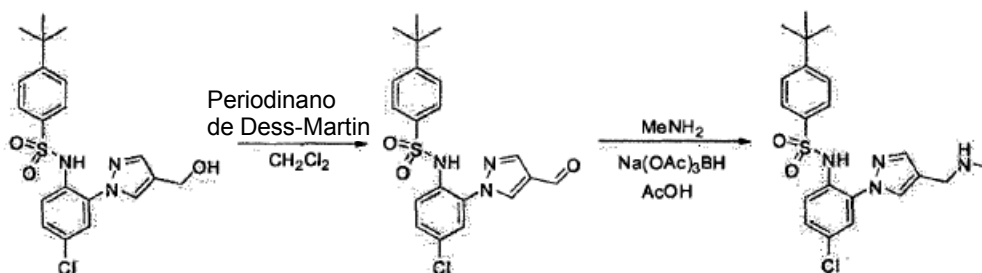
temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó de manera lenta solución de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  saturada (3 mL) a 0 °C y el sólido precipitado se filtró a través de celite y se lavó minuciosamente con EtOAc (100 mL). El filtrado se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró *al vacío*, y se purificó mediante cromatografía flash automatizada para obtener el compuesto del título: MS (ES)M+H esperado 420,1, encontrado 420,1.

5

### Procedimiento general MM

Ejemplo: 4-tert-Butil-N-[4-cloro-2-(4-metilaminometil-pirazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida

10 [0297]



15

[0298] Etapa 1: a una solución de 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4-hidroximetil- pirazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general LL, 31 mg, 0,074 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) se le adicionó periodinano de Dess-Martin (34 mg, 0,33 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se adicionaron secuencialmente  $\text{Na}_2\text{SO}_2\text{O}_3$  al 10% (5 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (5 mL) y la mezcla se agitó 30 minutos adicionales. Posteriormente, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro), y se concentraron *al vacío* para obtener 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4-formil-pirazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida el cual se usó para transformación adicional sin purificación.

20

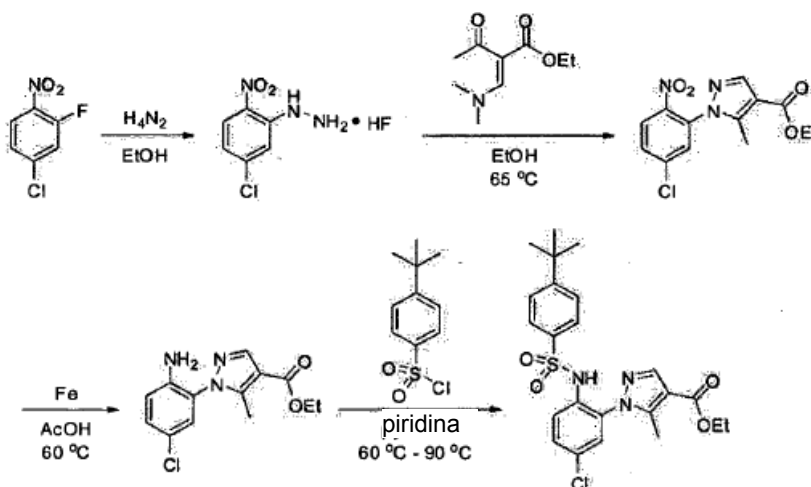
[0229] Etapa 2: el aldehído anterior se convirtió a 4-tert-butil-N-[4-cloro-2-(4-metilaminometil-pirazol-1-il)-fenil]-bencensulfonamida de acuerdo con el procedimiento general HH, etapa 3: MS (ES) M+H esperado 433,1, encontrado 433,4.

25

### Procedimiento general NN

Ejemplo: 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

30 [0300]



35

[0301] Etapa 1: un vial de 20 mL se cargó con 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzene (176 mg, 1,0 mmol), hidrazina (50  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) y EtOH (3,0 mL). La reacción se agitó durante la noche, periodo en el cual el producto se precipitó desde la solución. El sólido resultante se filtró, se lavó con etanol frío, y se secó al vacío para obtener la aril hidrazina deseada en forma de su sal hidrofuro.

[0302] Etapa 2: a la hidrazina anterior (736 mg, 3,55 mmol) en un matraz de fondo redondo de 25 mL se le adicionaron 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de etilo (657 mg, 3,55 mmol) y EtOH (3 mL). La solución se calentó a 65 °C y se agitó durante la noche. Al día siguiente, la reacción cruda se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de columna para producir el pirazol deseado.

5

[0303] Etapa 3: el pirazol bicíclico (448 mg, 1,45 mmol) se disolvió en AcOH (15 mL) y la solución se calentó a 60 °C. A la solución en agitación rápida se le adicionó Fe (162 mg, 2,89 mmol) en dos partes y la reacción se agitó durante la noche. Al día siguiente, el ácido acético se extrajo *al vacío* y el residuo se fraccionó con cloruro de metileno y agua, periodo durante el cual persistió material insoluble significativo. La capa acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno, los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía automatizada de gel de sílice para obtener la anilina deseada.

10

[0304] Etapa 4: la anilina anterior (96 mg, 0,34 mmol) se sometió a sulfonilación de acuerdo con el procedimiento general G para generar 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: MS (ES) M+H esperado 476,1, encontrado 476,4.

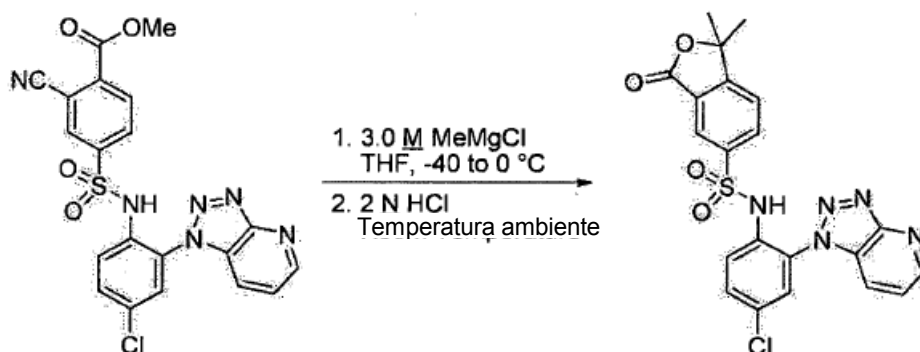
15

### Procedimiento general OO

Ejemplo: (4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-amida del ácido 1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-sulfónico

20

[0305]



[0306] Un vial de 4 mL se cargó con éster metílico del ácido 4-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilsulfamoil)-2-ciano-benzóico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general G, 23 mg, 0,05 mmol) y 1,5 mL de THF. La suspensión (*slurry*) se enfrió a -40 °C en un baño de hielo seco-acetonitrilo y se adicionó gota a gota cloruro de metilmagnesio 3,0 M en Et<sub>2</sub>O (83 µL, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó cinco horas, periodo durante el cual la misma se calentó a 0 °C. Posteriormente se adicionó HCl 2 N (1,5 mL) a la mezcla de la reacción y la misma se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC de fase reversa para obtener (4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-amida del ácido 1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-sulfónico: MS (ES) M+H esperado 470,0, encontrado 470,0.

25

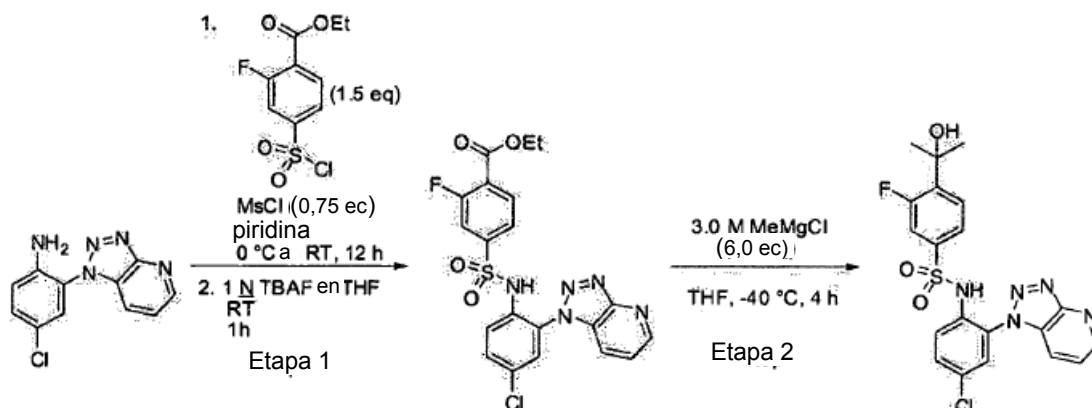
30

### Procedimiento general PP

Ejemplo: sal sódica de N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida

35

[0307]



[0308] Etapa 1: a 4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenilamina (153,5 mg, 0,626 mmol) in piridina (2 mL) se le  
 5 adiciónó éster etílico del ácido 4-clorosulfonil-2-fluoro-benzóico (200 mg, 0,752 mmol) seguido por cloruro de  
 metanosulfonilo (32  $\mu$ L, 0,47 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción resultante se dejó  
 calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de la reacción se diluyó con  
 EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 2 N (2 X 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. La mezcla cruda resultante de bis-  
 10 sulfonamidas se trató con TBAF 1 N (en THF, 2 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla  
 de la reacción se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 2 N (2 X 15 mL), agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó  
 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía con  $\text{SiO}_2$  usando EtOAc 50  $\rightarrow$  100%  
 en un sistema de disolventes de hexanos para obtener éster etílico del ácido 4-(4-cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-  
 fenilsulfamoil)-2-fluoro-benzóico.

[0309] Etapa 2: el compuesto del título se preparó por medio de conversión a partir de su éster etílico de acuerdo con el  
 15 procedimiento general Y: MS (ES)  $\text{M}+\text{Na}$  esperado 484,0, encontrado 484,0.

### Medición de la eficacia de moduladores de quimiocinas

#### Ensayos in vitro

[0310] Se puede usar una variedad de ensayos para evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento,  
 20 incluyendo ensayos de señalización, quimiotaxis (ensayos de migración), ensayos de unión de ligandos, y otros ensayos  
 de respuesta celular. Se pueden usar ensayos de señalización de receptores de quimiocinas para medir la capacidad de  
 un compuesto, tal como un antagonista potencial del CCR9, de bloquear la señalización inducida por un ligando de  
 CCR9 (por ejemplo, TECK). Se puede usar un ensayo de migración para medir la capacidad de un compuesto de  
 25 interés, tal como un posible antagonista de quimiocinas, de bloquear la migración celular mediada por quimiocinas in  
 vitro. Se cree que esta última tiene parecido con la migración celular inducida por quimiocinas in vivo. Se puede usar un  
 ensayo de unión de ligandos para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial del CCR9, de  
 bloquear la interacción de TECK con su receptor.

[0311] En un ensayo adecuado, se usa una proteína quimiocina (ya sea aislada o recombinante) que tiene por lo menos  
 30 una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína quimiocina de mamífero. La propiedad puede ser  
 una propiedad de unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, activación  
 de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre  
 citosólico iónico), función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis o liberación de mediadores  
 35 inflamatorios por leucocitos).

[0312] El ensayo puede ser un ensayo basado en células que utilice células transfectadas de manera estable o  
 40 transitoria con un vector o casete de expresión que tenga una secuencia de ácido nucleico que codifique el receptor de  
 quimiocinas. También pueden usarse líneas celulares que expresen de manera natural la quimiocina. Las células se  
 mantienen bajo condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se hacen entrar en contacto con un agente  
 putativo bajo condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar usando técnicas  
 convencionales. Por ejemplo, el alcance de la unión se puede determinar con respecto a un control adecuado (por  
 ejemplo, con respecto al nivel de fondo en ausencia de un agente putativo, o con respecto a un ligando conocido).  
 Opcionalmente, en lugar de células completas se puede usar una fracción celular, tal como una fracción de membrana,  
 45 que contenga el receptor.

[0313] La detección de la unión o la formación de complejos se pueden detectar de manera directa o indirecta. Por  
 ejemplo, el agente putativo se puede marcar con un marcador adecuado (por ejemplo, marcador fluorescente, marcador  
 quimioluminiscente, marcador isotópico, marcador enzimático) y la unión se puede determinar mediante la detección del

marcador. Se puede evaluar la unión específica y/o competitiva mediante estudios de competición o desplazamiento, usando agente no marcado o un ligando (por ejemplo, TECK) como competidor.

5 **[0314]** Para evaluar los presentes compuestos se pueden usar ensayos de inhibición de la unión. En estos ensayos, los compuestos se evalúan como inhibidores de la unión de ligandos usando, por ejemplo, TECK. En otra realización, el receptor CCR9 se hace entrar en contacto con un ligando tal como TECK y se realiza una medición de la unión del ligando. A continuación, el receptor se hace entrar en contacto con un agente de prueba en presencia de un ligando (por ejemplo, TECK) y se realiza una segunda medición de la unión. Una reducción del alcance de la unión del ligando es indicativa de la inhibición de la unión por parte del agente de prueba. Los ensayos de inhibición de la unión se pueden llevar a cabo usando células completas que expresen la quimiocina, o una fracción de membrana de células que expresen la quimiocina.

15 **[0315]** La unión de un receptor acoplado a proteína G por parte de, por ejemplo, un agonista, puede dar como resultado un evento de señalización por parte del receptor. Por consiguiente, también se pueden usar ensayos de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y se puede monitorizar la inducción de una función de señalización por un agente usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, mediante métodos conocidos se puede someter a ensayo la actividad de la proteína G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización posteriores activados por la unión del receptor (véase, por ejemplo, el documento PCT/US97/15915; *Cell*, de Neote, et al., 72:415425 (1993); *J. Exp. Med.*, de Van Riper et al., 177:851-856 (1993) y *J. Exp. Med.*, de Dahinden et al., 179:751-756 (1994)).

25 **[0316]** También se pueden usar ensayos de quimiotaxis para valorar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento. Estos ensayos se basan en la migración funcional de células in vitro o in vivo inducida por un agente, y se pueden usar para valorar la unión y/o el efecto sobre la quimiotaxis de ligandos, inhibidores, o agonistas. En la técnica se conoce una variedad de ensayos de quimiotaxis, y se puede usar cualquier ensayo adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Entre los ejemplos de ensayos adecuados se incluyen aquellos descritos en el documento PCT/US97/15915; WO 94/20142, de Springer, et al.; *Immunol. Invest.*, de Berman et al., 17:625-677 (1988); y *J. Immunol.*, de Kavanaugh et al., 146:4149-4156 (1991).

30 **[0317]** Los ensayos de señalización por calcio miden la concentración de calcio con el tiempo, preferentemente antes y después de la unión del receptor. Estos ensayos se pueden usar para cuantificar la generación de un mediador de señalización de receptores,  $Ca^{++}$ , tras la unión del receptor (o ausencia de la misma). Estos ensayos resultan útiles en la determinación de la capacidad de un compuesto, tal como los de la presente invención, de generar el mediador de señalización del receptor mediante unión a un receptor de interés. Además, estos ensayos resultan útiles en la determinación de la capacidad de un compuesto, tal como los correspondientes de la presente invención, de inhibir la generación del mediador de señalización de un receptor interfiriendo con la unión entre un receptor de interés y un ligando.

40 **[0318]** En ensayos de señalización por calcio usados para determinar la capacidad de un compuesto de interferir con la unión entre un receptor de quimiocinas y un ligando de quimiocinas conocido, en primer lugar se incuban células que expresan el receptor de quimiocinas (células que expresan el CCR9, tales como células MOLT-4 de la línea celular T) con un compuesto de interés, tal como un antagonista potencial de quimiocinas, a concentraciones crecientes. El número de células puede estar entre  $10^5$  y  $5 \times 10^5$  células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto que se somete a prueba puede estar comprendida entre 0 y 100  $\mu$ M. Después de un periodo de incubación (que puede estar comprendido entre 5 y 60 minutos), las células tratadas se colocan en un Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR<sup>®</sup>) (disponible en Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) según las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR<sup>®</sup> es bien conocido para aquellos versados en la técnica, como método convencional de realización de ensayos. A continuación, las células se estimulan con una cantidad apropiada del ligando de quimiocinas (TECK para el CCR9) a una concentración final de entre 5 y 100 nM, y se registra la señal de incremento del calcio intercelular (denominado también flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre la quimiocina y el ligando se puede calcular como  $IC_{50}$  (la concentración necesaria para provocar el 50 % de inhibición en la señalización) o  $IC_{90}$  (a una inhibición del 90 %).

55 **[0319]** Se pueden realizar ensayos de migración celular in vitro (pero sin limitarse a este formato) usando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX<sup>™</sup>). El sistema ChemoTX<sup>™</sup> es bien conocido para aquellos versados en la técnica como un tipo de instrumento de migración quimiotáctica/celular. En este ensayo, en primer lugar se incuban células que expresan el CCR9 (tales como MOLT-4) con un compuesto de interés, tal como un antagonista posible del CCR9, a concentraciones crecientes. Típicamente, se usan cincuenta mil células por pocillo, aunque la cantidad puede estar comprendida entre  $10^3$  y  $10^6$  células por pocillo. El ligando de las quimiocinas (por ejemplo, el ligando del CCR9 TECK, típicamente a 50 nM (aunque puede estar comprendido entre 5 y 100 nM), se sitúa en la cámara inferior y se ensambla el aparato de migración. A continuación, en la membrana se colocan veinte microlitros de células tratadas con el compuesto de prueba. Se permite que tenga lugar la migración a 37 °C durante un periodo de tiempo, típicamente 2,5 h para el CCR9. Al final de la incubación, se cuantifica entonces el número de células que migraron cruzando la membrana hacia la cámara inferior. La eficacia de un compuesto como inhibidor de la migración

celular mediada por quimiocinas se calcula como una IC<sub>50</sub> (la concentración necesaria para reducir la migración celular en el 50 %) o una IC<sub>90</sub> (para el 90 % de inhibición).

#### Modelos de eficacia in vivo para la IBD en humanos

5

[0320] La infiltración de células T en el intestino delgado y el colon ha estado vinculada a la patogénesis de enfermedades inflamatorias intestinales de humanos las cuales incluyen la enfermedad celiaca, la enfermedad de Crohn, y la colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes hacia el intestino es un planteamiento eficaz para tratar la IBD humana. El CCR9 se expresa en células T que retornan al intestino en sangre periférica, elevadas en pacientes con inflamación del intestino delgado, por ejemplo, enfermedad de Crohn y enfermedad celiaca. El ligando del CCR9 TECK se expresa en el intestino delgado. De este modo, se cree que este par ligando-receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de la IBD al mediar la migración de células T al intestino. Existen varios modelos animales y los mismos se pueden usar para evaluar compuestos de interés, tales como antagonistas potenciales del CCR9, en relación con una capacidad de influir en dicha migración de células T y/o condición o enfermedad, lo cual podría permitir predicciones de la eficacia de antagonistas en humanos.

10

15

#### Modelos animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana

[0321] Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (*J Immunol.*, 161(10):5733-44 (1998), de Panwala, et al.) implica la eliminación genética del gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR) murino. Los ratones knockout MDR (MDR<sup>-/-</sup>) son susceptibles de desarrollar una inflamación intestinal espontánea, severa, cuando se mantienen bajo condiciones específicas de instalaciones exentas de patógenos. La inflamación intestinal observada en ratones MDR<sup>-/-</sup> presenta una patología similar a la de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) humana y queda definida por la infiltración de células T de tipo Th1 en la lámina propia del intestino grueso.

20

25

[0322] Davidson et al. describieron otro modelo murino, *J Exp Med.*, 184(1):241-51 (1986). En este modelo, se eliminó el gen IL-10 murino y los ratones resultaron deficientes en la producción de interleucina 10 (IL-10<sup>-/-</sup>). Estos ratones desarrollan una enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) crónica que predomina en el colon y comparte características histopatológicas con la IBD humana.

30

[0323] Powrie et al. han descrito otro modelo murino para la IBD, *Int Immunol.*, 5(11):1461-71 (1993), en el cual un subconjunto de células T CD4<sup>+</sup> (denominadas CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifica y se transfiere de manera adoptiva a ratones inmunodeficientes (tales como ratones scid C.B-17). El animal recuperado con la población celular T CD4<sup>+</sup> CD45RB *high* desarrolló una enfermedad debilitante mortal con infiltrados celulares mononucleares severos en el colon, patológicamente similar a la IBD humana.

35

#### Modelos murinos con patología similar a la enfermedad de Crohn humana

[0324] *Modelo del TNF ARE(-/-)*. El papel del TNF en la enfermedad de Crohn en humanos se ha demostrado más recientemente mediante el éxito de un tratamiento usando anticuerpo anti-TNF alfa por parte de Targan et al., *N Engl J Med.*, 337(15):1029-35 (1997). Ratones con producción anómala de TNF-alfa debido a una alteración genética en el gen TNF (ARE<sup>-/-</sup>) desarrollan enfermedades inflamatorias intestinales de tipo Crohn (véase *Immunity*, 10(3):387-98 (1999), Kontoyannis et al.).

40

[0325] *Modelo de SAMP/yit*. Este modelo ha sido descrito por Kosiewicz et al., *J Clin Invest.*, 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratones, SAMP/Yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el ileon terminal. La ileítis resultante está caracterizada por una infiltración masiva de linfocitos T activados en la lámina propia, y tiene un parecido notable con la enfermedad de Crohn humana.

45

50

#### Ejemplos de ensayo in vitro

##### Reactivos

[0326] Se obtuvieron células MOLT-4 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA) y las mismas se cultivaron en medio de cultivo celular RPMI complementado con suero de ternera fetal (FCS) al 10 % en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 %, humidificado, a 37 °C. Se obtuvo proteína quimiocina humana recombinante TECK de R&D Systems (Mineápolis, MN). Se compraron microcámaras de quimiotaxis ChemoTX<sup>®</sup> de Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Se compraron kits de proliferación celular CyQUANT<sup>®</sup> de Molecular Probes (Eugene, Oregon). Se compró colorante indicador de calcio Fluo-4 AM de Molecular Devices (Mountain View, CA).

55

60

##### Ensayo de quimiotaxis

[0327] Se usó un ensayo de quimiotaxis para determinar la eficacia de antagonistas potenciales del receptor en el bloqueo de la migración mediada a través de quimiocinas (tales como el CCR9). Este ensayo se realizó de manera

rutinaria usando el sistema de microcámaras ChemoTX<sup>®</sup> con una membrana de policarbonato con un poro de tamaño 5 µm. Para comenzar dicho ensayo, se recolectaron células que expresan quimiocinas (tales como células MOLT-4 para el ensayo con CCR9) mediante centrifugación de suspensión celular a 1.000 RPM en una centrífuga Beckman GS-6R. El pellet celular se resuspendió en tampón de quimiotaxis (HBSS con BSA al 0,1 %) a  $5 \times 10^6$  células/mL para el ensayo con CCR9. Se prepararon compuestos de prueba a concentraciones deseadas a partir de soluciones madre 10 mM mediante diluciones seriadas en tampón de quimiotaxis. Un volumen igual de células y compuestos se mezcló y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de esto, 20 µL de la mezcla se transfirieron a la membrana porosa de una microcámara de migración, con 29 µL de ligando de quimiocinas (proteína de quimiocina TECK 50 nm para el ensayo con CCR9) situado en la cámara inferior. Tras una incubación a 37 °C (150 minutos para el CCR9), durante la cual migraron células en oposición al gradiente de las quimiocinas, se finalizó el ensayo retirando las gotas de células de enzima del filtro. Para cuantificar las células que migraron a través de la membrana, se adicionaron a cada pocillo en la cámara inferior 5 µL de solución 7x CyQUANT<sup>®</sup>, y se midió la señal de fluorescencia en un lector de placas de fluorescencia Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC). Se determinó el grado de inhibición comparando señales de migración entre células tratadas con compuesto y sin tratamiento. Se realizó además un cálculo de la IC<sub>50</sub> mediante análisis de regresión no lineal por cuadrados usando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

### Eficacia In Vivo

[0328] Se efectúa un estudio de 17 días de la artritis inducida por colágeno tipo II para evaluar los efectos de un modulador sobre la inflamación clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis inducida por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que ha sido usado ampliamente para pruebas preclínicas de numerosos agentes anti-artríticos (véanse, *J. Exp. Med.*, de Trentham et al., 146(3):857-868 (1977), *Toxicologic Pathol.*, de Bendele et al., 27:134-142 (1999), *Arthritis Rheum.*, Bendele et al., 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición y una evolución fiables de inflamación poliarticular, fácilmente medible, fuerte, una destrucción notable del cartílago en asociación con formación de *pannus* y una reabsorción ósea y proliferación ósea perióstica de suaves a moderadas.

[0329] Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y a las mismas se les inyecta Adyuvante Incompleto de Freund que contiene 2 mg/mL de colágeno bovino de tipo II en la base de la cola y en dos sitios del dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. El modulador de prueba se dosifica diariamente mediante inyección sub-cutánea desde el día 9 al día 17 a una dosis de 100 mg/kg y un volumen de 1 ml/kg en el siguiente vehículo (24,5% de Cremaphore EL, 24,5% de aceite común, 1% de alcohol bencílico y 50% de agua destilada). Se toman diariamente con calibre mediciones del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la inflamación de la articulación se toma como medida de la eficacia.

[0330] Los ratones con *knockout* para MDR1a, que carecen del gen de la glicoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis bajo condiciones libres de patógenos específicos. La patología en estos animales se ha caracterizado como inflamación mediada por células T, de tipo Th1, similar a la colitis ulcerosa en humanos. Normalmente, la enfermedad comienza a desarrollarse en torno a entre 8 y 10 semanas después del nacimiento. No obstante, con frecuencia las edades a las que aparece la enfermedad y el nivel de penetrancia final varían considerablemente entre diferentes instalaciones para animales.

[0331] En un estudio que hace uso de ratones con *knockout* para MDR1a, se evalúa un antagonista de CCR9 mediante administración profiláctica en relación con su capacidad de retrasar la aparición de la enfermedad. A ratones hembra (n=34) se les suministra una dosificación de 50 mg/kg dos veces al día con inyecciones sub-cutáneas durante 14 semanas consecutivas partiendo de una edad de 10 semanas. El estudio se evalúa en relación con el retraso del crecimiento asociado a la IBD.

### Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de inflamación peritoneal inducida por tioglicolato en ratas

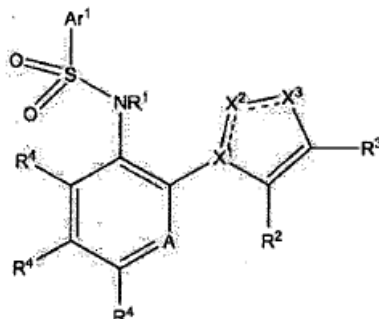
[0332] Se lleva a cabo un estudio de 2 días de inflamación inducida por tioglicolato para evaluar los efectos del modulador de prueba. Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición y evolución fiables de infiltrado celular inflamatorio fuerte, fácilmente medible. Para la inducción de peritonitis inflamatoria en ratas Lewis, se inyecta por vía intraperitoneal (i.p.) Tioglicolato Brewer (1,0 mL, solución al 4% en agua destilada). Antes de esta inyección, el grupo de tratamiento recibió modulador de prueba o vehículo y el grupo de control recibió el mismo volumen de PBS en forma de inyección i.p.. Después de 2 días, se efectúa un lavado peritoneal con PBS (solución salina tamponada con fosfato) helada que contenía EDTA 1 mM. Las células recuperadas se cuentan con un contador de células (*Coulter Counter*; Coulter Pharmaceutical, Palo Alto, CA) y se identificaron monocitos/macrófagos mediante citometría de flujo usando propiedades de dispersión de la luz.

### Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de infección bacteriana con ratones

5 [0333] Se lleva a cabo un estudio de 1 día de infección por *streptococcus pneumoniae* para evaluar los efectos del modulador de prueba. El modelo mide la infección y la propagación bacterianas en un animal tras infección pulmonar con cultivos bacterianos vivos, medidas por el infiltrado celular inflamatorio, y la evaluación de la carga bacteriana. A ratones C57/B6 se les inocula intranasalmente DL50 de 400 CFU el día 0. Los grupos se tratan o bien con modulador de ensayo o bien con vehículo de control 1 día antes de la inoculación bacteriana y dos veces al día durante todo el estudio. La carga bacteriana se mide a las 24 horas sembrando diluciones seriadas de tejido pulmonar homogeneizado en placas de agar y contando colonias.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto, sal, o N-óxido de fórmula (I):



5

10

en donde  $Ar^1$  es un arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido o un heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido; presentando cada uno de ellos entre 0 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenido  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-OC(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)R^3$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5CO_2R^3$ ,  $-NR^5S(O)_2R^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-S(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-S(O)_2NR^3R^4$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido;

A es N o  $CR^4$ ;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  se seleccionan del grupo compuesto por:

15

N-N=N

N-C( $R^6$ )=N

N-N=C( $R^7$ )

$R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;

20

cada  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  y  $R^7$ , cuando esté presente, se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenido  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-OC(O)NR''R'$ ,  $-NR'''C(O)R'$ ,  $-NR'''C(O)NR''R'$ ,  $-NR''R'$ ,  $-NR'''CO_2R'$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'$ ,  $-NR''S(O)_2R'$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; o

25

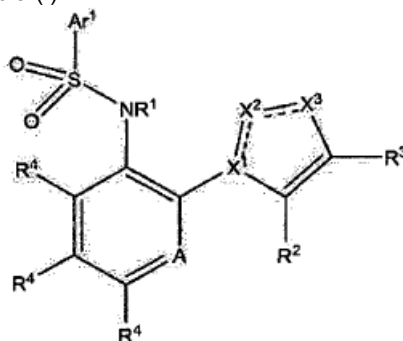
$R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido; cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenido  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; y

30

$R'$ ,  $R''$ , y  $R'''$  son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o arilo  $C_{1-4}$  no sustituido; o  $R'$  y  $R''$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

35

2. Compuesto, sal o N-óxido de fórmula (I):



40

en donde  $Ar^1$  es un arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido o un heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido; presentando cada uno de ellos entre 0 y 5 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenido  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=O$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-OC(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)R^3$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5CO_2R^3$ ,  $-NR^5S(O)_2R^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-S(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-S(O)_2NR^3R^4$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido;



$\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido;

A es N o  $\text{CR}^4$ ;

5  $\text{X}^1$ --- $\text{X}^2$ --- $\text{X}^3$  se seleccionan del grupo compuesto por:

N-N=N

N-C( $\text{R}^6$ )=N

N-N=C( $\text{R}^7$ )

10 N-C( $\text{R}^6$ )=C( $\text{R}^7$ )

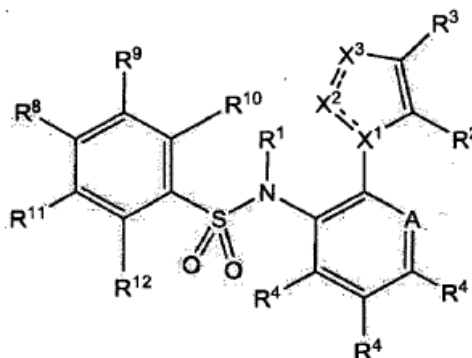
$\text{R}^1$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ;

cada  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , cuando esté presente, se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''' \text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''' \text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''' \text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; siempre que  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  junto con los átomos que sustituyen formen un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

15 cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''\text{R}'$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; y  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ , y  $\text{R}'''$  son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o arilo  $\text{C}_{1-4}$  no sustituido; o  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

25

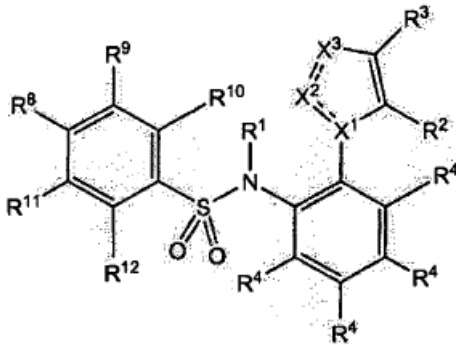
3. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 ó sal del mismo, que es de fórmula (II), o una sal de la misma:



30 en donde  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ , y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ,  $-\text{CN}$ , o haloalquilo  $\text{C}_{1-8}$ .

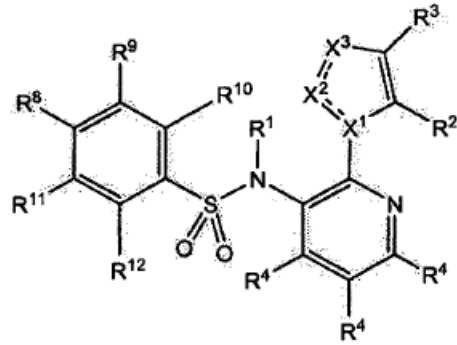
35

4. Compuesto de la reivindicación 3, que es de fórmula (III), o una sal de la misma:

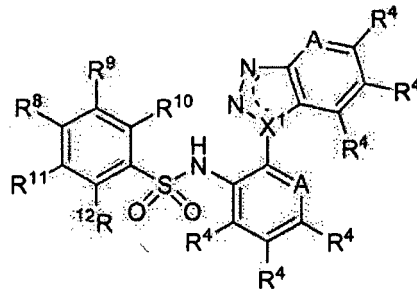


35

o que es de fórmula (IV), o una sal de la misma:

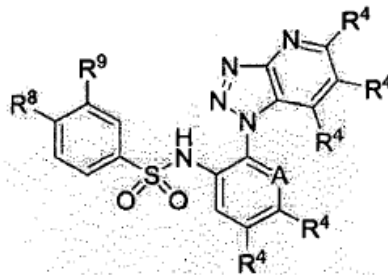


5. Compuesto de la reivindicación 3, que es de fórmula (V), o una sal de la misma:



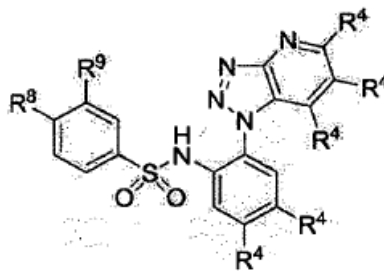
5

6. Compuesto de la reivindicación 5, que es de fórmula (VI), o una sal de la misma:

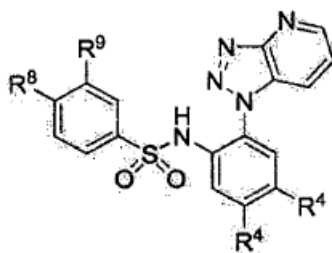


10

7. Compuesto de la reivindicación 6, que es de fórmula (VII), o una sal de la misma:

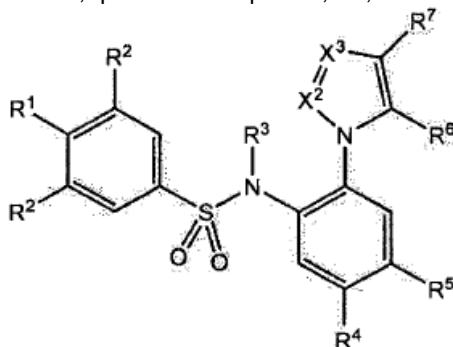


8. Compuesto de la reivindicación 7, que es de fórmula (VIII), o una sal de la misma:



15

9. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, o sal del mismo, en donde  $R^8$  es  $-(CH_3)_2OH$ .
- 5 10. Compuesto de la reivindicación 8, o sal del mismo, en donde  $R^8$  es  $-(CH_3)_2OH$  y  $R^9$  es hidrógeno.
11. Compuesto de la reivindicación 10, o sal del mismo, en donde por lo menos un  $R^4$  es cloro.
12. Compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, que es un compuesto, sal, o N-óxido de fórmula (CI):



10

en donde

$R^1$  es halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$ , alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ , o haloalquilo  $C_{1-8}$ ;

cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$ ,  $-CN$ , o haloalquilo  $C_{1-8}$ ;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;

15

$R^4$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ;

$R^5$  es halógeno,  $-CN$  o alquilo  $C_{1-8}$ ;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-OC(O)NR''R'$ ,  $-NR'''C(O)R'$ ,  $-NR'''C(O)NR''R'$ ,  $-NR''R'$ ,  $-NR'''CO_2R'$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'$ ,  $-NR''S(O)_2R'$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido; o

20

$R^6$  y  $R^7$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

25

$R'$ ,  $R''$ , y  $R'''$  son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido; o  $R'$  y  $R''$  junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;

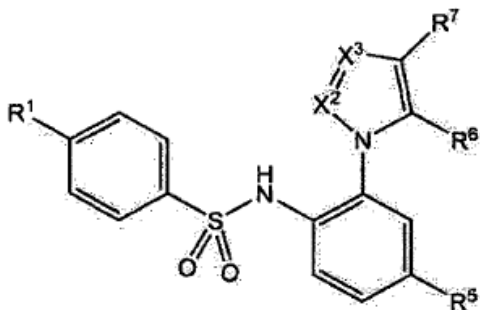
$X^3$  es  $CR^8$  o  $N$ ; y

$X^2$  es  $CR^9$  o  $N$ ;

siempre que, cuando al mismo tiempo  $X^3$  sea  $CR^8$  y  $X^2$  sea  $CR^9$ , entonces  $R^6$  y  $R^7$  junto con los átomos que sustituye formen un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

30

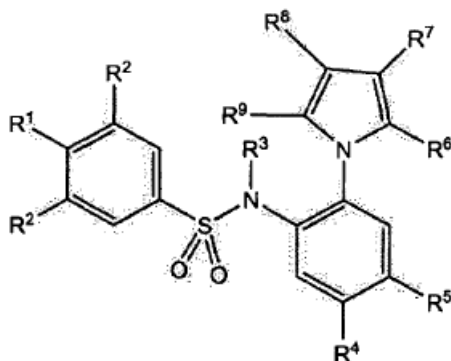
13. Compuesto de la reivindicación 12 ó sal del mismo, que es de fórmula (CII), o una sal de la misma:



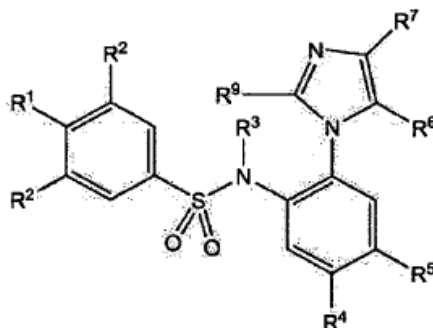
35

o

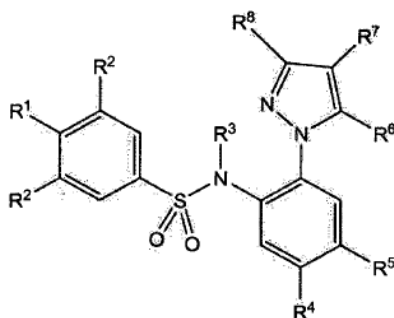
que es de fórmula (CIII), o una sal de la misma:



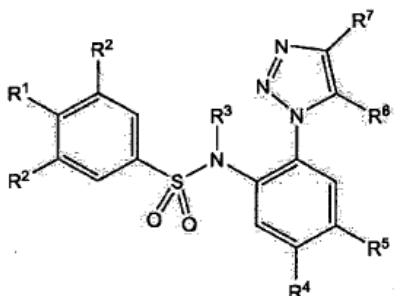
5 o  
que es de fórmula (CIV), o una sal de la misma:



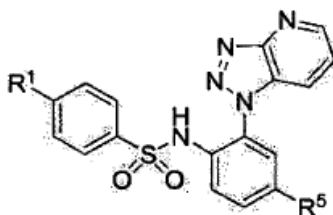
10 o  
que es de fórmula (CV), o una sal de la misma:



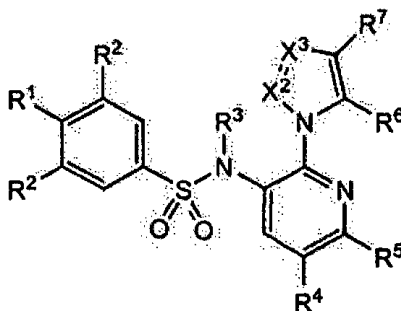
15 o  
que es de fórmula (CVI), o una sal de la misma:



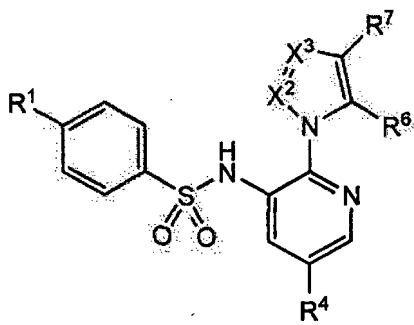
14. Compuesto de la reivindicación 13, que es de fórmula (CVII), o una sal de la misma:



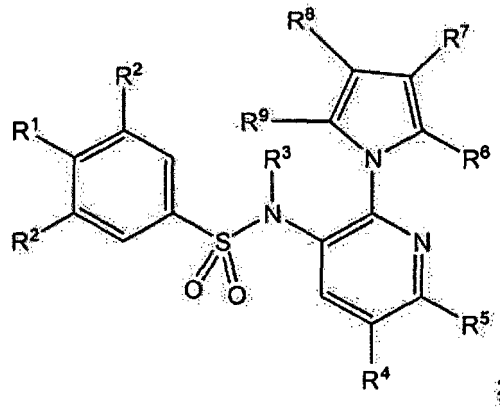
- 5 15. Compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 12 a 14, o sal del mismo, en donde R<sup>1</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH y/o en donde R<sup>5</sup> es cloro.
16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que es un compuesto, sal, o N-óxido de fórmula (CCI):



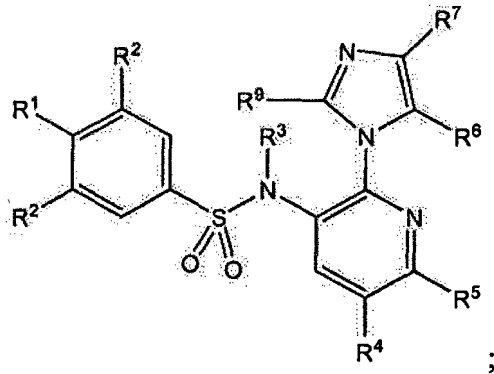
- 10 en donde  
 R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, -CN, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, -CN, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 R<sup>4</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 15 R<sup>5</sup> es hidrógeno, -CN, halógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan, cada uno de ellos independientemente, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, =O, -NO<sub>2</sub>, -OR', -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR''R', -OC(O)NR''R', -NR'''C(O)R', -NR'''C(O)NR''R', -NR''R', -NR'''CO<sub>2</sub>R', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR''R', -NR''S(O)<sub>2</sub>R', arilo C<sub>6-10</sub> sustituido o no sustituido, heteroarilo de entre 5 y 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de entre 3 y 10 miembros sustituido o no sustituido;  
 20 o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;  
 R', R'', y R''' son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido; o R' y R'' junto con los átomos que sustituyen forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido;  
 25 X<sup>3</sup> es CR<sup>8</sup> o N; y  
 X<sup>2</sup> es CR<sup>9</sup> o N;  
 siempre que, cuando al mismo tiempo X<sup>3</sup> sea CR<sup>8</sup> y X<sup>2</sup> sea CR<sup>9</sup>, entonces R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos que sustituye formen un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.
- 30 17. Compuesto de la reivindicación 16 ó sal del mismo, que es de fórmula (CCII), o una sal de la misma:



- 35 o  
 que es de fórmula (CCIII), o una sal de la misma:

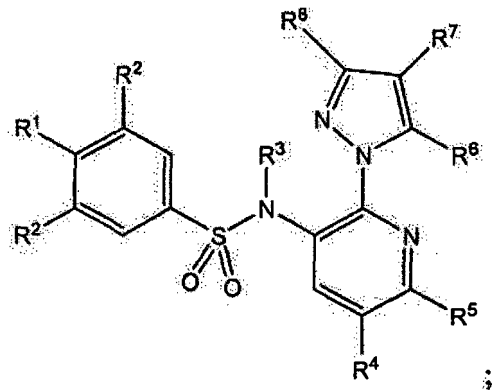


o  
que es de fórmula (CCIV), o una sal de la misma:



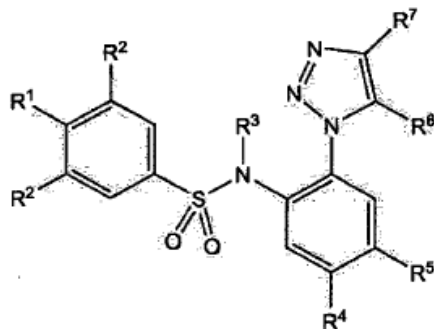
5

o  
que es de fórmula (CCV), o una sal de la misma:



10

o  
que es de fórmula (CCVI), o una sal de la misma:



18. Compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo compuesto por:

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50
- 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-4-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-indol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-indazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(9H-purin-9-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(7H-purin-7-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil)bencensulfonamida;
  - N-(2-(2-amino-7H-purin-7-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - N-(2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
  - 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
  - N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropoxibencensulfonamida;
  - N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)bencensulfonamida;
  - N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-pentilbencensulfonamida; y
  - N-(2-(2-amino-9H-purin-9-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida; o una sal de los mismos;
  - o en donde dicho compuesto se selecciona del grupo compuesto por:
  - N-(2-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo;
  - N-(2-(5-amino-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;
  - N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida;
  - N-(2-(5-amino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
  - 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-N,N-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
  - N-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;
  - 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;

- 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;  
 ácido 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(4-amino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 5 N-(2-(4-amino-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-morfolino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-morfolino-2-(4-morfolino-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 10 4-tert-butil-N-(3,4-dicloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-cianofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-  
 1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 15 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-  
 il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(4-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 20 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-  
 il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 25 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-3-fluoro-4-morfolinobencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1 H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 30 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida; y  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 o una sal de los mismos; o en donde dicho compuesto se selecciona del grupo compuesto por:  
 N-(2-(5-amino-1 H-pirrol-3,2-b)piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 35 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 40 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 45 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-indol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(9H-purin-9-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 50 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(2-etil-4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 55 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(4-(azetidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-isopropil-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 60 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-1H-pirazol-4-  
 carboxamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;



- 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,3-trimetil-1 H-pirazol-4-carboxamida;  
 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-N,N,3-trimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 ácido 1-((3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;  
 N-(2-(4-amino-1 H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-tert-butilbencensulfonamida;  
 5 N-(1-(3-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)acetamida;  
 4-tert-butil-N-(5-cloro-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-acetilbencensulfonamida; y  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(hidroxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 o una sal de los mismos;
- 10 o en donde dicho compuesto se selecciona del grupo compuesto por:  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(metoxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-aminoetil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(metilamino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(dimetilamino)etil)bencensulfonamida;  
 15 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-morfolinoetil)bencensulfonamida;  
 N-(4-Cloro-2[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(etoxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(aliloxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(tert-butoxiimino)etil)bencensulfonamida;
- 20 ácido 2-((1-(4-(N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)sulfamoil)fenil)etilidaneamino)oxi)acético;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bencensulfonamida;  
 2-(4-(N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)sulfamoil)fenil)-2-metilpropanoato de metilo;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-cianobencensulfonamida;
- 25 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-hidroxi)etil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi)propan-2-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxibutan-2-il)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
- 30 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxi)etil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1 H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-yodobencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butit-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
- 35 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(metilamino)metil)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(isopropilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(ciclopropilamino)metil)-5-metil-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(dimetilamino)metil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
- 40 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 ácido 1-((2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(oxazol-2-il)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
- 45 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(isopropilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(morfolinometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
- 1-(2-(4-tert-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxi)propan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;
- 50 N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxi)propan-2-il)-3-metilbencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-3-cloro-4-(2-hidroxi)propan-2-il)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxi)propan-2-il)-3-metoxibencensulfonamida; y  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(2-hidroxi)propan-2-il)-3-
- 55 (trifluorometil)bencensulfonamida;  
 o una sal de los mismos.

## 19. Compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

- 60 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-hidroxi)propan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-isopropilbencensulfonamida;  
 N-(2-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-4-clorofenil)-4-(1-(hidroxiimino)etil)bencensulfonamida;  
 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40
- 4-tert-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxietil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)bencensulfonamida;  
sal sódica de N-(4-Cloro-2 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida;  
N-(4-Cloro-2 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida;  
sal sódica de N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-  
bencensulfonamida; y  
N-(4-Cloro-2-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida.
20. Composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado del grupo consistente en los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 16, 18 y 19 y los compuestos de fórmula (CCIV), (CCV), o (CCVI) según la reivindicación 17, o una sal de los mismos.
21. Compuesto de una cualquiera de las reivindicación 1, 2, 16, 18, 19, compuesto de fórmula (CCIV), (CCV), o (CCVI) según la reivindicación 17 ó una sal del mismo, para su uso en la modulación de la función del CCR9 en una célula.
22. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 16, 18, 19, compuesto de fórmula (CCIV), (CCV), o (CCVI) según la reivindicación 17, o una sal del mismo, o una composición del mismo para su uso en el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el CCR9.
23. Compuesto de la reivindicación 22, en el que la enfermedad o condición mediada por el CCR9 es una enfermedad intestinal inflamatoria, una enfermedad alérgica, soriasis, dermatitis atópica, asma, una enfermedad fibrótica, rechazo de injerto, una alergia a alimentos inmunomediada, una enfermedad autoinmune, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma tímico, leucemia, tumor sólido, o leucemia linfocítica aguda, preferentemente en donde la enfermedad o condición mediada por CCR9 es asma, más preferentemente en donde la enfermedad o condición mediada por CCR9 es una enfermedad intestinal inflamatoria seleccionada del grupo compuesto por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
24. Compuesto de la reivindicación 22, en el que la enfermedad o condición mediada por el CCR9 es una enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
25. Compuesto de la reivindicación 22, en el que se administrará adicionalmente un agente anti-inflamatorio o analgésico.
26. Compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho compuesto es
- (a) N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida, o una sal del mismo; o  
(b) N-(4-Cloro-2 [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencensulfonamida, o una sal del mismo.
27. Compuesto de la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es
- (a) N-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-4-clorofenil)-4-tert-butilbencensulfonamida; o  
(b) N-(4-cloro-2[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-fenil)-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencen-sulfonamida.