



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 



11 Número de publicación: 2 542 404

51 Int. Cl.:

C07D 295/26 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 01.03.2011 E 11707755 (2)
 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 22.04.2015 EP 2542542

(54) Título: Antagonistas de CCR3 de tipo arilsulfonamida enriquecidos isotópicamente

(30) Prioridad:

02.03.2010 US 309815 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **05.08.2015** 

73) Titular/es:

AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%) 4940 Carroll Canyon Road, Suite 100 San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

LY, TAI, WEI y POTTER, GARRETT, THOMAS

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge** 

## **DESCRIPCIÓN**

Antagonistas de CCR3 de tipo arilsulfonamida enriquecidos isotópicamente

En la presente se proporcionan arilsulfonamidas enriquecidas isotópicamente que son útiles para modular la actividad de CCR3 y composiciones farmacéuticas de estas así como también su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediados por CCR3.

El receptor 3 de las quimiocinas CC (CCR3) es un receptor acoplado a una proteína G que atraviesa la membrana siete veces que se une a diversas quimiocinas C-C, incluidas la eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y RANTES (CCL5). Existe constancia de que CCR3 es un receptor de quimiocinas importante expresado en células inflamatorias alérgicas incluidos los eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> de tipo 2 (Combadiere *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16491-16494; Post *et al.*, *J. Immunol.* 1995, 155, 5299-5305). Los eosinófilos han estado implicados en la patogénesis de varias enfermedades alérgicas tales como el asma bronquial (Durham y Kay, *Clin. Allergy* 1985, 15, 411-418; Kroegel *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 93, 725-734), rinitis alérgica (Durham, *Clin. Exp. Allergy* 1998, 28 Supl. 2, 11-16.), dermatitis atópica (Leung, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 104, S99-108) y gastroenteritis eosinofílica (Bischoff *et al.*, *Am. J. Gastro.* 1999, 94, 3521-3529). Se ha demostrado que los eosinófilos activados liberan la proteína básica mayor (MBP, por sus siglas en inglés) que bloquea los receptores muscarínicos M2 inhibidores (M2R) de los nervios, incrementa la liberación de acetilcolina y potencia la broncoconstricción mediada vagalmente (Evans *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2254-2262).

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

Los documentos WO 03/022277 y WO 2004/084898 describen ciertos derivados de arilsulfonamida como antagonistas de CCR3.

En la presente se proporciona una arilsulfonamida de Fórmula I:

5

10

15

20

25

30

35

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; donde:

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son deuterio;

 $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo o aralquilo  $C_{7-15}$ ; o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados entre sí para formar un heterociclilo;

 $R^{12}$  es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo o aralquilo  $C_{7-15}$ ; o (c)  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-S(O)R^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ :

L es alquileno C<sub>1-6</sub>;

X es O o S; y

5

10

15

20

35

40

cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo, heterociclilo o arilo C<sub>6-14</sub>; o cada par de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> junto con el átomo de N al que está unido forman independientemente un heteroarilo o heterociclilo;

donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo en R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R³, R¹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹b, R¹c, R¹d o L está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, donde cada Q se selecciona independientemente entre (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo C₁-6, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, cicloalquilo C₃-7, arilo C₆-14, heteroarilo, heterociclilo y aralquilo C7-15, cada uno de los cuales se sustituye además opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q³; y (c) - C(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)NR³bR°, -C(NR³)NR³bR°, -OR³, -OC(O)R³, -OC(O)OR³, -OC(O)NR³bR°, -OC(ENR³)NR³bR°, -OS(O)₂NR³, -OS(O)₂R³, -OS(O)₂NR³bR°, -NR³C(O)R³, -NR³C(O)OR³, -NR³C(O)OR³, -NR³C(O)NR³bR°, -NR³C(O)NR³bR°, -NR³C(O)NR³bR°, -SR³, -S(O)R³, -S(O)₂R³, -S(O)₂R³, -S(O)₂R³, -S(O)₂R³, -S(O)₂R³, -S(O)₂NR³bR°, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, cicloalquilo C₃-7, arilo C₆-14, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo C7-15, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q³; o (iii) cada par de R³ y R° junto con el átomo de N al que está unido forman un heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q³; o (iii) cada par de R³ y R° junto con el átomo de N al que está unido forman un heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q³;

donde cada Q<sup>a</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, hetericoclilo y aralquilo C<sub>7-15</sub>; y (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SC(O)R<sup>e</sup>, -SC(O)R<sup>e</sup>

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona en la presente un compuesto divulgado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediados por CCR3 en un sujeto.

Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en la presente, se definen posteriormente varios términos y expresiones.

- Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente son muy conocidos y de uso común en la técnica. A menos que se definan de otra manera, todos los términos y expresiones científicos y técnicos utilizados en la presente tendrán, por lo general, el mismo significado que les atribuyen comúnmente los expertos en la técnica del campo al que pertenece esta divulgación.
- El término "sujeto" se refiere a un animal, incluido, sin carácter limitante, un primate (p. ej., un ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en la presente para hacer referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se pretende que incluyan aliviar o anular un trastorno, enfermedad, afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la causa o las causas del propio trastorno, enfermedad o afección.

## ES 2 542 404 T3

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se pretende que incluyan un método para retrasar y/o impedir el inicio de un trastorno, enfermedad o afección y/o los síntomas asociados; para evitar que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo del sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto que, cuando se administre, sea suficiente para prevenir el desarrollo de uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando o que los alivie en cierto grado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para suscitar una respuesta médica o biológica a una molécula biológica (p. ej., una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que el investigador, veterinario, médico o facultativo está buscando.

5

25

30

50

55

Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptables tales como un material de relleno sólido o líquido, un diluyente, un disolvente o un material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Remítase a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.ª ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3.ª ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2.ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

La expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" se refiere a un error aceptable para un valor particular tal como lo determina un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" se refiere a que está comprendido dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" se refiere que está comprendido en un 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o 0.05% de un intervalo o valor concreto.

Las expresiones "principio activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto que se administra solo o combinado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Tal y como se utilizan en la presente, el "principio activo" y la "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente.

El término "fármaco" y las expresiones "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica de este, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

35 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, donde el alquilo podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se describen en la presente. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado a 4 á á á á á á á tomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C<sub>1-20</sub>), de 1 a 15 (C<sub>1-15</sub>), de 1 a 10 (C<sub>1-10</sub>) o de 1 a 6 (C<sub>1-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Tal y como se utilizan en la presente, los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales y C<sub>3-6</sub> ramificados también se denominan "alquilos inferiores". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo (incluidas todas las formas isoméricas), *n*-propilo, isopropilo, butilo (incluidas todas las formas isoméricas), *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo (incluidas todas las formas isoméricas)) y hexilo (incluidas todas las formas isoméricas).

El término "alquileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente, saturado, lineal o ramificado, donde el alquileno podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se describen en la presente. Por ejemplo, alquileno  $C_{1-6}$  se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquileno es un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 ( $C_{1-20}$ ), de 1 a 15 ( $C_{1-15}$ ), de 1 a 10 ( $C_{1-10}$ ) o de 1 a 6 ( $C_{1-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ) o de 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Tal y como se utilizan en la presente, los grupos alquileno  $C_{1-6}$  lineales y  $C_{3-6}$  ramificados también se denominan "alquilenos inferiores". Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, sin carácter limitante, metileno, etileno, propileno (incluidas todas las formas isoméricas), n-propileno, isopropileno, butileno (incluidas todas las formas isoméricas) y hexileno (incluidas todas las formas isoméricas).

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, en otra realización, uno, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo

podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal y como se describen en la presente. El término "alquenilo" abarca radicales que tienen una configuración "cis" o trans" o una mezcla de estos o, como alternativa, una configuración "Z" o "E" o una mezcla de estos, como apreciará el experto en la técnica. Por ejemplo, alquenilo  $C_{2-6}$  se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado el 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 ( $C_{2-20}$ ), de 2 a 15 ( $C_{2-15}$ ), de 2 a 10 ( $C_{2-10}$ ) o de 2 a 6 ( $C_{2-6}$ ) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ) o de 3 a 6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, sin carácter limitante, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, en otra realización, uno, triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal y como se describen en la presente. Por ejemplo, alquinilo C₂-6 se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂-₂0), de 2 a 15 (C₂-₁5), de 2 a 10 (C₂-₁0) o de 2 a 6 (C₂-6) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃-₂0), de 3 a 15 (C₃-1₅), de 3 a 10 (C₃-1₀) o de 3 a 6 (C₃-6) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, sin carácter limitante, etinilo (-C=CH), propinilo (incluidas todas las formas isoméricas, p. ej., 1-propinilo (-C≡CCH₃) y propargilo (-CH₂C≡CH)), butinilo (incluidas todas las formas isoméricas, p. ej., 1-butin-1-ilo y 2-butin-1-ilo), pentinilo (incluidas todas las formas isoméricas, p. ej., 1-hexin-1-ilo).

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente cíclico que podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal como se describen en la presente. En una realización, los grupos cicloalquilo podrán ser grupos saturados o insaturados pero no aromáticos, y/o con puentes y/o sin puentes y/o bicíclicos fusionados. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3 a 15 ( $C_{3-15}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ) o de 3 a 7 ( $C_{3-10}$ ) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, ciclohexadi

25

30

35

40

45

50

55

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o un grupo aromático policíclilo monovalente que contiene al menos un anillo carbonado aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20  $(C_{6-20})$ , de 6 a 15  $(C_{6-15})$  o de 6 a 10  $(C_{6-10})$  átomos anulares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin carácter limitante, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos carbonados bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros podrán ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal y como se describen en la presente.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos arilo. En ciertas realizaciones, el aralquilo tiene de 7 a 30  $(C_{7-30})$ , de 7 a 20  $(C_{7-20})$  o de 7 a 16  $(C_{7-16})$  átomos de carbono. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, sin carácter limitante, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo. En ciertas realizaciones, el aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal y como se describen en la presente.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclilo monovalente o un grupo aromático policíclilo monovalente que contiene al menos un anillo aromático, donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N en el anillo. Los grupos heteroarilo están unidos al resto de la molécula a través del anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o de uno a cuatro átomos de N; siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos anulares. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin carácter limitante, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin carácter limitante, benzofuranilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, ben benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, sin carácter limitante, acridinilo, bencindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo también podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal y como se describen en la presente.

60 El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico monovalente o un sistema anular policíclico monovalente que contiene al menos un anillo no aromático, donde uno o más de los

átomos anulares no aromáticos son heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N; y los anillos anulares restantes son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos anulares. Los grupos heterociclilo están unidos al resto de la molécula a través del anillo no aromático. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico que podrá estar fusionado o tener un puente, y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre podrán estar oxidados opcionalmente, los átomos de nitrógeno podrán estar cuaternizados opcionalmente y algunos anillos podrán ser parcial o totalmente saturados o aromáticos. El heterociclilo podrá estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de este tipo incluyen, sin carácter limitante, azepinilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, is isocumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolinil pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo y 1,3,5-tritianilo. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico también podrá estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q tal y como se describen en la presente.

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

5

10

15

25

30

35

40

45

50

55

60

La expresión "sustituido opcionalmente" se pretende que se refiera a que un grupo o sustituyente, tal como un grupo alquilo, alquileno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo podrá estar sustituido con uno o más sustituyentes Q, donde cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre, p. ej., (a) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo y aralquilo C<sub>7-15</sub>, donde cada uno de los cuales se sustituye además opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q<sup>a</sup>; y (b) deuterio, halo, ciano (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(ENR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -N

En una realización, cada  $Q^a$  se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por (a) deuterio, ciano, halo y nitro; y (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo y aralquilo  $C_{7-15}$ ; y (c)  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C(NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)_2R^fR^g$ , -

En ciertas realizaciones, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a un conjunto de moléculas que tiene un exceso enantiomérico que no es inferior a aproximadamente un 50%, no es inferior a aproximadamente un 70%, no es inferior a aproximadamente un 90%, no es inferior a aproximadamente un 91%, no es inferior a aproximadamente un 92%, no es inferior a aproximadamente un 93%, no es inferior a aproximadamente un 95%, no es inferior a aproximadamente un 96%, no es inferior a aproximadamente un 97%, no es inferior a aproximadamente un 98%, no es inferior a aproximadamente un 99%, no es inferior a aproximadamente un 99.8%. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente un 95% o más de un enantiómero y aproximadamente un 5% o menos del otro enantiómero en función del peso total del racemato en cuestión.

Para describir un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula en lo que se refiere a su centro o centros quirales. Los prefijos (+) y (-) se utilizan para denotar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que el compuesto ópticamente activo hace girar el plano de la luz polarizada. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda o en sentido antihorario. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de la luz polarizada hacia la derecha o en sentido horario. Sin embargo, el signo de la rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un compuesto que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos incluidos, sin carácter limitante, hidrógeno (¹H), deuterio (²H), tritio (³H), carbono-11 (¹¹C), carbono-12 (¹²C), carbono-13 (¹³C), carbono-14 (¹⁴C), nitrógeno-13 (¹³N), nitrógeno-14 (¹⁴N), nitrógeno-15 (¹⁵N), oxígeno-14 (¹⁴O), oxígeno-15 (¹⁵O), oxígeno-16 (¹6O), oxígeno-17 (¹¹O), oxígeno-18 (¹8O), flúor-17 (¹7F), flúor-18 (¹8F), fósforo-31 (³¹P), fósforo-32 (³²P), fósforo-33 (³³P), azufre-32 (³²S), azufre-33 (³³S), azufre-34 (³⁴S), azufre-35 (³⁵S), azufre-36 (³⁵S), cloro-35 (³⁵CI), cloro-36 (³³CI), cloro-37 (³³CI), bromo-79 (³³Br), bromo-81 (³¹Br), yodo-123 (¹²3)), yodo-125 (¹²5)), yodo-127 (¹²7)), yodo-129 (¹²9)) y yodo-131 (¹³I). En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente se encuentra en una forma estable, es decir, no radioactiva. En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos incluidos, sin carácter limitante, hidrógeno (¹H), deuterio (²H), carbono-12 (¹²C), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-14 (¹⁴N), nitrógeno-15 (¹⁵N), oxígeno-16 (¹⁶O), oxígeno-17 (¹<sup>7</sup>O), oxígeno-18 (¹³B), flúor-17 (¹<sup>7</sup>F), fósforo-31 (³¹P), azufre-32 (³²S), azufre-33 (³³S), azufre-34 (³⁴S), azufre-36 (³6S), cloro-35 (³⁵CI), cloro-37 (³³CI), bromo-79 (³³Br), bromo-81 (³¹Br) y yodo-127 (¹²T). En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente se encuentra en una forma inestable, es decir, radioactiva. En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente se encuentra en una forma inestable, es decir, radioactiva. En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente se encuentra en una forma inestable, es decir, radioactiva. En ciertas realizaciones, un compuesto enriquecido isotópicamente se encuentra en una f

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

60

La expresión "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos frecuente (p. ej., D para hidrógeno) de un elemento en una posición concreta en una molécula en lugar de un isótopo más frecuente (por ejemplo, <sup>1</sup>H para hidrógeno) del elemento. Tal y como se utiliza en la presente, cuando un átomo de una posición particular en una molécula se designa como un isótopo menos frecuente particular, se sobreentiende que la abundancia del isótopo en esa posición es sustancialmente superior a la de su abundancia natural.

La expresión "factor de enriquecimiento isotópico" se refiere a la relación entre la abundancia isotópica en un compuesto enriquecido isotópicamente y la abundancia natural de un isótopo específico.

El término "hidrógeno" o el símbolo "H" se refiere a la composición de isótopos de hidrógeno que están presentes de manera natural, que incluyen protio (¹H), deuterio (²H o D) y tritio (³H), en sus abundancias naturales. Protio es el isótopo de hidrógeno más común que tiene una abundancia natural de más de un 99.98%. Deuterio es un isótopo de hidrógeno menos frecuente que tiene una abundancia natural de aproximadamente un 0.0156%.

La expresión "enriquecimiento en deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición concreta en una molécula en lugar del hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio de un 1% en una posición concreta significa que un 1% de moléculas de una muestra concreta contienen deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución de deuterio que está presente de manera natural es, en promedio, de aproximadamente un 0.0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado utilizando materiales de partida no enriquecidos es, en promedio, de aproximadamente un 0.0156%. Tal y como se utiliza en la presente, cuando se señala que una posición particular de un compuesto enriquecido isotópicamente tiene deuterio, se sobreentiende que la abundancia de deuterio en esa posición en el compuesto es sustancialmente superior a su abundancia natural (0.0156%).

El término "carbono" o el símbolo "C" se refiere a la composición de isótopos de carbono que están presentes de manera natural, que incluyen carbono-12 (<sup>12</sup>C) y carbono-13 (<sup>13</sup>C) en sus abundancias naturales. El carbono-12 es el isótopo de carbono más común que tiene una abundancia natural de más de un 98.89%. El carbono-13 es un isótopo de hidrógeno menos frecuente que tiene una abundancia natural de aproximadamente un 1.11%.

La expresión "enriquecimiento en carbono-13" o "enriquecimiento en <sup>13</sup>C" se refiere al porcentaje de incorporación de carbono-13 en una posición concreta en una molécula en lugar de carbono. Por ejemplo, un enriquecimiento en carbono-13 de un 10% en una posición concreta significa que un 10% de moléculas de una muestra concreta contienen carbono-13 en la posición especificada. Debido a que la distribución de carbono-13 que está presente de manera natural es, en promedio, de aproximadamente un 1.11%, el enriquecimiento en carbono-13 en cualquier posición en un compuesto sintetizado utilizando materiales de partida no enriquecidos es, en promedio, de aproximadamente un 1.11%. Tal y como se utiliza en la presente, cuando se señala que una posición particular de un compuesto enriquecido isotópicamente tiene carbono-13, se sobreentiende que la abundancia de carbono-13 en esa posición en el compuesto es sustancialmente superior a su abundancia natural (1.11%).

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, p. ej., un compuesto que se proporciona en la presente, y una o más moléculas de un disolvente, que está presente en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, agua, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol y ácido acético. En ciertas realizaciones, el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en una forma cristalina. En otra

realización, el complejo o agregado está en una forma no cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen, sin carácter limitante, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

La expresión "que está presente de manera natural" o el término "natural" cuando se utilizan en relación con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedadoras y similares, se refieren a materiales que se encuentran en la naturaleza y que no han sido manipulados por el hombre. De manera similar, "que no está presente de manera natural" o "no natural" se refieren a un material que se encuentra en la naturaleza o que se ha modificado estructuralmente o ha sido sintetizado por el hombre.

El término "CCR3" se refiere a un receptor 3 de quimiocinas CC o una variante de este, que es capaz de mediar en una respuesta celular a varias quimiocinas incluidas, sin carácter limitante, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y RANTES (CCL5). Las variantes de CCR3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un CCR3 natural, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que están presentes de manera natural o no natural (p. ej., derivados de CCR3, homólogos y fragmentos), en comparación con la secuencia de aminoácidos de un CCR3 natural. La secuencia de aminoácidos de una variante de CCR3 es idéntica en al menos aproximadamente un 80%, idéntica en al menos aproximadamente un 95% a la CCR3 natural.

La expresión "antagonista de CCR3" se refiere a un compuesto que, p. ej., bloquea, disminuye, previene, inhibe o reduce total o parcialmente la actividad de CCR3. La expresión "antagonista de CCR3" también se refiere a un compuesto que se une a un receptor CCR3, retrasa su activación, lo inactiva o lo desensibiliza. Un antagonista de CCR3 podrá actuar interfiriendo con la interacción de un receptor CCR3 y su quimiocina ligando, incluidas, sin carácter limitante, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y/o RANTES (CCL5).

Las expresiones "una enfermedad o trastorno mediados por CCR3" y "una afección, trastorno o enfermedad mediadas por CCR3" se refieren a una afección, trastorno o enfermedad caracterizadas por una actividad de CCR3 inapropiada, p. ej., inferior o superior a la normal. Una actividad funcional de CCR3 inapropiada podrá aparecer a consecuencia de la expresión de CCR3 en células que normalmente no expresan CCR3, un incremento en la expresión de CCR3 o un grado de activación intracelular que conlleva, p. ej., trastornos o enfermedades inflamatorios y relacionados con el sistema inmunitario; o un descenso en la expresión de CCR3. Una afección, trastorno o enfermedad mediados por CCR3 podrán estar mediados total o parcialmente por una actividad de CCR3 inapropiada. En particular, una afección, trastorno o enfermedad mediados por CCR3 son aquellos en los que la modulación de un receptor de CCR3 conlleva un cierto efecto en la afección o trastorno subyacentes, p. ej., un antagonista o agonista de CCR3 conlleva una cierta mejora en al menos algunos de los pacientes que se están tratando

La frase "un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de este" tiene el mismo significado que la frase "un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero o una mezcla de dos o más tautómeros del compuesto al que se hace referencia en el documento; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables del compuesto al que se hace referencia en el documento o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero o una mezcla de dos o más tautómeros del compuesto al que se hace referencia en el documento".

## Compuestos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

En la presente se proporcionan arilsulfonamidas enriquecidas isotópicamente que son útiles para modular la actividad de CCR3 y composiciones farmacéuticas de estas. También se proporcionan en la presente compuestos y composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediados por CCR3.

En una realización, se proporciona en la presente una arilsulfonamida de Fórmula I:

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta;

#### donde:

 $R^{1},\,R^{2},\,R^{3},\,R^{4},\,R^{5}\,y\,R^{8}\,son\,cada\,uno\,independientemente\,\,(a)\,hidrógeno,\,deuterio,\,halo,\,ciano,\,nitro\,o\,guanidina;\,(b)\,alquilo\,\,C_{1-6},\,alquenilo\,\,C_{2-6},\,alquinilo\,\,C_{2-6},\,cicloalquilo\,\,C_{3-7},\,arilo\,\,C_{6-14},\,heteroarilo,\,heterociclilo\,\,o\,\,aralquilo\,\,C_{7-15};\,o\,\,(c)\,-C(O)R^{1a},\,\,-C(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c},\,\,-OR^{1a},\,\,-OC(O)R^{1a},\,\,-OC(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-OC(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-OC(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-OC(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-OC(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-OC(O)NR^{1b}R^{1c},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-OC(O)R^{1a},\,\,-OC(O)R^{1a},\,\,-OC(O)R^{1a},\,\,-OC(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-NR^{1a}C(O)R^{1a},\,\,-SR^{1a},\,\,-S(O)R^{1a},\,-S(O)R^{1a},\,-S(O)R^{1a},\,-S(O)R^{1a},\,-$ 

10  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  son cada uno independientemente deuterio;

 $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo o aralquilo  $C_{7-15}$ ; o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados entre sí para formar un heterociclilo;

 $R^{12}$  es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo o aralquilo  $C_{7-15}$ ; o (c)  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-S(O)R^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

L es alquileno C<sub>1-6</sub>;

X es O o S; y

15

20

25

30

cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heteroarilo, heterociclilo o arilo  $C_{6-14}$ ; o cada par de  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  junto con el átomo de N al que está unido forman independientemente un heteroarilo o heterociclilo;

donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo en  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  o L está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, donde cada Q se selecciona independientemente entre (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterocicliclo y aralquilo  $C_{7-15}$ , cada uno de los cuales además se sustituye opcionalmente con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes  $Q^a$ ; y (c) -  $C(O)R^a$ , - $C(O)OR^a$ , - $C(O)NR^bR^c$ , - $C(NR^a)NR^bR^c$ , - $C(O)R^a$ , - $C(O)OR^a$ , - $C(O)NR^bR^c$ 

donde cada Q<sup>a</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo y aralquilo C<sub>7-15</sub>; y (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(

En otra realización, se proporciona en la presente una arilsulfonamida de Fórmula II:

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} & R^{3} \\
R^{1} & R^{4}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R^{13} & R^{5} \\
R^{12} & R^{8}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R^{13} & R^{6} \\
R^{12} & R^{8}
\end{array}$$
(II)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta;

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>, R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y X son cada uno tal y como se definen en la presente;

R<sup>13</sup> es (a) hidrógeno, deuterio, halo, ciano, nitro, oxo o guanidina; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo C<sub>7-15</sub>, donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(ENR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(ENR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> son cada uno como se han definido en la presente;

m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

n es un número entero de 1, 2 o 3; y

p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16; donde la arilsulfonamida está enriquecida isotópicamente.

En una realización, en la Fórmula II,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno deuterio;

R<sup>8</sup> es ciano o nitro;

20  $R^{12}$  es (a) hidrógeno o deuterio; (b) alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o (c)  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2R^{1a}$ ; donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ ; o arilo  $C_{6-14}$  sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está además sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo; y  $R^{1b}$  es hidrógeno o deuterio;

25 R<sup>13</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>;

X es O o S:

m es un número entero de 0, 1 o 2;

n es un número entero de 1 o 2; y

p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

30 En otra realización, en la Fórmula II,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno deuterio;

R<sup>8</sup> es ciano o nitro:

 $R^{12}$  es (a) hidrógeno o deuterio; (b) alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o (c)  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2R^{1a}$ ; donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ ; o arilo  $C_{6-14}$  sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está además sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo; y  $R^{1b}$  es hidrógeno o deuterio;

R<sup>13</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>;

40 X es O o S;

m es un número entero de 0, 1 o 2;

n es un número entero de 1 o 2; y

p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

En otra realización más, en la Fórmula II,

## ES 2 542 404 T3

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, cloro o metilo;

R<sup>8</sup> es ciano o nitro;

 $R^{12}$  es hidrógeno, deuterio, metilo,  $-CD_3$ , ciclopentilo,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2R^{1a}$ ; donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son cada uno independientemente metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, 2-butilo, isobutilo o t-butilo), pentilo (p. ej., n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo (p. ej., 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo), fenilo, fluorofenilo (p. ej., 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), clorofenilo (p. ej., 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (p. ej., 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo) o etilfenilo (p. ej., 2-etilfenilo); y  $R^{1b}$  es hidrógeno o deuterio;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o deuterio;

X es O o S;

5

10

m es un número entero de 0. 1 o 2:

n es un número entero de 1 o 2; y

15 p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

En otra realización diferente, en la Fórmula I.

R<sup>1</sup> es hidrógeno o deuterio;

R<sup>2</sup> es cloro o metilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o deuterio;

20 R<sup>4</sup> es cloro o metilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o deuterio;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno deuterio;

R<sup>8</sup> es ciano;

 $R^{12}$  es hidrógeno, deuterio, metilo, -CD<sub>3</sub>, ciclopentilo, -C(O) $R^{1a}$ , -C(O) $N^{1b}R^{1c}$  o -S(O) $_2R^{1a}$ ; donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son cada uno independientemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-etilfenilo; y  $R^{1b}$  es hidrógeno o deuterio;

R<sup>13</sup> es hidrógeno o deuterio;

30 X es O o S;

25

m es un número entero de 1;

n es un número entero de 1; y

p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8.

También se describe en la presente una arilsulfonamida de Fórmula III:

$$\begin{array}{c} Cl & D \\ D & Cl \\ R^{10} & Q & X \\ N-L & N-S \\ R^{12} & CN \end{array}$$
(III)

35

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , L y X son cada uno tal como se han definido en la presente.

En otra realización más, se proporciona en la presente una arilsulfonamida de Fórmula IV:

$$\begin{array}{c|c}
CI & CI \\
R^{10} & O & X \\
R^{11} & N-S & D \\
N-L & D & CN
\end{array}$$
(IV)

5

10

15

20

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , L y X son cada uno tal como se han definido en la presente.

También se describe en la presente una arilsulfonamida de Fórmula V:

$$\begin{array}{c} Cl \\ R_{\downarrow 0} \stackrel{Q}{\longrightarrow} Cl \\ R_{\downarrow N-S}^{10} \stackrel{Q}{\longrightarrow} CN \\ D_{3}C \qquad \qquad (V) \end{array}$$

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , L y X son cada uno tal como se han definido en la presente.

También se describe en la presente una arilsulfonamida de Fórmula VI:

$$\begin{array}{c|c}
CI \\
Q O X \\
R^{13c} \\
R^{13d} \\
R^{13d} \\
R^{13e} \\
R^{13g} \\
R^{13g} \\
CN \\
(VI)$$

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{12}$  y X son cada uno tal y como se han definido en la presente;  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$ ,  $R^{13f}$ ,  $R^{13g}$  y  $R^{13h}$  son cada uno independientemente hidrógeno o deuterio; y al menos uno de  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$ ,  $R^{13f}$ ,  $R^{13g}$  y  $R^{13h}$  es deuterio.

También se describe en la presente una arilsulfonamida de Fórmula VII:

$$(R^{13})_{p} \xrightarrow{N+1_{m}} CN$$

$$(VII)$$

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , X, m y n son cada uno tal como se han definido en la presente.

5 También se describe en la presente una arilsulfonamida de Fórmula VIII:

$$\begin{array}{c}
CI \\
R^{10} & O & X \\
R^{11} & N-S \\
N-L \\
R^{12} & {}^{13}CN
\end{array}$$
(VIII)

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , L y X son cada uno tal como se han definido en la presente.

10 También se describe en la presente una arilsulfonamida de Fórmula IX:

$$\begin{array}{c} Cl & * \\ * & * \\ R^{10} & O & X \\ R^{11} & N^{-S} & Cl \\ R^{12} & CN \end{array}$$

$$(IX)$$

15

20

25

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de esta; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta; donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , L y X son cada uno tal como se han definido en la presente; y cada asterisco (\*) representa carbono-13.

Los grupos 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>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> R<sup>11</sup> R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13d</sup>, R<sup>13e</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13g</sup>, R<sup>13h</sup>, L, X, m, n y p en las fórmulas descritas en la presente, incluidas las Fórmulas de I a IX, se definen adicionalmente en las realizaciones descritas en la presente. Todas las combinaciones de las realizaciones que se proporcionan en la presente para tales grupos están comprendidas en el alcance de esta divulgación.

En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R¹ es deuterio. En ciertas realizaciones, R¹ es halo. En ciertas realizaciones, R¹ es flúor o cloro. En ciertas realizaciones, R¹ es ciano o -¹³CN. En ciertas realizaciones, R¹ es nitro. En ciertas realizaciones, R¹ es guanidina. En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-6, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-6, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, propilo (p. ej., *n*-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), pentilo (p. ej., *n*-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones, R¹ es

metilo,  ${\text{-CH}_2}{\text{D}}$ ,  ${\text{-CHD}_2}$  o  ${\text{-CD}_3}$ . En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquenilo C<sub>2-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es aralquilo C<sub>7-15</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)NR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -C(O)NR¹b,R¹c, donde R¹a y R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -C(Na¹a,NR¹b,R¹c, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OC(O)Na¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OC(O)Na¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OS(O)R¹a, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OS(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OS(O)R²a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OS(O)R²a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -OS(O)R²a, donde R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -NR¹aC(O)R¹a, donde R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -NR¹aC(O)R¹a, donde R¹a y R¹a son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -NR¹aC(O)R¹a, donde R¹a, Y R¹a son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R¹ es -NR¹aC(O)R¹a, donde R¹a, R¹b y R¹a son tal y como se han definido

En ciertas realizaciones,  $R^2$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es ciano o -\frac{13}{2}CN. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es nitro. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es guanidina. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es metilo, etilo, propilo (p. ej., *n*-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), pentilo (p. ej., *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^2$  es metilo, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub> o -CD<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es aralquilo  $C_{7-15}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-C(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OC(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OC(O)NR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OC(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OS(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OS(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OS(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $-OS(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la

presente. En ciertas realizaciones, R² es -OS(O)NR¹bR¹c, donde R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -OS(O)₂NR¹bR¹c, donde R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹bR¹c, donde R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aC(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aC(O)NR¹bR¹c, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aC(O)NR¹bR¹c, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aC(=NR¹d)NR¹bR¹c, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aS(O)R¹d donde R¹a, R¹b, R¹c y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aS(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aS(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aS(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aS(O)R¹d, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -NR¹aS(O)RNR¹bR¹c, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -SR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -SR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -SC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -SC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -SC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R² es -SC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es ciano o -\frac{13}{2}CN. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es nitro. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es guanidina. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es alquilo  $Q_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$  es metilo, etilo, propilo (p. ej.,  $Q_{1-6}$ ), sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$  es metilo, etilo, propilo (p. ej.,  $Q_{1-6}$ ), sustituido opcionalmente con uno o isopropilo), butilo (p. ej.,  $Q_{1-6}$ ), subtilo, 2-butilo, 3-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 0 es alquinilo  $Q_{1-6}$ 1, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 2, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 3, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 4, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 5, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 6, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 5, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 6, en ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 6, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 7, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 8, en ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 9, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 9, en ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 9, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 9, en ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 9, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes  $Q_{1-6}$ 9, en ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 9, en ciertas realizaciones,  $Q_{1-6}$ 9, en ciertas realizaciones

En ciertas realizaciones, R³ es -C(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -C(O)NR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -C(O)NR¹bR¹c, donde R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -C(NR¹a)R¹bR²c, donde R¹a, R¹b y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OR¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es alquilo C₁6, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OC(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OS(O)R¹a, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OS(O)NR¹bR¹c, donde R¹a es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -OS(O)NR¹bR¹c, donde R¹a y y R¹c son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -NR¹aC(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -NR¹aC(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -NR¹aC(O)R¹d, donde R¹a y R¹d son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R³ es -NR¹aC(O)R¹d, donde R¹a, R¹b y R¹d son tal y como se

En ciertas realizaciones,  $R^4$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciano o  $-^{13}$ CN. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es nitro. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es guanidina. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, 2-butilo, isobutilo o t-butilo), pentilo (p. ej., n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^4$  es metilo,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$  o  $-CD_3$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, Q0. En ciertas realizaciones, Q1 es cicloalquilo Q3-Q4, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q5. En ciertas realizaciones, Q5 es aralquilo Q5-Q6, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q6. En ciertas realizaciones, Q8 es aralquilo Q7-Q9, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q9. En ciertas realizaciones, Q9 es heteroari

En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OC(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OC(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OC(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OC(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OS(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OS(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OS(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OS(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OS(O)R<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -OS(O)R<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas

En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es deuterio. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es halo. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es flúor o cloro. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es ciano o -<sup>13</sup>CN. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es nitro. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es guanidina. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo, etilo, propilo (p. ej., *n*-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), pentilo (p. ej., *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub> o -CD<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es aralquilo C<sub>7-15</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-C(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-C(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente.

alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OC(O)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OC(O)OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OC(O)OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OC(O)OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OS(O)(2)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OS(O)(2)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OS(O)(3)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -OS(O)(3)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NB<sup>1a</sup>C(O)(3)R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)(3)R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)(3)R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)(3)R<sup>1b</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)(3)R<sup>1b</sup>C<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)(3)R<sup>1b</sup>C<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)(3)R<sup>1b</sup>C<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son t

En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q y los tres restantes son hidrógeno o deuterio. En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cloro, metilo, -CH $_2$ D, -CHD $_2$  o -CD $_3$ . En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cloro, metilo, -CH $_2$ D, -CHD $_2$  o -CD $_3$  y los tres restantes son hidrógeno o deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno o deuterio y  $R^2$  y  $R^4$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, Q0, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 son hidrógeno o deuterio, y Q5 son hidrógeno o deuterio, y Q6 y Q7 y Q8 son cloro, metilo, -CH $_2$ D, -CHD $_2$ 0 o -CD $_3$ 2. En ciertas realizaciones, Q7, Q8 son hidrógeno o deuterio, y Q8 son metilo, -CH $_2$ D, -CHD $_2$ 0 o -CD $_3$ 3. En ciertas realizaciones, Q1, Q3, y Q5 son hidrógeno o deuterio, y Q5 y Q6 son hidrógeno o deuterio, y Q7 y Q8 son halo o alquilo Q1.6, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q2. En ciertas realizaciones, Q8, Q9, Q9,

En ciertas realizaciones,  $R^8$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es ciano. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es -\frac{12}{12}CN. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es -\frac{13}{12}CN. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es metilo, etilo, propilo (p. ej., *n*-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), pentilo (p. ej., *n*-pentilo, 2-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^8$  es metilo, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub> o -CD<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, Q0. En ciertas realizaciones, Q1. En ciertas realizaciones, Q2. En ciertas realizaciones, Q3. En ciertas realizaciones, Q4. En ciertas realizaciones, Q5. En ciertas realizaciones, Q6. En ciertas realizaciones, Q7. Sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q8. En ciertas realizaciones, Q8. En ciertas realizacione

En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-C(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-C(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ , donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)R^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  es tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  y y  $R^{1c}$  son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^8$  es  $-OC(O)OR^{1a}$ , donde  $R^{1a}$  y y  $R^{1c}$  son tal y

como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son tal y como se han definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -SR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -SR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> es tal y como se ha definido en la

10

15

20

25

35

40

45

50

55

60

En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es aralquilo  $C_{7-15}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es aralquilo  $C_{7-15}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{11}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están enlazados entre sí para formar un heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están enlazados entre sí para formar un heterocicliclo de 5, 6, 7 u 8 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están enlazados entre sí para formar piperizinilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es metilo,  $-CH_2D$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CH_2$  o  $-CD_3$ . En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es ciclopentilo. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es aralquilo  $C_{7-15}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es -C(O)OR<sup>1a</sup>, donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente. En ciertas realizaciones,  $R^{12}$  es -C(O)OR<sup>1a</sup>, donde  $R^{1a}$  es tal y como se ha definido en la presente, pero  $R^{1a}$  no es t-butilo, t-fluorenilmetilo o bencilo. En ciertas realizaciones, t-fluorenil

En ciertas realizaciones, L es alquileno  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, L es metileno, etileno o propileno, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones, X es O. En ciertas realizaciones, X es  $^{15}$ O. En ciertas realizaciones, X es  $^{16}$ O. En ciertas realizaciones, X es  $^{18}$ O. En ciertas realizaciones, X es  $^{34}$ S. En ciertas realizaciones, X es  $^{35}$ S. En ciertas realizaciones, X es  $^{36}$ S.

5 En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, m es 1. En ciertas realizaciones, m es 2. En ciertas realizaciones, m es 3.

En ciertas realizaciones, n es 1. En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, n es 3.

En ciertas realizaciones, m es 1 y n es 1. En ciertas realizaciones, m es 1 y n es 2.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

En ciertas realizaciones, p es 1. En ciertas realizaciones, p es 2. En ciertas realizaciones, p es 3. En ciertas realizaciones, p es 6. En ciertas realizaciones, p es 7. En ciertas realizaciones, p es 8. En ciertas realizaciones, p es 9. En ciertas realizaciones, p es 10. En ciertas realizaciones, p es 11. En ciertas realizaciones, p es 12. En ciertas realizaciones, p es 13. En ciertas realizaciones, p es 14. En ciertas realizaciones, p es 15. En ciertas realizaciones, p es 16.

En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, 2-butilo, isobutilo o t-butilo) o pentilo (p. ej., n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 3-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, 1,1-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es ciclobutilo, ciclopexilo o dimetilbiciclo[2.2.1] heptilo (p. ej., 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es ciclobutilo, ciclopexilo o dimetilbiciclo[2.2.1] heptilo (p. ej., 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es ciclobutilo, ciclopexilo o docionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno, o más halo o alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $C_{1-6}$  es es fenilo,  $C_{1-6}$  es fenilo,  $C_{1-6}$  es fenilo,  $C_{1-6}$  es heterociclio,  $C_{1-6}$  es heterocicli

En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es cicloalquilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, Q0 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q1. En ciertas realizaciones, Q2 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q3.

En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es deuterio. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, 2-butilo, isobutilo o t-butilo) o pentilo (p. ej., n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, 1,1-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En ciertas realizaciones  $R^{1c}$  es alquenilo  $C_{2-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es ciclobutilo, ciclohexilo o dimetilbiciclo[2.2.1] heptilo (p. ej., 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es ciclobutilo, ciclohexilo o (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno o más halo o alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es arilo  $C_{6-14}$ , sustituido opcionalmente con uno, o funcionalmente con uno, o funcio

o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (p. ej., 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo) o etilfenilo (p. ej., 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 3-etilfenilo). En ciertas realizaciones, R¹c es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-etilfenilo. En ciertas realizaciones, R¹c es heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R¹c es heterociclilo.

En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman independientemente heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman independientemente heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.

En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es deuterio. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es alquillo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es alquinillo C<sub>2-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es alquinillo C<sub>2-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es cicloalquillo C<sub>3-7</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es arillo C<sub>6-14</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es heteroarillo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es heteroarillo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En ciertas realizaciones, R<sup>1d</sup> es heteroarillo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

En ciertas realizaciones, R<sup>13a</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13a</sup> es deuterio.

En ciertas realizaciones, R<sup>13b</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13b</sup> es deuterio.

En ciertas realizaciones, R<sup>13c</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13c</sup> es deuterio.

20 En ciertas realizaciones, R<sup>13d</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13d</sup> es deuterio.

En ciertas realizaciones, R<sup>13e</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13e</sup> es deuterio.

En ciertas realizaciones, R<sup>13f</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13f</sup> es deuterio.

En ciertas realizaciones, R<sup>13g</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13g</sup> es deuterio.

En ciertas realizaciones, R<sup>13h</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>13h</sup> es deuterio.

35

En ciertas realizaciones, al menos uno de R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13d</sup>, R<sup>13e</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13g</sup> y R<sup>13h</sup> es deuterio. En ciertas realizaciones, al menos dos de R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13d</sup>, R<sup>13g</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13g</sup> y R<sup>13h</sup> son deuterio. En ciertas realizaciones, al menos tres de R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13d</sup>, R<sup>13e</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13g</sup> y R<sup>13h</sup> son deuterio. En ciertas realizaciones, al menos cuatro de R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13d</sup>, R<sup>13e</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13g</sup> y R<sup>13h</sup> son deuterio. En ciertas realizaciones, al menos cinco de R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13d</sup>, R<sup>13e</sup>, R<sup>13f</sup>, R<sup>13g</sup>, R<sup>13g</sup>,

En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en la presente está enriquecido en carbono-13. En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en la presente está enriquecido en carbono-14. En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en la presente contiene uno o más isótopos menos frecuentes para otros elementos que incluyen, sin carácter limitante, <sup>15</sup>N para el nitrógeno; <sup>17</sup>O u <sup>18</sup>O para el oxígeno y <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S o <sup>36</sup>S para el azufre.

En una realización, se proporciona en la presente, 3-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-2,5,6-trideuteriobenzonitrilo o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de estos.

En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en la presente tiene un factor de enriquecimiento isotópico que no es inferior a aproximadamente 5, no es inferior a aproximadamente 10, no es inferior a aproximadamente 20, no es inferior a aproximadamente 50, no es inferior a aproximadamente 70, no es inferior a aproximadamente 80, no es inferior a aproximadamente 70, no es inferior a aproximadamente 100, no es inferior a aproximadamente 200, no es inferior a aproximadamente 100, no es inferior a aproximadamente 200, no es inferior a aproximadamente 500, no es inferior a aproximadamente 1000, no es inferior a aproximadamente 2000, no es inferior a aproximadamente 5000 o no es inferior a aproximadamente 10 000. En cualquier caso, sin embargo, un factor de enriquecimiento isotópico para un isótopo especificado no es superior al factor de enriquecimiento isotópico máximo para el isótopo especificado, el cual es el factor de enriquecimiento isotópico cuando un compuesto está enriquecido en un 100% en una posición concreta con el isótopo especificado. Por lo tanto, el factor de enriquecimiento isotópico máximo es diferente para diferentes isótopos. El factor de enriquecimiento isotópico máximo es 6410 para el deuterio y 90 para el carbono-13.

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene un factor de enriquecimiento en deuterio que no es inferior a aproximadamente 64 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 1%), no es inferior a aproximadamente 130 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 2%), no es inferior a aproximadamente 320 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 5%), no es inferior a aproximadamente 640

(enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 10%), no es inferior a aproximadamente 1300 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 20%), no inferior a aproximadamente 3200 es 50%), (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un inferior a aproximadamente 4800 no es (enriquecimiento en 75%), no deuterio de aproximadamente un inferior a aproximadamente 5130 es (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 80%), no es inferior а aproximadamente 5450 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 85%), no es inferior a aproximadamente 5770 90%), (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un inferior a aproximadamente 6090 no es (enriquecimiento 95%), en deuterio de aproximadamente un no es inferior a aproximadamente 6220 97%), (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un no es inferior a aproximadamente 6280 aproximadamente un 98%), no (enriquecimiento en deuterio de es inferior a aproximadamente 6350 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 99%) o no es inferior a aproximadamente 6380 (enriquecimiento en deuterio de aproximadamente un 99.5%). El enriquecimiento en deuterio se puede determinar utilizando métodos analíticos convencionales conocidos por el experto en la técnica que incluyen la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

5

10

35

40

60

15 En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente tiene un factor de enriquecimiento en carbono-13 que no es inferior a aproximadamente 1.8 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 2%), no es inferior a aproximadamente 4.5 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 5%), no es inferior a aproximadamente 9 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 10%), no inferior a es (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 20%), no aproximadamente 18 es inferior а 50%), no 20 aproximadamente 45 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un inferior es а aproximadamente 68 (enriquecimiento carbono-13 aproximadamente 75%), inferior en de un no es а 72 80%), aproximadamente (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un no es inferior а 85%), no aproximadamente 77 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un inferior es а aproximadamente 81 (enriquecimiento en 90%), no carbono-13 de aproximadamente un es inferior а 25 (enriquecimiento en aproximadamente un 95%), no aproximadamente 86 carbono-13 de es inferior aproximadamente 87 (enriquecimiento en aproximadamente un 97%), no carbono-13 de inferior es а aproximadamente 88 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 98%), no inferior aproximadamente 89 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 99%) o no es inferior а aproximadamente 90 (enriquecimiento en carbono-13 de aproximadamente un 99.5%). El enriquecimiento en 30 carbono-13 se puede determinar utilizando métodos analíticos convencionales conocidos por el experto en la técnica que incluyen la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

En ciertas realizaciones, al menos uno de los átomos del compuesto que se proporciona en la presente, del que o de los que se especifica que están enriquecidos isotópicamente, tienen un enriquecimiento isotópico que no es inferior a aproximadamente un 1%, no es inferior a aproximadamente un 2%, no es inferior a aproximadamente un 5%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 20%, no es inferior a aproximadamente un 80%, no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproximadamente un 98%. En ciertas realizaciones, los átomos del compuesto que se proporciona en la presente, de los que se especifica que están enriquecidos isotópicamente, tienen un enriquecimiento isotópico que no es inferior a aproximadamente un 1%, no es inferior a aproximadamente un 2%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 70%, no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproximadamente un 90%. En cualquier caso, el enriquecimiento isotópico del átomo enriquecido isotópicamente del compuesto que se proporciona en la presente no es inferior a la abundancia natural del isótopo especificado.

En ciertas realizaciones, al menos uno de los átomos del compuesto que se proporciona en la presente, del que o de los que se especifica que están enriquecidos en deuterio, tienen un enriquecimiento en deuterio que no es inferior a aproximadamente un 1%, no es inferior a aproximadamente un 2%, no es inferior a aproximadamente un 5%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 20%, no es inferior a aproximadamente un 80%, no es inferior a aproximadamente un 80%, no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproximadamente un 98%. En ciertas realizaciones, los átomos del compuesto que se proporciona en la presente, de los que se especifica que están enriquecidos en deuterio, tienen un enriquecimiento en deuterio que no es inferior a aproximadamente un 1%, no es inferior a aproximadamente un 2%, no es inferior a aproximadamente un 5%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 20%, no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproxi

En ciertas realizaciones, al menos uno de los átomos del compuesto que se proporciona en la presente, del que o de los que se especifica que están enriquecidos en <sup>13</sup>C, tienen un enriquecimiento en carbono-13 que no es inferior a aproximadamente un 2%, no es inferior a aproximadamente un 5%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 20%, no es inferior a aproximadamente un 50%, no es inferior a aproximadamente un 70%, no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproximadamente un 98%. En ciertas realizaciones, los átomos del compuesto que se proporciona en la presente, de los que se especifica que están enriquecidos en <sup>13</sup>C, tienen un enriquecimiento en carbono-13 que no es inferior

a aproximadamente un 1%, no es inferior a aproximadamente un 2%, no es inferior a aproximadamente un 5%, no es inferior a aproximadamente un 10%, no es inferior a aproximadamente un 20%, no es inferior a aproximadamente un 50%, no es inferior a aproximadamente un 70%, no es inferior a aproximadamente un 80%, no es inferior a aproximadamente un 90% o no es inferior a aproximadamente un 98%.

- En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en la presente está aislado o purificado. En ciertas realizaciones, el compuesto que se proporciona en la presente tiene una pureza de al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, al menos aproximadamente un 98%, al menos aproximadamente un 99% o al menos aproximadamente un 99.5% en peso.
- Se pretende que los compuestos que se proporcionan en la presente engloben todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto que se proporciona en la presente contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto podrá existir como un isómero o como una mezcla de los isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales se pueden interconvertir entre sí, el compuesto podrá existir como un tautómero único o como una mezcla de tautómeros. Esto podrá tomar la forma de tautomerismo protónico en el compuesto que contenga, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o el denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contenga un resto aromático. Como consecuencia, un único compuesto podrá exhibir más de un tipo de isomerismo.

Los compuestos que se proporcionan en la presente podrán ser enatioméricamente puros, tal como un único enatiómero o un único diastereómero, o ser mezclas estereoisoméricas tales como una mezcla de enantiómeros, p. ej., una mezcla racémica de dos enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros. En este sentido, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que experimentan epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluirá la síntesis a partir de un precursor adecuado ópticamente puro, la síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, la cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de una sal diastereomérica o derivatización en aductos diastereoméricos seguida por la separación.

20

25

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

30 Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, el ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido formico, ácido 35 galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucúnico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-Lláctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-40 hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

En una realización, el compuesto que se proporciona en la presente es una sal clorhídrica.

- Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, bases inorgánicas tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio, y bases orgánicas tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilamina, etilenodiamina, isopropilamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, quinuclidina, quinuclidina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol y trometamina.
- El compuesto que se proporciona en la presente también se podrá proporcionar como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula I y que se convierte fácilmente en el compuesto original in vivo. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, serán más fáciles de administrar que el compuesto original. Podrán, por ejemplo, tener biodisponibilidad por administración oral mientras que el compuesto original podrá no tenerla. El profármaco también podrá tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas respecto al compuesto original. Un profármaco se podrá convertir en el fármaco

original mediante diversos mecanismos, que incluyen los procesos enzimáticos y la hidrólisis metabólica. Remítase a Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365; Gaignault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73; Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; y Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507.

## Métodos de síntesis

5

10

15

20

25

30

35

40

Los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden preparar, aislar u obtener mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los métodos descritos en las solicitudes de patente internacional publicadas con N.ºs WO 2003/022277 y WO 2004/084898.

En una realización, se introduce un isótopo en un compuesto que se proporciona en la presente mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos adecuados enriquecidos isotópicamente, en la cual el enriquecimiento isotópico está predeterminado. En otra realización, se introduce un isótopo en un compuesto que se proporciona en la presente mediante técnicas de intercambio, donde el enriquecimiento isotópico se determina mediante condiciones de equilibrio, el cual podrá ser sumamente variable dependiendo de las condiciones de reacción. En otra realización más, se introduce deuterio en un compuesto que se proporciona en la presente mediante deuteración directa.

En ciertas realizaciones, se incorpora deuterio sintéticamente en una o más posiciones de un compuesto de Fórmula I, de acuerdo con procedimientos sintéticos como los que se muestran en el Esquema I, utilizando materiales de partida o intermedios deuterados. En general, el compuesto 1 reacciona con el compuesto 2 mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila para formar el compuesto 3 donde se libera ácido clorhídrico. Se reduce el grupo nitro del compuesto 3 en un grupo amino con un reactivo reductor, p. ej., hidrosulfito de sodio o cloruro de estaño (II), para formar la anilina 4, que se convierte posteriormente en un cloruro de sulfonilo 5 mediante la reacción de Sandmeyer. A continuación se acopla el compuesto 5 con la amina 6 para formar un compuesto de Fórmula I.

# Esquema I

En una realización, para introducir deuterio en una o más posiciones o grupos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, el compuesto **2** con el deuterio correspondiente se acopla con el compuesto **1** mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila para formar el compuesto **3** donde se libera ácido clorhídrico. En otra realización, para introducir deuterio

en una o más posiciones o grupos de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, se acopla el nitrobenceno **1** con las sustituciones con deuterio correspondientes con el compuesto **2** mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila para formar el compuesto **3** deuterado. En otra realización más, para introducir deuterio en una o más posiciones o grupos de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y L, se acopla el compuesto **6** con el deuterio correspondiente con un cloruro de sulfonilo **5** para formar un compuesto deuterado de Fórmula I. Los materiales de partida e intermedios deuterados utilizados en la presente están comercializados o se pueden preparar mediante métodos conocidos por el experto en la técnica o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la presente en la sección de los Ejemplos y modificaciones habituales de estos.

En ciertas realizaciones, también se incorpora deuterio en varias posiciones de un compuesto de Fórmula I, que tiene un protón intercambiable tal como un N-H de una amina o amida y un O-H de un hidroxilo, mediante un equilibrio de intercambio protón-deuterio.

En los Esquemas II-VI se ilustran ejemplos adicionales de síntesis de compuestos de Fórmula I enriquecidos en deuterio o carbono-13.

#### Esquema II

# Composiciones farmacéuticas

5

10

15

20

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que se proporciona en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, como un principio activo, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; combinado con un vehículo, portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptables o una mezcla de estos.

## Esquema III

El compuesto que se proporciona en la presente se podrá administrar solo o combinado con uno o más compuestos diferentes que se proporcionan en la presente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que se proporciona en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada que incluyen formas farmacéuticas de liberación diferida, mantenida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales que conocen los expertos en la técnica (remítase a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2.ª edición, Rathbone *et al.*, Eds., Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2008).

5

10

15

En una realización, se proporcionan las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica para la administración oral, la cual comprende un compuesto que se proporciona en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

## Esquema IV

En otra realización, se proporcionan las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica para la administración parenteral, la cual comprende un compuesto que se proporciona en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5

10

En otra realización más, se proporcionan las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica para la administración tópica, la cual comprende un compuesto que se proporciona en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

## Esquema V

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden proporcionar como una forma farmacéutica unitaria o una forma farmacéutica múltiple. Una forma farmacéutica unitaria, tal y como se utiliza en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal y envasada individualmente de la manera conocida en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de uno o más principios activos suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado, asociados con los portadores o excipientes farmacéuticamente necesarios. Los ejemplos de una forma farmacéutica unitaria incluyen una ampolla, jeringa y una cápsula y comprimido envasados individualmente. Una forma farmacéutica unitaria se podrá administrar en fracciones o en múltiplos de estas. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un envase único para que se administren en formas farmacéuticas unitarias separadas. Los ejemplos de formas farmacéuticas múltiples incluyen un vial, botella o comprimidos o cápsulas o una botella de pintas o galones.

5

10

## Esquema VI

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden administrar de una vez o múltiples veces a intervalos temporales. Se sobreentiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento podrán variar con la edad, peso y estado del paciente que se está tratando, y se podrán determinar empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o extrapolando a partir de datos diagnósticos o de prueba *in vitro* o *in vivo*. Además, se sobreentiende que para cualquier individuo particular, las pautas posológicas específicas se deberán ajustar a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

## A. Administración oral

5

10

15

20

25

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral se pueden proporcionar en formas farmacéuticas para la administración oral sólidas, semisólidas o líquidas. Tal y como se utiliza en la presente, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, sin carácter limitante, comprimidos, formas farmacéuticas de disolución rápida, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, tiras, tabletas, pastillas para chupar, pastillas, sellos, miniesferas, goma de mascar medicada, polvos a granel, gránulos o polvos efervescentes o no efervescentes, nebulizados orales, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, polvos espolvoreables, elixires y jarabes. Además del principio o de los principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin carácter limitante, aglutinantes, materiales de relleno, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, fluidificantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración del tinte, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y dispersión, conservantes, disolventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

Los aglutinantes o granuladores confieren cohesividad a un comprimido para garantizar que el comprimido permanece intacto tras la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, sin carácter limitante, almidones tal como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (p. ej., ALMIDÓN 1500); gelatina; azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas tales como goma acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de

# ES 2 542 404 T3

isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, goma tragacanto en polvo y goma guar; celulosas tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de estos. Los materiales de relleno adecuados incluyen, sin carácter limitante, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrato, caolín, manitol, ácido silicio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de estos. La cantidad de aglutinante o material de relleno en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente varía de relleno podrá estar presente desde aproximadamente un 50 a aproximadamente un 99% en peso de las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Los diluyentes adecuados incluyen, sin carácter limitante, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en una cantidad suficiente, pueden conferir propiedades a algunos comprimidos que permiten la desintegración en la boca cuando se mastican. Tales comprimidos se pueden utilizar como comprimidos masticables. La cantidad de diluyente en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente varía dependiendo del tipo de formulación y es fácilmente discernible por el experto en la técnica.

Los desintegrantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, agar; bentonita; celulosas tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponjas naturales; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina tal como glicolato sódico de almidón; potasio polacrilina; almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alginatos y mezclas de estos. La cantidad de desintegrante en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente varía dependiendo del tipo de formulación y es fácilmente discernible por el experto en la técnica. La cantidad de desintegrante en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente varía dependiendo del tipo de formulación y es fácilmente discernible por el experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente podrán contener desde aproximadamente un 0.5 hasta aproximadamente un 15% o desde aproximadamente un 1 hasta aproximadamente un 5% en peso de un desintegrante.

Los lubricantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado que incluye aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo, laurato de etilo; agar; almidón; *lycopodium*; sílice o geles de sílice tales como AEROSIL<sup>®</sup> 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de estos. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente podrán contener desde aproximadamente un 0.1 hasta aproximadamente un 5% en peso de un lubricante.

Los fluidificantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA) y talco exento de amianto. Los agentes colorantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, cualquiera de los tintes FD&C solubles en agua y tintes FD&C insolubles en agua certificados, aprobados, suspendidos en alúmina hidratada y lagos de color y mezclas de estos. Un lago de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua sobre un óxido hidratado de un metal pesado que da como resultado una forma insoluble del tinte. Los agentes saborizantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen un sabor agradable tal como la verbabuena y el salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, gelantina, goma acacia, goma tragacanto, bentonita y surfactantes tales como monooleato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitán 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, sin carácter limitante, carboximetilcelulosa de sodio, pectina, goma tragacanto, Veegum, goma acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter lauril polioxietilénico. Los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones incluyen, sin carácter limitante, aceite mineral y aceite de semillas de algodón. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, sin carácter limitante, ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono adecuadas incluyen, sin carácter limitante, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Debe sobreentenderse que muchos portadores y excipientes podrán cumplir varias funciones, incluso en la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral se pueden proporcionar como comprimidos, comprimidos triturados, pastillas para chupar masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de compresión múltiple o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos de azúcar o recubiertos con una película. Los comprimidos con un recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o desintegran en el intestino y protegen de esta manera los principios activos del entorno estomacal ácido. Los recubrimientos entéricos incluyen, sin carácter limitante, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca con amoniaco y acetato ftalato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos rodeados por un recubrimiento de azúcar que podrá ser beneficioso para enmascarar olores o sabores desagradables y para proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con una película son comprimidos que se han recubierto con una capa delgada o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de tipo película incluyen, sin carácter limitante, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. Los recubrimientos de tipo película confieren las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos de compresión múltiple son comprimidos fabricados con más de un ciclo de compresión e incluyen comprimidos estratificados y comprimidos recubiertos en seco o recubiertos mediante presión.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Las formas farmacéuticas en comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en forma pulverulenta, cristalina o en polvo, solo o combinado con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente que incluyen aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes edulcorantes y saborizantes son especialmente útiles en la formación de pastillas para chupar y comprimidos masticables.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que podrán estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula rellenada en seco (DFC, por sus siglas en inglés) está constituida por dos secciones, donde una se desliza sobre la otra para confinar completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC, por sus siglas en inglés) es una envuelta globular blanda, tal como una envuelta de gelatina que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las envolturas de gelatina blandas podrán contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos como los descritos en la presente incluidos los metil- y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas que se proporcionan en la presente se podrán encapsular en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones se pueden preparar tal y como se describe en las patentes de los EE. UU. con N.ºs 4 328 245; 4 409 239 y 4 410 545. Las cápsulas también se podrán recubrir de las maneras conocidas por los expertos en la técnica con el fin de modificar o prolongar la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema bifásico, que puede ser aceite en agua o agua en aceite, en el que se dispersa un líquido en forma de pequeños glóbulos en el seno de otro líquido. Las emulsiones podrán incluir un disolvente o líquido no acuoso, un agente emulsionante y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones podrán incluir un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas podrán incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un acetal de un dialquilo inferior y un aliquilaldehído inferior, p. ej., el acetal dietílico del acetaldehído; y un disolvente misicible con el agua que tiene uno o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones hidroalcohólicas edulcoradas y transparentes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y podrán contener también un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, se podrá diluir una solución en polietilenglicol con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para que se mida convenientemente para la administración.

Otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas útiles incluyen, sin carácter limitante, las que contienen uno o más principios activos que se proporcionan en la presente, y un mono- o polialquilenglicol dialquilado incluidos, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter polietilenglicol-350-dimetílico, éter polietilenglicol-550-dimetílico, éter polietilenglicol-750-dimetílico, donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprenden además uno o más antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar tal y como se describe en la patente de los EE. UU. N.º 6 350 458.

60 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral se pueden proporcionar como gránulos y polvos efervescentes o no efervescentes que se reconstituirán para obtener una forma

farmacéutica líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes podrán incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes podrán incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

5 Los agentes colorantes y saborizantes se pueden utilizar en todas las formas farmacéuticas anteriores.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración oral se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada o inmediata, incluidas las formas de liberación diferida, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

## B. Administración parenteral

15

30

35

40

45

50

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden administrar por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, tal y como se utiliza en la presente, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración parenteral se pueden formular en cualesquiera formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración parenteral incluidas las soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales que conocen los expertos en ciencias farmacéuticas (remítase a Remington: *The Science and Practice of Pharmacy,* anteriormente).

Las composiciones farmacéuticas destinadas para la administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin carácter limitante, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, conservantes o agentes antimicrobianos contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes para ajustar el pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, sin carácter limitante, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), cloruro de sodio inyectable, solución de Ringer inyectable, dextrosa isotónica inyectable, agua estéril inyectable, solución de lactato de Ringer en dextrosa inyectable. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, sin carácter limitante, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de yerbabuena, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semillas de palma. Los vehículos miscibles con el agua adecuados incluyen, sin carácter limitante, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (p. ej., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N*,*N*-dimetilacetamida y sulfóxido de dimetilo.

Los conservantes o agentes antimicrobianos adecuados incluyen, sin carácter limitante, fenoles, cresoles, compuestos con mercurio, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de bencetonio), metil- y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, sin carácter limitante, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, citrato y fosfato. Los antioxidantes adecuados son aquellos como los descritos en la presente que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, sin carácter limitante, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos como los descritos en la presente que incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados son aquellos como los descritos en la presente que incluyen monolaurato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, EDTA. Los agentes para ajustar el pH adecuados incluyen, sin carácter limitante, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, ciclodextrinas, incluidas α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina y sulfobutiléter-β-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Cuando las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se formulan para la administración de una dosificación múltiple, las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano con concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como saben los expertos en la técnica.

55 En una realización, las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles incluidos polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos que se reconstituirán con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como

suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles que se reconstituirán con un vehículo antes de su uso. En otra realización diferente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración parenteral se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada o inmediata, incluidas las formas de liberación diferida, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración parenteral se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración con un implante de liberación lenta. En una realización, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se dispersan en una matriz interna sólida que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero que permite que el principio activo de las composiciones farmacéuticas se difunda a su través

Las matrices internas adecuadas incluyen, sin carácter limitante, polimetacrilato de metilo, polimetacrilato de butilo, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, politereftalato de etileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilisiloxanos, copolímeros de silicona carbonato, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y poliacetato de vinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen, sin carácter limitante, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de cloruro de vinilo y acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, politereftalato de etileno ionomérico, cauchos de epiclorohidrina caucho butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

## C. Administración tópica

10

15

20

25

40

45

50

55

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

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden formular en cualesquiera formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración tópica para un efecto local o sistémico incluidas las emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos espolvoreables, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, disolución para irrigación, pulverizados, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica para las composiciones farmacéuticas que se proporciona en la presente también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de estos.

Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para el uso en las formulaciones tópicas que se proporcionan en la presente incluyen, sin carácter limitante, vehículos acuosos, vehículos miscibles con el agua, vehículos no acuosos, conservantes o agentes antimicrobianos contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

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

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden proporcionar en forma de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de tipo ungüento adecuados incluyen vehículos hidrocarbonados u oleaginosos que incluyen manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semillas de algodón y otros aceites, vaselina filante; vehículos de absorción o emulsionables tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxiestearina y lanolina anhidra; vehículos eliminables con agua tales como ungüento hidrófilo; vehículos de ungüento soluble en agua incluidos polietilenglicoles con un peso molecular variable; vehículos de tipo emulsión ya sean emulsiones de agua en aceite (W/O, por sus siglas en inglés) o emulsiones de aceite en agua (O/W, por sus siglas en inglés), incluidos el alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (remítase a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente). Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

La base de crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos de tipo crema adecuados podrán lavarse con agua y contendrán una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase "interna" que comprende generalmente vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa excede normalmente, aunque no necesariamente, la fase oleosa en volumen y generalmente contiene un humectante. El emulsionante de la formulación en crema podrá ser un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de una única fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el portador líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, polímeros de ácido acrílico reticulado tales como carbómeros, carboxipolialquilenos y CARBOPOL®; polímeros hidrófilos tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma tragacanto y goma xantana; alginato de sodio y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina o se puede dispersar el agente gelificante por trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, sondas, cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, tiritas, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizados o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden manufacturar utilizando procesos convencionales tal y como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, anteriormente.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en orificios corporales, que son sólidos a las temperaturas normales pero se funden o ablandan a la temperatura corporal para liberar el principio o los principios activos en el interior del orificio. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes que confieren rigidez, que generan un punto de fusión próximo a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente; y antioxidantes como los que se describen en la presente, incluidos el bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, sin carácter limitante, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéricos de ácidos grasos, e hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo y ácido poliacrílico. También se pueden utilizar combinaciones de diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se podrán preparar mediante compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden administrar por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de geles, polvos para soluciones, geles, elementos de inserción ocular e implantes.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden administrar a las vías respiratorias por vía intranasal o mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para el suministro que utiliza un envase presurizado, bomba, pulverizado, atomizador tal como un atomizador que utiliza procesos electrohidrodinámicos para producir un nebulizado fino, o nebulizador, solo o combinado con un propulsor adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar como un polvo seco para la insuflación, solo o combinado con un portador inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo que incluye quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para utilizar en un envase presurizado, bomba, pulverizado, atomizador o nebulizador se pueden formular para que contengan etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo que se proporciona en la presente; un propulsor como disolvente; y/o un surfactante tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden micronizar hasta obtener un tamaño adecuado para el suministro por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños se pueden preparar utilizando un método de conminución conocido por los expertos en la técnica tal como molienda con chorro en espiral, molienda con chorro en lecho fluido, procesamiento con fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a presión elevada o secado por pulverización.

Las cápsulas, blísters y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente; una base pulverulenta adecuada tal como lactosa o almidón, un modificador del comportamiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa podrá ser anhidra o estar en forma monohidratada. Otros excipientes o portadores adecuados incluyen, sin carácter limitante, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración inhalada/intranasal pueden

comprender adicionalmente un sabor adecuado tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes tales como sacarina y sacarina de sodio.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente para la administración tópica se pueden formular para que tengan una liberación modificada o una liberación inmediata, incluidas la liberación diferida, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

#### D. Liberación modificada

5

10

15

35

40

45

50

55

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Tal y como se utiliza en la presente, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la cual la tasa o lugar de liberación del principio o de los principios activos son diferentes de los de una forma farmacéutica inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen, sin carácter limitante, formas farmacéuticas de liberación diferida, mantenida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar utilizando varios métodos y dispositivos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, dispositivos de liberación controlada matriciales, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada multiparticulados, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de estos. La velocidad de liberación del principio o de los principios activos también se puede modificar variando los tamaños de las partículas y el polimorfismo del principio o de los principios activos.

20 Los ejemplos de liberación modificada incluyen, sin carácter limitante, aquellos descritos en las patentes de los EE. UU. con N. os: 3 845 770; 3 916 899; 3 536 809; 3 598 123; 4 008 719; 5 674 533; 5 059 595; 5 591 767; 5 120 548; 5 073 543; 5 639 476; 5 354 556; 5 639 480; 5 733 566; 5 739 108; 5 891 474; 5 922 356; 5 972 891; 5 980 945; 5 993 855; 6 045 830; 6 087 324; 6 113 943; 6 197 350; 6 248 363; 6 264 970; 6 267 981; 6 376 461; 6 419 961; 6 589 548; 6 613 358 γ 6 699 500.

## 25 1. Dispositivos de liberación controlada matriciales

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada matricial conocido por los expertos en la técnica (remítase a Takada *et al.* en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo matricial erosionable que se puede hinchar en agua, erosionable o polímeros solubles que incluyen, sin carácter limitante, polímeros sintéticos y polímeros y derivados que están presentes de manera natural tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, sin carácter limitante, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma garrofín, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; materiales celulósicos tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato polivinílico; ésteres de glicerol y ácidos grasos; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietilmetacrilato); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo y cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se formulan con un dispositivo matricial no erosionable. El principio o los principios activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez que se administran. Los materiales adecuados para utilizar en un dispositivo matricial no erosionable incluyen, sin carácter limitante, plásticos insolubles tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetacrilato de metilo, polimetacrilato de butilo, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, politereftalato de polietileno ionomérico, cauchos butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, policloruro de vinilo, nailon plastificado, politereftalato de etileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilisiloxanos y

copolímeros silicona carbonato; polímeros hidrófilos tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona y poliacetato de vinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada matricial, se puede controlar la cinética de liberación deseada, por ejemplo, mediante el tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de las partículas del polímero y/o del principio o los principios activos, la relación del principio o los principios activos respecto al polímero y otros excipientes o portadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica incluidas la compresión directa, la granulación húmeda o en seco seguida por compresión y la granulación de la masa fundida seguida por compresión.

#### 2. Dispositivos de liberación controlada osmóticos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada osmótico que incluye, sin carácter limitante, un sistema con una cámara, sistema con dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT, por sus siglas en inglés) y sistema de extrusión desde el núcleo (ECS, por sus siglas en inglés). En general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) un núcleo que contiene un principio activo; y (b) una membrana semipermeable con al menos una conexión de suministro, la cual encapsula al núcleo. La membrana semipermeable controla la entrada de agua al núcleo desde un entorno de uso acuoso de modo que provoque la liberación del fármaco por extrusión a través de la conexión o las conexiones de suministro.

Además del principio o de los principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso hasta el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos es la de los polímeros hidrófilos que se hinchan en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles". Los polímeros hidrófilos que se hinchan en agua adecuados como agentes osmóticos incluyen, sin carácter limitante, polímeros de vinilo y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), polimetacrilato de 2-hidroxietilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques de PEO grandes, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofil, gelatina, goma xantana y glicolato sódico de almidón.

La otra clase de agentes osmóticos es la de los osmógenos que son capaces de impregnarse de agua para afectar al gradiente de la presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Tales osmógenos adecuados incluyen, sin carácter limitante, sales inorgánicas tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea y mezclas de estas.

Se pueden emplear agentes osmóticos con velocidades de disolución diferentes para influenciar cuán rápidamente se suministran inicialmente el principio o los principios activos desde la forma farmacéutica. Por ejemplo, se pueden utilizar azúcares amorfos tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar un suministro más rápido durante el primer par de horas para producir con prontitud el efecto terapéutico deseado y para liberar de manera gradual y continua la cantidad restante con el fin de mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. En este caso, el principio o los principios activos se liberan con una velocidad tal que reemplazan la cantidad del principio activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una variedad amplia de otros excipientes y portadores tal y como se describen en la presente para mejorar el comportamiento de la forma farmacéutica o para favorecer la estabilidad o el procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen varios grados de derivados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y materiales celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a los pH fisiológicamente relevantes o que son susceptibles de volverse insolubles en agua mediante una alteración química tal como la reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), carbamato etílico de CA, carbamato metílico de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato etílico de CA, cloroacetato de CA, oxalato etílico de CA, sulfonato metílico de CA, sulfonato butílico de CA,

toluenosulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetaldehído acetato de dimetilo, triacetato de goma garrofín, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos y ésteres poliacrílicos y ácidos y ésteres polimetacrílicos y copolímeros de estos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), ésteres y éteres polivinílicos, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, donde los poros se rellenan sustancialmente con un gas y no los humedece el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, tal y como se divulga en la patente de los EE. UU. N.º 5 798 119. Tales membranas hidrófobas pero permeables al vapor de agua están compuestas típicamente por polímeros hidrófobos tales como polialquilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados del ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, polihaluros de vinilo, polifluoruro de vinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La conexión o las conexiones de suministro de la membrana semipermeable se pueden formar después del recubrimiento por perforación mecánica o con láser. La conexión o las conexiones de suministro también se pueden formar *in situ* por erosión de un trozo de un material soluble en agua o mediante la rotura de una porción más delgada de la membrana sobre una hendidura en el núcleo. Además, las conexiones de suministro se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo divulgado en las patentes de los EE. UU. N. os 5 612 059 y 5 698 220.

La cantidad total del principio o los principios activos liberados y la velocidad de liberación se puede modular sustancialmente mediante el grosor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de las conexiones de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica de liberación controlada osmótica puede comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales tal como se describen en la presente para favorecer el comportamiento o el procesamiento de la formulación.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada osmóticas se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales que conocen los expertos en la técnica (remítase a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* anteriormente; Santus y Baker, *J. Controlled Release* **1995**, *35*, 1-21; Verma *et al., Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma *et al., J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se formulan como una forma farmacéutica de liberación controlada de AMT que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el principio o los principios activos y otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Remítase a las patentes de los EE. UU. con N.ºs 5 612 059 y WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada de AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales que conocen los expertos en la técnica que incluyen la comprensión directa, la granulación en seco, la granulación húmeda y un método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se formulan como una forma farmacéutica de liberación controlada de ESC que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el principio o los principios activos, una hidroxiletilcelulosa y otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

## 40 3. Dispositivos de liberación controlada multiparticulados

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada multiparticulado que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o miniesferas, con un diámetro comprendido entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 3 mm, entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 2.5 mm o entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 1 mm. Tales multiparticulados se pueden producir mediante procesos que conocen los expertos en la técnica que incluyen la granulación húmeda y en seco, la extrusión/esferonización, compactación con rodillos, congelación de la masa fundida y recubriendo por pulverización núcleos de siembra. Remítase, por ejemplo, a Multiparticulate Oval Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; y Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Se pueden mezclar otros excipientes o portadores como los descritos en la presente con las composiciones farmacéuticas para ayudar a procesar y formar los multiparticulados. Las propias partículas resultantes constituyen el dispositivo multiparticulado o se pueden recubrir con diversos materiales que forman películas, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua e hidrosolubles. Los multiparticulados se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

55

45

5

10

15

30

35

## 4. Suministro dirigido

5

50

55

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente también se pueden formular para que se dirijan a un receptor, tejido u otra parte del cuerpo en concreto del sujeto que se está tratando que incluyen los sistemas de suministro basados en anticuerpos, liposomas y eritrocitos resellados. Los ejemplos incluyen, sin carácter limitante, aquellos descritos en las patentes de los EE. UU. con N. os 6 316 652; 6 274 552; 6 271 359; 6 253 872; 6 139 865; 6 131 570; 6 120 751; 6 071 495; 6 060 082; 6 048 736; 6 039 975; 6 004 534; 5 985 307; 5 972 366; 5 900 252; 5 840 674; 5 759 542 y 5 709 874.

#### Usos en los métodos

- En una realización, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección asociados con CCR3 en un sujeto.
- En otras realizaciones, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección que responden a la modulación de la actividad de CCR3 en un sujeto.
- 20 En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediados por un receptor de CCR3 en un sujeto.
- En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionados con eosinófilos en un sujeto.
- En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionados con los basófilos en un sujeto.
- En otra realización más, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionados con los mastocitos en un sujeto.
- 40 En otra realización diferente, se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto.
- 45 En una realización el sujeto es un mamífero. En otra realización el sujeto es un ser humano.
  - Los trastornos, enfermedades o afecciones que se pueden tratar con un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este incluyen, sin carácter limitante, (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, que incluyen los trastornos de hipersensibilidad y anafilaxis sistémica, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias alimentarias (que incluyen la enfermedad celíaca y similares) y mastocitosis; (2) enfermedades intestinales inflamatorias que incluyen la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileitis y enteritis; (3) vasculitis y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias que incluyen la dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria, patologías cutáneas víricas que incluyen aquellas originadas a partir de la infección por RLV, VIH o papilomavirus humano, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y parasitarias de otro tipo y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias que incluyen el asma alérgico, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis

alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunitarias que incluyen la artritis (incluidas la reumatoide y la psoriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia grave, escleroris múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis; (7) rechazo del injerto (que incluye el rechazo del aloinjerto y la enfermedad de injerto frente al receptor), p. ej., rechazo del injerto de piel, rechazo del trasplante de un órgano sólido, rechazo del trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares que incluyen insuficiencia cardiaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, arterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, restenosis y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares que incluyen traumatismo craneoencefálico, accidentes cerebrovasculares, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) distintos tipos de cáncer de mama, piel, próstata, cuello de útero, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tubo gastrointestinal (p. ej., esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conectivo y sarcoidosis, (13) afecciones genitales y reproductivas que incluyen la disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales que incluyen la gastritis, úlceras, náusea, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos que incluyen la enfermedad de Alzheimer: (16) trastornos del sueño que incluyen el insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares que incluyen el glaucoma y (20) enfermedades infecciosas que incluyen el VIH.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

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

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

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

En el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas del asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, ateroesclerosis, rechazo del trasplante, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer u otras afecciones, enfermedades o trastornos asociados con un receptor CCR3, un nivel posológico apropiado normalmente está comprendido entre aproximadamente 0.001 y 100 mg por kg de peso corporal del sujeto al día (mg/kg al día), entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 75 mg/kg al día, entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 50 mg/kg al día, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 25 mg/kg al día o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg al día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Con este intervalo la dosificación puede estar comprendida entre aproximadamente 0.005 y aproximadamente 0.05, entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 0.5, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 5.0, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel posológico está comprendido entre aproximadamente 0.001 y aproximadamente 100 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel posológico está comprendido entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 75 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel posológico está comprendido entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 50 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel posológico está comprendido entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 25 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel posológico está comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg al día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente se pueden formular en forma de comprimidos que contienen entre aproximadamente 1.0 y aproximadamente 1000 mg del principio activo, en una realización, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900 y aproximadamente 1000 mg del principio activo para el ajuste

sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Las composiciones farmacéutica se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día, incluidas una, dos, tres veces y cuatro veces al día.

Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel de la dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente concreto se pueden modificar y dependerán de varios factores que incluyen la actividad de compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación farmacológica, gravedad de la afección particular y la terapia a la que se somete el receptor.

5

10

15

20

25

30

35

40

50

55

En una realización, se proporcionan en la presente métodos para modular la actividad de CCR3, que comprenden poner en contacto un receptor de CCR3 con un compuesto proporcionado en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En una realización, una célula expresa el receptor CCR3.

Los compuestos proporcionados en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este, también se pueden combinar o utilizar combinados con otros agentes útiles para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades o afecciones para los cuales son útiles los compuestos que se proporcionan en la presente que incluyen el asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, ateroesclerosis, rechazo del trasplante, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer, enfermedades infecciosas y aquellas patologías mencionadas anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más fármacos esteroides conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, el grupo que incluye aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, el grupo que incluye amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefditorin, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibutén, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacina, ertepenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazid, kanamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meropenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontocil, pirazinamida, quinupristina, rifampin, roxitromicina, espectinomicina, estreptomicina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más agentes antifúngicos conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, el grupo que incluye amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, el grupo que incluye acenocoumarol, argatrobán, bivalirudina, lepirudin, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatrán.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más trombolíticos conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, el grupo que incluye anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activase), estreptocinasa, tenecteplasa, y urocinasa.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroides conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, aceclofenac, acemetacina, amoxiprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio y colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato salicílico, sulindac, sulfinpirazona, suprofeno, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden combinar con uno o más antiagregantes plaquetarios conocidos en la técnica que incluyen, sin carácter limitante, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina y tirofibina.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Los compuestos que se proporcionan en la presente también se pueden administrar combinados con otras clases de compuestos incluidos, sin carácter limitante, (1) agentes alfa-adrenérgicos; (2) agentes antiarrítmicos; (3) agentes antiateroescleróticos, tales como inhibidores de ACAT; (4) antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; (5) agentes anticancerosos y agentes citotóxicos, p. ej., agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos; (6) anticoaquilantes, tales como acenocumarol, argatrobano, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatrán; (7) agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de glucosidasa (p. ei., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p. ej., repaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinodionas (p. ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; (8) agentes antifúngicos, tales como amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafin, terconazol, tioconazol y voriconazol; (9) antiinflamatorios, p. ej., agentes antiinflamatorios no esteroides, tales como aceclofenac, acemetacina, amoxiprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio y colina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato salicílico, sulindac, sulfinpirazona, suprofeno, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina; (10) antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purinas y análogos de pirimidinas; (11) antiagregantes plaquetarios, tales como bloqueantes GPIIb/IIIa (p. ej., abciximab, eptifibatida y tirofibán), antagonistas de P2Y(AC) (p. ej., clopidogrel, ticlopidina y CS-747), cilostazol, dipiridamol y aspirina; (12) antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus) y micofenolato de mofetilo; (13) anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunimida; (14) inhibidores de aP2; (15) agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; (16) secuestrantes del ácido biliar, tales como questran; (17) bloqueantes de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; (18) agentes quimioterapéuticos; (19) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; (20) ciclosporinas; (21) fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida: (22) diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; (23) inhibidores de la enzima conversora de endotelina (ECE), tales como fosforamidón; (24) enzimas, tales como L-asparaginasa; (25) inhibidores del Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; (26) inhibidores de la proteína que transfiere farnesilo; (27) fibratos; (28) inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; (29) secretagogos de la hormona del crecimiento; (30) inhibidores de HMG CoA-reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); (31) glucocorticoides hormonales. tales como (p.ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante y acetato de octreotida; (32) inmunosupresores; (33) antagonistas del receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; (34) agentes que alteran los microtúbulos, tales como ecteinascidinas; (35) agentes que estabilizan los microtúbulos, tales como pacitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; (36) inhibidores de MTP; (37) niacina; (38) inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (p. ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p. ej., sildenafil, tadalafil y vardenafil); (39) productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; (40) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (41) complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino; (42) agentes que abren los canales de potasio; (43) inhibidores de la proteína que transfiere prenilo; (44) inhibidores de la proteína tirosina-cinasa; (45) inhibidores de renina; (46) inhibidores de la escualeno-sintetasa; (47) esteroides, tales como aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona; (48) inhibidores de TNF-alfa, tal como tenidap; (49) inhibidores de la trombina, tales como hirudina; (50) agentes trombolíticos, tales como anistreplasa, reteplasa, tenecteplasa, activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa y complejo activador de anisoilplasminógeno-estreptocinasa (APSAC); (51) antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobano; (52) inhibidores de la topoisomerasa; (53) inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; y (54) otros agentes variados, tales como hidroxiurea, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina y compuestos de oro.

Se pueden administrar tales agentes, o fármacos, diferentes mediante una vía y en una cantidad utilizadas normalmente para ello, de manera simultánea o secuencial con los compuestos que se proporcionan en la presente, p. ej., un compuesto de Fórmula I, que incluye un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de este. Cuando un compuesto proporcionado en la presente se utiliza a la vez que uno o más fármacos diferentes, se puede utilizar una composición farmacéutica que contenga tales fármacos diferentes además del compuesto que se proporciona en la

presente, pero no es necesario. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto proporcionado en la presente.

Se puede variar la relación ponderal de un compuesto proporcionado en la presente respecto a un segundo principio activo y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto proporcionado en la presente con un AINE, la relación ponderal del compuesto respecto al AINE puede estar comprendida entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000 o entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en la presente y otros principios activos también estarán por lo general comprendidos en el intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso se deberá utilizar una dosis eficaz de cada principio activo

Los compuestos proporcionados en la presente también se pueden proporcionar como un artículo manufacturado utilizando materiales de envasado muy conocidos por los expertos en la técnica. Remítase, p. ej., a las patentes de los EE. UU. con N.ºs 5 323 907; 5 052 558 y 5 033 252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, sin carácter limitante, envases alveolados, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, envases, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previstos.

En la presente también se proporcionan kits que, cuando son utilizados por el facultativo médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los principios activos al sujeto. En ciertas realizaciones, el kit proporcionado en la presente incluye un envase y una forma farmacéutica de un compuesto que se proporciona en la presente que incluye un enantiómero único o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de este.

En ciertas realizaciones, el kit incluye un envase que comprende una forma farmacéutica del compuesto que se proporciona en la presente que incluye un enantiómero único o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de este en un envase que comprende uno o más agentes terapéuticos diferentes descritos en la presente.

Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además dispositivos que se utilizan para administrar los principios activos. Los ejemplos de este tipo de dispositivos incluyen, sin carácter limitante, jeringas, inyectores sin aguja para goteros, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente también pueden incluir preservativos para la administración de principios activos.

Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que se debe reconstituir para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase sellado de un vehículo adecuado en el que se puede disolver el principio activo para formar una solución estéril exenta de particulados que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante: vehículos acuosos que incluyen, sin carácter limitante, agua inyectable USP, cloruro de sodio inyectable, solución de Ringer inyectable, dextrosa inyectable, dextrosa y cloruro de sodio inyectables y solución de lactato de Ringer inyectable; vehículos miscibles con el agua que incluyen, sin carácter limitante, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos que incluyen, sin carácter limitante, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La divulgación se comprenderá en mayor grado mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

## **EJEMPLOS**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tal y como se utilizan en la presente, los símbolos y convenios utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos, sin tener en cuenta si se define específicamentre una abreviatura particular, son coherentes con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, la *Journal of the American Chemical Society* o la *Journal of Biological Chemistry*. Específicamente, pero sin carácter limitante, se podrán utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μL (microlitros); mM (milimolar); μM (micromolar); Hz (Hertz); MHz (megahertz); mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electronebulización); TLC (cromatografía en capa fina); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); THF (tetrahidrofurano); CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); DMSO (sulfóxido de dimetilo); DMSO-d<sub>6</sub> (sulfóxido de dimetilo deuterado); EtOAc (acetato de etilo) y MeOH (metanol).

Para todos los ejemplos siguientes, se pueden utilizar métodos de tratamiento de la reacción y de purificación habituales conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Las metodologías sintéticas que se ilustran en la presente se pretende que ejemplifiquen la química aplicable a lo largo del uso de los ejemplos específicos y no son indicativos del alcance de la divulgación.

## Ejemplo 1

5

10

15

20

25

## Preparación de 3-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-2,5,6-trideuteriobenzonitrilo A1

Se sintetizó el compuesto A1 tal y como se muestra en el Esquema 1.

## Esquema 1

Preparación de 4-cloro-2,3,6-trideuterio-5-nitrobenzonitrilo **14.** A una solución de 4-clorobenzonitrilo-d₄ **13** (5.00 g, 35.31 mmol) en ácido nítrico fumante (80 mL) en un baño de hielo se añadió gota a gota ácido sulfúrico (60 mL) a lo largo de 60 min. Después de agitar durante 2 h, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo-agua (400 mL). Se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó para generar el compuesto **14** como un sólido blanco (5.26 g, 98% de pureza, 80.3% de rendimiento).

 $\Lambda 1$ 

Preparación de 4-cloro-2,3,6-trideuterio-5-aminobenzonitrilo **41.** A una solución del compuesto **14** (5.2621 g, 28.35 mmol) en THF (25 mL) se añadió gota a gota una solución de hidrosulfito de sodio (18.757 g, 107.73 mmol) en agua (100 mL) a lo largo de 45 min. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que el análisis por HPLC indicó que la reacción había finalizado. A continuación se concentró al vacío la mezcla de reacción. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó para generar el compuesto **41** como un sólido blanco (2.990 g, 97,2% de pureza, 67.8% de rendimiento).

Preparación de cloruro de 2-cloro-5-ciano-3,4,6-trideuteriobenceno-1-sulfonilo **42.** Se preparó una solución saturada de  $SO_2$  en ácido glacial burbujeando  $SO_2$  en ácido acético glacial (50 mL) hasta que no se observaron más cambios en la masa (aproximadamente 2 h). Se preparó una mezcla de reacción moliendo el compuesto **41** (2.990 g, 19.22 mmol) para obtener un polvo fino y se añadió el compuesto molido en una porción a una mezcla de HCl acuoso conc. (15 mL) y ácido acético glacial (10 mL). Después de 20 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta al menos -10 °C en un baño de hielo seco-etanol. Se añadió gota a gota nitrito de sodio (1.459 g, 21.14 mmol) en una cantidad mínima de agua a la mezcla de reacción, de modo que la temperatura no superara los -5 °C. Después de añadir todo el nitrito de sodio, se agitó la mezcla a una temperatura inferior a -5 °C durante 90 min. Entretanto, se añadieron cloruro de cobre (I) (0.190 g, 1.92 mmol) y cloruro de cobre (II) dihidratado (0.820 g, 4.81 mmol) a la solución

saturada de  $SO_2$  y la solución resultante se agitó durante 30 min. A continuación se enfrió la solución saturada de  $SO_2$  hasta 10 °C en un baño de hielo. Se añadió el diazonio de la mezcla de reacción a la solución saturada de  $SO_2$ , de modo que la temperatura no excediera los 30 °C. Después de añadir todo el diazonio, se agitó la solución durante 30 min, o hasta que cesó el desprendimiento de gas, y se formó una solución verde. Se vertió la solución sobre 200 mL de hielo-agua a la vez que se agitaba a lo largo de 5 min. Se filtró la mezcla, se lavó con agua y se secó al vacío durante toda la noche para generar el compuesto **42** como un polvo rosa claro (3.257 g, 93.8% de pureza, 71% de rendimiento).

Preparación de 3-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-2,5,6-trideuteriobenzonitrilo A1. Se agitó una solución del compuesto 42 (2.0941 g, 8.76 mmol) y 1-ciclopentilpiperazina (1.351 g, 8.76 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente hasta que se consumió totalmente el material de partida. Se añadieron carbonato de potasio (3.632 g, 26.28 mmol) y 3,4-diclorotiofenol (3.137 g, 17.52 mmol) y se agitó la mezcla hasta que se consumió totalmente el intermedio. La mezcla se concentró y se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1N y a continuación con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, se purificaron añadiendo EtOAc y hexanos, se filtraron y se secaron para generar el compuesto A1 como un sólido blanco (3.132 g, 94.1% de pureza, 71.5% de rendimiento).

#### Ejemplo 2

5

10

15

#### Preparación de 3-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)benzonitrilo A2

20 Se preparó el compuesto A2 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 3

### Ensayo de unión al receptor CCR3

Se lavaron las células una vez con PBS y se resuspendieron en tampón de unión (HEPES 25 mM, pH 7.6, MgCl $_2$  5 mM, CaCl $_2$  1 mM, 0.5% de BSA, 0.1% de NaN $_3$ ). Se mezclaron 100 mL de la suspensión celular (2 x 10 $^5$  células/pocillo) y eotaxina humana/CCL11 marcada con [ $^{125}$ I] 0.1 nM (2000 Ci/mmol de actividad específica) en una placa de polipropileno de 96 pocillos con fondo en U y se incubó durante 60 min a temperatura ambiente para que tuviera lugar la reacción de unión. A continuación se transfirió la suspensión celular a una placa de filtración (#MAFB, Millipore) y se lavó 3 veces con el tampón de unión que contenía NaCl 0.5 M, se añadió centelleador y se realizó un recuento de la radioactividad en un TopCount (Packard). Para determinar la unión no específica, se incubaron la suspensión celular y eotaxina humana/CCL11 marcada con [ $^{125}$ I] en presencia de eotaxina humana/CCL11 no marcada 500 nM. Remítase a lino *et al.*, "Molecular cloning and functional characterization of cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) CC chemokine receptor, CCR3," *Cytokine* 2002, 19, 276-286.

Los resultados biológicos se resumen en la Tabla 1.

## TABLA 1

Comp. n.º	K <sub>i</sub> (nM)
A1	5.4
A2	16.7

35

25

30

## Ejemplo 4

5

10

## Estudios farmacocinéticos

Se determinaron las propiedades farmacocinéticas de los compuestos A1 y A2 utilizando 144 ratones CD1 macho, cada uno de aproximadamente 25 g. Se aclimataron los animales durante 2-3 días antes del estudio. Se midieron los pesos corporales para el reparto aleatorio. Los animales se repartieron aleatoriamente en grupos de 3 ratones según los pesos corporales. Se proporcionaron los compuestos A1 y A2 con una concentración de 2 mg/mL para la administración oral y de 0.2 mg/mL para la administración intravenosa. Cada ratón recibió 100 µL de un compuesto de prueba (o una dosis justificada por el peso corporal de 5 mL/kg por vía PO o IV en los días de administración del compuesto. Se recogieron aproximadamente 1.0 mL de sangre completa para cada animal mediante una punción cardiaca en los puntos temporales. Se recogió la sangre en tubos con heparina de litio, se procesó para obtener el plasma y se congeló súbitamente en hielo seco. Se almacenaron las muestras plasmáticas a -80 °C antes del análisis. Las muestras se analizaron adicionalmente por HPLC y MS.

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos A1 y A2 se resumen en la Tabla 2.

#### TABLA 2

Comp. n.º	A1	A2
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	149.3	64.1
C <sub>máx, norm</sub> (ng/mL)	14.9	6.41
T <sub>máx</sub>	0.5	1.0
Semivida (h)	2.509	3.38
AUC <sub>inf</sub> (mg * h/L)	1058.9	429
AUC <sub>inf, norm</sub> (mg * h/L)	105.9	42.9
MRT	6.9	5.4
%F	31.8	9.5

15

#### **REIVINDICACIONES**

## 1. Un compuesto de Fórmula I:

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este;

#### donde

10

 $R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5} \ y \ R^{8} \ son \ cada \ uno \ independientemente \ (a) \ hidrógeno, \ deuterio, \ halo, \ ciano, \ nitro \ o \ guanidina; \ (b) \ alquilo \ C_{1-6}, \ alquinilo \ C_{2-6}, \ cicloalquilo \ C_{3-7}, \ arilo \ C_{6-14}, \ heteroarilo, \ heteroaciclilo \ o \ aralquilo \ C_{7-15}; \ o \ (c) - C(O)R^{1a}, \ -C(O)OR^{1a}, \ -C(O)NR^{1b}R^{1c}, \ - C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, \ -OC(O)R^{1a}, \ -OC(O)R^{1a}, \ -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, \ -OC(O)R^{1a}, \ -OC(O)R^{1a},$ 

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno deuterio;

 $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo o aralquilo  $C_{7-15}$ ; o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados entre sí para formar un heterociclilo:

 $R^{12} \text{ es (a) hidrógeno; (b) alquilo $C_{1-6}$, alquenilo $C_{2-6}$, alquinilo $C_{2-6}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, arilo $C_{6-14}$, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo $C_{7-15}$; o (c) -C(O)R^{1a}$, -C(O)OR^{1a}$, -C(O)NR^{1b}R^{1c}$, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, -S(O)R^{1a}$, -S(O)_2R^{1a}$, -S(O)NR^{1b}R^{1c}$ o -S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;}$ 

20 L es alquileno C<sub>1-6</sub>;

## X es O o S; y

cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heteroarilo, heterociclilo o arilo  $C_{6-14}$ ; o cada par de  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  junto con el átomo de N al que está unido forman independientemente un heteroarilo o heterociclilo;

donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> o L está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, donde cada Q se selecciona independientemente entre (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterocicliclo y aralquilo C<sub>7-15</sub>, cada uno de los cuales además se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q<sup>a</sup>; y (c) -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, - C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(ENR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente (i) hidrógeno o deuterio; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo o aralquilo C<sub>7-15</sub>, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q<sup>a</sup>; o (iii) cada par de R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que está unido forman un heterociclilo, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q<sup>a</sup>;

donde cada Q<sup>a</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por (a) deuterio, ciano, halo y nitro; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo y aralquilo C<sub>7-15</sub>; y (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, - C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -S(O)

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de la Fórmula II:

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este;

#### 5 donde:

10

 $R^{13}$ es (a) hidrógeno, deuterio, halo, ciano, nitro, oxo o guanidina; (b) alquilo  $C_{1\text{-}6}$ , alquenilo  $C_{2\text{-}6}$ , alquinilo  $C_{2\text{-}6}$ , alquinilo  $C_{2\text{-}6}$ , alquinilo  $C_{3\text{-}7}$ , arilo  $C_{6\text{-}14}$ , heteroarilo, heterociclilo o aralquilo  $C_{7\text{-}15}$ , donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; o (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OS(O)\_2R^{1a}, -OS(O)\_2R^{1a}, -OS(O)R^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -S(O)\_2R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -

m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

n es un número entero de 1, 2 o 3; y

- p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16.
  - **3.** El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo o alguilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q.
  - **4.** El compuesto de la reivindicación 3, donde dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son halo o alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q; y los tres restantes son hidrógeno o deuterio.
- **5.** El compuesto de la reivindicación 3, donde dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cloro, metilo, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub> o -CD<sub>3</sub> y los tres restantes son hidrógeno o deuterio.
  - 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5,

donde R<sup>2</sup> es cloro, o donde R<sup>2</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub> o -CD<sub>3</sub>; y/o

donde R<sup>4</sup> es cloro, o donde R<sup>4</sup> es metilo, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub> o -CD<sub>3</sub>; y/o

25 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, o donde R<sup>1</sup> es deuterio; y/o

donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, o donde R<sup>3</sup> es deuterio; y/o

donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, o donde R<sup>5</sup> es deuterio; y/o

donde R<sup>8</sup> es ciano o nitro, o donde R<sup>8</sup> es -13CN; y/o

donde  $R^{12}$  es alquilo  $C_{1.6}$  o cicloalquilo  $C_{3.7}$ , donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q o donde  $R^{12}$  es -CD<sub>3</sub> o ciclopentilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-6,

donde m es 1; y/o

donde n es 1 o 2.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7,

35 donde X es O; o

donde X es S.

- **9.** El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 3-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-2,5,6-trideuteriobenzonitrilo o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este.
- 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9,
- 5 donde el compuesto está enriquecido en carbono-13; y/o

donde al menos uno de los átomos de los que se especifica que están enriquecidos isotópicamente tiene un enriquecimiento isotópico que no es inferior a aproximadamente un 5%.

- 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto es una sal clorhídrica.
- 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero o una mezcla de dos o más tautómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este; y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente comprende además un segundo agente terapéutico.
- 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde la composición se formula para la administración de una única dosis; donde opcionalmente la composición se formula como una forma farmacéutica oral, parenteral o intravenosa, donde la forma farmacéutica oral es preferentemente un comprimido o una cápsula.
  - **14.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la composición farmacéutica de la reivindicación 12 o 13 para su uso en:
- un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección mediada por CCR3; o

un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionada con los eosinófilos; o

un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionada con los basófilos; o

un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección relacionada con los mastocitos: o

un método para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria.

15. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 14,

donde el trastorno, enfermedad o afección se seleccionan a partir del grupo constituido por asma, asma alérgico, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, psoriasis, eczema, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis y trastornos cardiovasculares; o

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

40

30

35