

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 754**

51 Int. Cl.:

**C07D 295/26** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010** **E 12170040 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015** **EP 2502921**

54 Título: **Antagonistas de CCR3 de arilsulfonamida**

30 Prioridad:

**22.04.2009 US 171780 P**

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

**21.08.2015**

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  
FORRESTER, JARED ANDREW**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 543 754 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas de CCR3 de arilsulfonamida

## 5 Campo

En el presente documento se proporcionan arilsulfonamidas que son útiles para modular la actividad del CCR3, y composiciones farmacéuticas de las mismas. En el presente documento también se proporcionan métodos para su uso en el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección mediados por CCR3.

Antecedentes

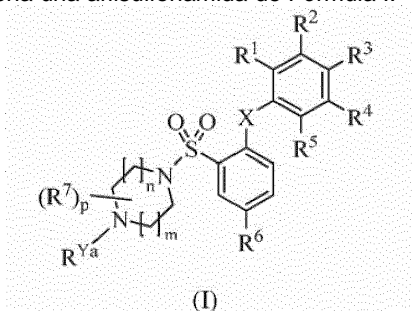
El receptor 3 de quimioquinas CC (CCR3) es un receptor acoplado a proteína G de siete dominios transmembrana, que se une a una diversidad de quimioquinas C-C, que incluyen cotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). Se sabe que COR3 es un receptor principal de quimioquinas expresado en células inflamatorias de alergia, que incluyen eosinófilos, basófilos, mastocitos, y linfocitos CD4+ T auxiliares de tipo 2 (Combadiere *et al.*, J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494; Post *et al.*, J. Immunol. 1995, 155, 5299-5305). Los eosinófilos se han visto implicados en la patogénesis de una serie de enfermedades alérgicas, tales como 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 eosinófila (Bischolf *et al.*, Am. J. Gastro. 1999, 94, 3521-3519). Se ha demostrado que los eosinófilos activados liberan proteína básica principal (MBP), que bloquea los receptores muscarínicos M2 inhibidores (M2R) en los nervios, aumentando la liberación de acetilcolina, y potenciando la broncoconstricción por vía vagal (Evans *et al.*, J. Clin. Invest. 1997, 100, 2254-2262).

Numerosos informes indican que el CCR3 desempeña papeles importantes en afecciones alérgicas. Por ejemplo, se ha informado que, en pacientes con asma tanto atópica como no atópica, existen aumentos tanto en el ARNm como en los niveles de proteínas de CCR3 y sus ligandos, eotaxina, eotaxina-2, RANTES, y MCP-4 (Ying *et al.*, J. Immunol. 1999, 99, 6321-6329). También se ha demostrado que la supresión del gen de 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 demostrado que los antagonistas de CCR3, tales como anticuerpos monoclonales anti-CCR3, bloquean la unión de ligandos de CCR3 a cualquier transfectante de CCR3 o eosinófilos, bloqueando de este modo la quimiotaxis de eosinófilos inducida por quimioquinas C-C, tales como eotaxina, RANTES, o MCP-3 (Heath *et al.*, J. Clin. Invest. 1997, 99, 178-184; Grimaldi *et al.*, J. Leukocyte Biol. 1999, 65, 846-853; Justice *et al.*, Am. J. Physiol. 2003, 284, L168-L178). Por lo tanto, los antagonistas de CCR3 son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como rinitis alérgica y asma alérgica. Además, los antagonistas de CCR3 también son potencialmente útiles bloqueando la infección de células que expresan CCR3 por algunos microorganismos, tales como VIH, ya que se sabe que CCR3 es un correceptor de entrada para algunos microorganismos.

El documento de patente WO 03/022277 A1 se refiere a un derivado de sulfonamida que tiene actividad antagonista de CCR3 (receptor quimioquinas de tipo CC), y se puede usar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de CCR3, en particular para el tratamiento de asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica y otros trastornos inflamatorios/inmunológicos.

Resumen de la divulgación

En el presente documento se proporciona 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 los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

55 en la que:

cada uno de  $R^1, R^2, R^3, R^4$  y  $R^5$  es independientemente (a) hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-6}$ , en la que dos de  $R^1, R^2, R^3, R^4$ , y  $R^5$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , y los tres restantes son hidrógeno;  $R^6$  es ciano o nitro;

$R^7$  es (a) halo, ciano, nitro, oxo o guanidina; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterocicliolo; o (c)  $-C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)_2R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)_2R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)_2R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

X es O o S;

$R^{Ya}$  es  $-C(O)R^{1a}$ ;

con la condición de que  $R^{Ya}$  no sea  $-C(O)H$ ;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

cada  $R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo o heterocicliolo; o cada par de  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman independientemente heteroarilo o heterocicliolo;

en la que cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliolo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado entre (a) ciano, halo y nitro; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo y heterocicliolo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q; y (c)  $-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)_2R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)_2NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, NR^aC(O)OR^d, NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)_2R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)_2NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)_2R^a, -S(O)NR^bR^c$  y  $-S(O)_2NR^bR^c$ , en las que cada  $R^a, R^b, R^c$  y  $R^d$  es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterocicliolo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (iii)  $R^b$  y  $R^c$  junto con el átomo de N al que están unidos forman heterocicliolo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

en la que cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) ciano, halo y nitro; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo y heterocicliolo; y (c)  $-C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)_2R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)_2NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^e(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)_2R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)_2NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)_2R^e, -S(O)NR^fR^g$  y  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; en las que cada  $R^e, R^f, R^g$  y  $R^h$  es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterocicliolo; o (iii)  $R^f$  y  $R^g$  junto con el átomo de N al que están unidos forman heterocicliolo.

En una realización,  $R^{Ya}$  no es  $-C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$  ni  $-C(O)H$ .

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona adicionalmente en el presente documento un método para modular la actividad del CCR3, que comprende poner en contacto un CCR3 con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, en el presente documento se proporciona un compuesto para 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, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se desvela en el presente documento, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la divulgación que se expone en el presente documento, a continuación se definen una serie de términos.

Por lo general, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal, y farmacología que se describen en el presente documento son los que se conocen

bien y se usan normalmente en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento por lo general tienen el mismo significado como lo entiende normalmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término usado en el presente documento, los que aparecen en esta sección prevalecen a menos que se indique de otro modo.

El término "sujeto" se refiere a un animal, e incluye, pero no se limita a, un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento como 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" pretenden incluir que alivia o que reduce un trastorno, enfermedad, o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad, o afección; o que alivia o erradica la causa o causas del trastorno, enfermedad, o afección en sí mismos.

Los términos "prevenir", "que previene", y "prevención" pretenden incluir un método para retrasar y/o descartar el inicio de un trastorno, enfermedad, o afección, y/o los síntomas que le acompañan; impedir que un sujeto contraiga un trastorno, enfermedad, o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de contraer un trastorno, enfermedad, o afección.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad, o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN, o ADN), célula, tejido, sistema, animal, o ser humano, que un investigador, veterinario, doctor en medicina o profesional médico está buscando.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable", o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, disolvente, o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido u órganos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo. Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª Edición, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª Edición, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "aproximado" o "aproximadamente" se refiere a un error aceptable para un valor en particular tal como lo determina un experto habitual en la materia, que depende, en parte, de cómo se mide o determinar el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximado" o "aproximadamente" se refiere a dentro de desviaciones estándar de 1, 2, 3, o 4. En ciertas realizaciones, el término "aproximado" o "aproximadamente" se refiere a dentro de un 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, o un 0,05 % de un valor o intervalo dado.

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

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

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo 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 hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo lineal C<sub>1-6</sub> y ramificado C<sub>3-6</sub> también se denominan como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por

ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo 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 puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "alquenilo" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o como alternativa, configuraciones "Z" y "E", como se aprecia por los expertos en la técnica. Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" incluye tanto alquenilo lineal como ramificado, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, alquenilo C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquenilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), de 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), de 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), o de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo 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 puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "alquinilo" también incluye tanto alquinilo lineal como ramificado, a menos que se indique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), de 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), de 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), o de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH). Por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico, que puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En una realización, los grupos cicloalquilo pueden ser grupos cíclicos saturados, y/o puenteados, y/o no puenteados, y/o condensados. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene 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 7 (C<sub>3-7</sub>) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo y adamantilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o un grupo aromático multicíclico monovalente que contienen al menos un anillo de carbono aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>), o de 6 a 10 (C<sub>6-10</sub>) átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales pueden estar saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "aralquilo" o "aril-alquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas realizaciones, los restos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o un grupo aromático multicíclico que contienen al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N en el anillo. Los grupos heteroarilo se unen 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 uno a cuatro átomos de N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea 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 en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, 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 bicíclico incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopiridinilo y tienopiridilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, bencindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo puede estar también opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema anular no aromático monovalente monocíclico y/o un sistema anular multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en el que uno o más de los átomos no aromáticos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N; y los átomos en el anillo 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 en el anillo. 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 puede incluir un sistema anular condensado o puenteado, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden estar parcial o completamente saturados, o ser aromáticos. El heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranoilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo,  $\beta$ -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranoilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo y 1,3,5-tritianilo. En ciertas realizaciones, el heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

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

La expresión "opcionalmente sustituido" pretende indicar que un grupo, tal como un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por ejemplo, (a) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q; y (b) 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)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en las que cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q; o (iii) R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q. Como se usa en el presente documento, todos los grupos que pueden estar sustituidos están "opcionalmente sustituidos", a menos que se indique otra cosa.

En una realización, cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) ciano, halo y nitro; y (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo y heterociclilo; 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)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; en las que cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

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

En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para representar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro o centros quirales. (+) y (-) se usan para representar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada se gira por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido antihorario. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la derecha o en el sentido horario. Sin embargo, el signo de la rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

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

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

10 El término "CCR3" se refiere al receptor 3 de quimioquinas CC o una variante del mismo, que es capaz de mediar una respuesta celular a una diversidad de quimioquinas, que incluyen, pero no se limitan a, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). Las variantes de CCR3 incluyen proteínas básicamente homologadas a un CCR3 nativo, es decir, proteínas que tienen una o más supresiones, inserciones o sustituciones de aminoácidos de origen natural o no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de CCR3), en comparación con la secuencia de aminoácidos de un CCR3 nativo. La secuencia de aminoácidos de una variante de CCR3 es idéntica en al menos aproximadamente un 80 %, idéntica en al menos aproximadamente un 90 %, o idéntica en al menos aproximadamente un 95 % con un CCR3 nativo.

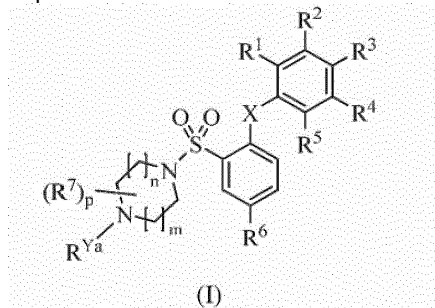
20 La expresión "antagonista de CCR3" se refiere a un compuesto que, por ejemplo, bloquea, disminuye, previene, inhibe, o regula de forma negativa, parcial o totalmente, la actividad de CCR3. La expresión "antagonista de CCR3" también se refiere a un compuesto que se une, retrasa la activación, inactiva,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

25 Las expresiones "trastorno o enfermedad mediados por CCR3" y "una afección, trastorno o enfermedad mediados por CCR3" se refieren a una afección, trastorno, o enfermedad caracterizados por una actividad de CCR3 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a lo normal. La actividad funcional de CCR3 inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de CCR3 en células que normalmente no expresan CCR3, aumento de la expresión de CCR3 o grado de activación intracelular, que conduce, por ejemplo, a trastornos o enfermedades inflamatorios y relacionados con el sistema inmunológico; o disminución de la expresión de CCR3. Una afección, trastorno o enfermedad mediados por CCR3 pueden estar total o parcialmente mediados por una actividad de CCR3 inapropiada. En particular, una afección, trastorno o enfermedad mediados por CCR3 es uno en el que la modulación del receptor de CCR3 da como resultado un cierto efecto en la afección o trastorno subyacente, por ejemplo, un antagonista o agonista de CCR3 da como resultado una cierta mejora en al menos algunos pacientes que se están tratando.

#### Compuestos

40 En el presente documento se proporcionan arilsulfonamidas que son útiles para modular la actividad de CCR3. En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones para el tratamiento de un trastorno, enfermedad, o afección mediados por CCR3.

45 En una realización, se proporciona en el presente documento una arilsulfonamida de Fórmula I:



50 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 los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que:

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que 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>, y los tres restantes son hidrógeno; R<sup>6</sup> es ciano o nitro;

R<sup>7</sup> es (a) 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>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo; 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>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -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(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)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)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>;

X es O o S;

R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; con la condición de que R<sup>Ya</sup> no sea -C(O)H;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

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

en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado entre (a) 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>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro

sustituyentes Q; 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(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en la que cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es

independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (iii) R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

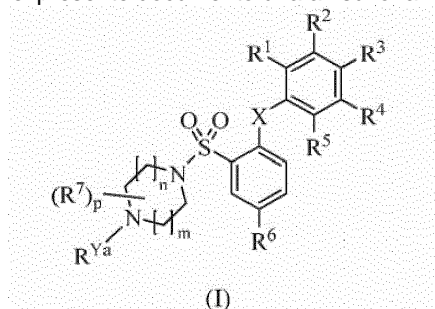
en la que cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) ciano, halo y nitro; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo y heterociclilo; y

(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(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; en la que cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.

En ciertas realizaciones, en la Fórmula I, R<sup>Ya</sup> no es -C(O)H.

En ciertas realizaciones, en la Fórmula I, R<sup>Ya</sup> no es -C(O)H. En ciertas realizaciones, en la Fórmula I, el compuesto es 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-carbaldehído.

En otra realización, se proporciona en el presente documento 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 los mismos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que:

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que 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>, y los tres restantes son hidrógeno;

R<sup>6</sup> es ciano o nitro;

R<sup>7</sup> es (a) 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>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo; 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>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -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(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)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)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>;



$\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$ ,  $\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ , o  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ;

X es O o S;

$\text{R}^{Ya}$  es  $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$  con la condición de que  $\text{R}^{Ya}$  no sea  $-\text{C(O)}\text{H}$ ;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

cada  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^{1c}$  y  $\text{R}^{1d}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo o heterociclilo; o cada par de  $\text{R}^{1b}$  y  $\text{R}^{1c}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman independientemente heteroarilo o heterociclilo;

en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado entre (a) ciano, halo y nitro; (b) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , aralquilo  $\text{C}_{7-15}$ , heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q; y (c)  $-\text{C(O)}\text{R}^a$ ,  $-\text{C(O)}\text{C}^a$ ,  $-\text{C(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^a$ ,  $-\text{OC(O)}\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{OS(O)}\text{R}^a$ ,  $-\text{OS(O)}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{OS(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{OR}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^a\text{S(O)}\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{S(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S(O)}\text{R}^a$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{S(O)}\text{NR}^b\text{R}^c$  y  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ , en las que cada  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , aralquilo  $\text{C}_{7-15}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (iii)  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

en la que cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) ciano, halo y nitro, (b) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , aralquilo  $\text{C}_{7-15}$ , heteroarilo y heterociclilo; y (c)  $-\text{C(O)}\text{R}^e$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^e$ ,  $-\text{C(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{OR}^e$ ,  $-\text{OC(O)}\text{R}^e$ ,  $-\text{OC(O)}\text{OR}^e$ ,  $-\text{OC(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{OS(O)}\text{R}^e$ ,  $-\text{OS(O)}_2\text{R}^e$ ,  $-\text{OS(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^e\text{C(O)}\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^e\text{O(O)}\text{OR}^h$ ,  $-\text{NR}^e\text{O}\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^e\text{S(O)}\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^e\text{S(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ,  $-\text{SR}^e$ ,  $-\text{S(O)}\text{R}^e$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$ ,  $-\text{S(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$  y  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ , en la que cada  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^g$  y  $\text{R}^h$  es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , aralquilo  $\text{C}_{7-15}$ , heteroarilo o heterociclilo; o (iii)  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.

En una realización,  $\text{R}^{Ya}$  no es  $-\text{C(O)}\text{H}$ .

En una realización, en la Fórmula I,

cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  es independientemente hidrógeno, halo o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

$\text{R}^6$  es ciano o nitro;

$\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

$\text{R}^{Ya}$  es  $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$ , en la que cada  $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{1c}$  es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre ciano, halo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-\text{C(O)}\text{R}^a$ ,  $-\text{C(O)}\text{OR}^a$  y  $-\text{SR}^a$ , donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; (c) alquenilo  $\text{C}_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con arilo  $\text{C}_{6-14}$ ; (d) cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; (e) arilo  $\text{C}_{6-14}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{C(O)}\text{R}^a$ , y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; o (g) heterociclilo; y  $\text{R}^{1b}$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

En otra realización, en la Fórmula I,

cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  es independientemente hidrógeno, halo o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

$\text{R}^6$  es ciano o nitro;

$\text{R}^7$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

$\text{R}^{Ya}$  es  $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$ ;

en la que cada  $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{1c}$  es independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , arilo  $\text{C}_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$  y  $-\text{C(O)}\text{R}^a$ , donde  $\text{R}^a$  es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo,

arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>1b</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 En otra realización más, en la Fórmula I,  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es ciano o nitro;  
 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 X es O o S;  
 m es 1;  
 10 n es 1;  
 p es y;  
 R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>;  
 en la que cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los  
 15 cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo; y R<sup>1b</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En otra realización más, en la Fórmula I,  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es ciano o nitro;  
 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 X es O o S;  
 m es 1;  
 25 n es 1;  
 p es 0; y  
 R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, metoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-  
 30 dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 opcionalmente sustituido con fenilo; (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; (e) arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos  
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo,  
 metoxi y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo; y R<sup>1b</sup> es hidrógeno  
 o alquilo C<sub>1-6</sub>.

35 En otra realización más, en la Fórmula I,  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, cloro o metilo;  
 R<sup>6</sup> es ciano o nitro;  
 X es O o S;  
 m es 1;  
 40 n es 1;  
 p es 0; y  
 R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo (por  
 ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-  
 45 pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo), cada  
 uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, metoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-  
 dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (e) etenilo o alilo, cada  
 uno opcionalmente sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido  
 con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo,  
 50 trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo,  
 benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno  
 o dos metilo; o (g) morfolinilo; y R<sup>1b</sup> es hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización más, en la Fórmula I,  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, cloro o metilo;  
 55 R<sup>6</sup> es ciano o nitro;  
 X es O o S;  
 m es 1;  
 n es 1;  
 p es 0; y  
 60 R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-  
 propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-  
 pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo), cloroetilo,  
 cloropropilo, clorobutilo, etoxicarboniletilo, metiltiopropilo, cianometilo, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-  
 65 heptilmetilo, bencilo, clorobencilo, furanilmetilo, morfoliniletilo, propioniletilo, etenilo, alilo, feniletlenilo, ciclobutilo,  
 ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo), fluorofenilo (por  
 ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), cianofenilo (por ejemplo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo o 4-

cianofenilo), nitrofenilo (por ejemplo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo o 4-nitrofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo), etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o 4-etilfenilo), metoxifenilo (por ejemplo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 4-metoxifenilo), acetilfenilo (por ejemplo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo o 4-acetilfenilo), diclorofenilo (por ejemplo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 3,5-diclorofenilo), furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo o furan-3-ilo), tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo o tien-3-ilo), metiltienilo, isoxazolilo, dimetilpirazolilo, metil-1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirazilo (por ejemplo, 2-pirazilo o 3-pirazilo), benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo o morfolinilo; y cada R<sup>1b</sup> es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización más, en la Fórmula I,

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

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

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

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

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> es ciano;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 4-clorobutilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metiltiopropilo, 1-cianometilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, 3-clorobencilo, furan-2-ilmtilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-propioniletilo, etenilo, alilo, 2-feniletlenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-acetilfenilo, 3,4-diclorofenilo, furan-2-ilo, tien-2-ilo, 3-metil-tien-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,5-dimetilpirazol-3-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 2-pirazilo, benzofuran-2-ilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-ilo, benzotien-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, o morfolin-4-ilo; y cada R<sup>1b</sup> es independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización, en la Fórmula I,

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

R<sup>6</sup> es ciano o nitro;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada una de R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-6</sub>; o arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C<sub>1-6</sub>, donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo; y R<sup>1b</sup> es hidrógeno.

En otra realización, en la Fórmula I,

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

R<sup>6</sup> es ciano o nitro;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con dos grupos metilo; o arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo o etilo; y R<sup>1b</sup> es hidrógeno.

En otra realización más, en la Fórmula I,

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

R<sup>6</sup> es ciano o nitro;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>; en la que cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1c</sup> es independientemente metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo, (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo), ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, dimetilbiciclo[2.2.1]heptilo (por ejemplo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo), fenilo, fluorofenilo (por ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), clorofenilo, (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo), o etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o 4-etilfenilo); y  $R^{1b}$  es hidrógeno.

En otra realización más, en la Fórmula I,

$R^1$  es hidrógeno;

$R^2$  es cloro o metilo;

$R^3$  es hidrógeno;

$R^4$  es cloro o metilo;

$R^5$  es hidrógeno;

$R^6$  es ciano;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

$R^{Ya}$  es  $-C(O)R^{1a}$ ; en la que cada uno de  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  es independientemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-etilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-metilfenilo; y  $R^{1b}$  es hidrógeno.

Los grupos,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{Ya}$ , X, m, n y p en la Fórmula I se definen adicionalmente en las realizaciones descritas en el presente documento. Todas las combinaciones de las realizaciones proporcionadas en el presente documento para dichos grupos están dentro del alcance de esta divulgación.

En ciertas realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno o halo. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^1$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En cierta realización,  $R^1$  es metilo.

En ciertas realizaciones,  $R^2$  es hidrógeno o halo. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En cierta realización,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^2$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En cierta realización,  $R^2$  es metilo.

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno o halo. En cierta realización,  $R^3$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^3$  es metilo.

En ciertas realizaciones,  $R^4$  es hidrógeno o halo. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *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.

En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno o halo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas realizaciones,  $R^5$  es metilo.

En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. 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 opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento, y los tres restantes son hidrógeno. En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cloro o metilo. En ciertas realizaciones, dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cloro o metilo, y los tres restantes son hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^4$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^4$  son cloro o metilo. En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^4$  son metilo. En ciertas realizaciones,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^1$  y  $R^4$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^1$  y  $R^4$  son cloro o metilo. En ciertas realizaciones,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^1$  y  $R^4$  son cloro. En ciertas realizaciones,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^1$  y  $R^4$  son metilo.

En ciertas realizaciones,  $R^6$  es ciano o nitro. En ciertas realizaciones,  $R^6$  es ciano. En ciertas realizaciones,  $R^6$  es nitro.

En ciertas realizaciones,  $R^7$  es halo, ciano, nitro, oxo o guanidina. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es halo. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es flúor o cloro. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es ciano. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es nitro. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es oxi. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En cierta realización,  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo). En cierta realización,  $R^7$  es metilo. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alcoxi  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alcoxi  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alquilitio  $C_{2-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alquilitio  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En cierta realización,  $R^7$  es  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)OR^{1a}$ ,  $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OS(O)R^{1a}$ ,  $-OS(O)_2R^{1a}$ ,  $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ,  $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$  o  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; en las que cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, X es O. En ciertas realizaciones, X es S.

En cierta realización,  $R^{Ya}$  es  $-C(O)R^{1a}$ , en la que  $R^{1a}$  es como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{Ya}$  no es  $-C(O)H$ .

En ciertas realizaciones, m es 1.

En ciertas realizaciones, n es 1.

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

En ciertas realizaciones, p es 0.

En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre ciano, halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$  y  $-SR^a$ , donde cada uno del cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  y  $-C(O)R^a$ , donde  $R^a$  es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilmorfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, metoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1a}$  es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-



etilfenilo o 4-etilfenilo). En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-etilfenilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es fenilo, clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo), fluorofenilo (por ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), cianofenilo (por ejemplo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo o 4-cianofenilo), nitrofenilo (por ejemplo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo o 4-nitrofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo), etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o 4-etilfenilo), metoxifenilo (por ejemplo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 4-metoxifenilo), acetilfenilo (por ejemplo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo o 4-acetilfenilo), diclorofenilo (por ejemplo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 3,5-diclorofenilo). En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-acetilfenilo o 3,4-diclorofenilo.

En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo o furan-3-ilo), tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo o tien-3-ilo), metil-tienilo, isoxazolilo, dimetilpirazolilo, metil-1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirazilo (por ejemplo, 2-pirazilo o 3-pirazilo), benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es furan-2-ilo, tien-2-ilo, 3-metil-tien-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,5-dimetilpirazol-3-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 2-pirazilo, benzofuran-2-ilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-ilo, benzotien-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heterociclilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es morfolinilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es morfolin-4-ilo.

En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es alquino C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1b</sup> es heterociclilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre ciano, halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup> y -SR<sup>a</sup>, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente

5 sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *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>1c</sup> es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), o pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo), cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo o *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo o 2,2-dimetilpropilo), cloroetilo, cloropropilo, clorobutilo, etoxicarboniletilo, metiltiopropilo, cianometilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, clorobencilo, furanilemetilo, morfoliniletilo o propioniletilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 4-clorobutilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-metiltiopropilo, 1-cianometilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, 3-clorobencilo, furan-2-ilmetilo, 2-morfolin-4-iletilo o 2-propioniletilo.

20 En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alqueno C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con arilo C<sub>6-14</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido con arilo C<sub>6-14</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es etenilo, alilo o feniletlenilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es etenilo, alilo o 2-feniletlenilo.

35 En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es alquino C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con dos grupos metilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo (por ejemplo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo). En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo.

50 En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo C<sub>1-6</sub>, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas realizaciones, R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-</sub>



14, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo o etilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es fenilo, fluorofenilo (por ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo), o etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o 4-etilfenilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-etilfenilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es fenilo, clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo o 4-clorofenilo), fluorofenilo (por ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo), cianofenilo (por ejemplo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo o 4-cianofenilo), nitrofenilo (por ejemplo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo o 4-nitrofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo), etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o 4-etilfenilo), metoxifenilo (por ejemplo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 4-metoxifenilo), acetilfenilo (por ejemplo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo o 4-acetilfenilo), diclorofenilo (por ejemplo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 3,5-diclorofenilo). En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-acetilfenilo o 3,4-diclorofenilo.

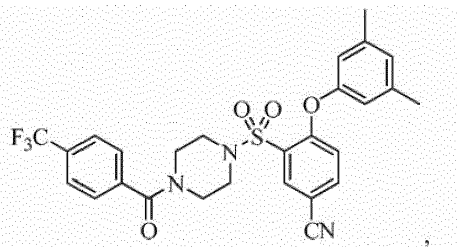
En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  y  $-C(O)R^a$ , donde  $R^a$  es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo o furan-3-ilo), tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo o tien-3-ilo), metil-tienilo, isoxazolilo, dimetilpirazolilo, metil-1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), pirazilo (por ejemplo, 2-pirazilo o 3-pirazilo), benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es furan-2-ilo, tien-2-ilo, 3-metil-tien-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,5-dimetilpirazol-3-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 2-pirazilo, benzofuran-2-ilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-ilo, benzotien-2-ilo, o benzotiazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heterociclilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  y  $-C(O)R^a$ , donde  $R^a$  es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es morfolinilo. En ciertas realizaciones,  $R^{1c}$  es morfolin-4-ilo.

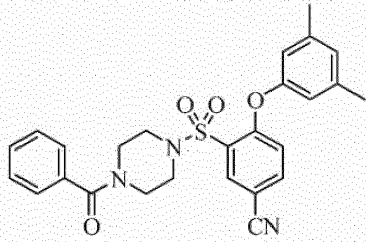
En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman independientemente heteroarilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman independientemente heterociclilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es alqueno  $C_{2-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es alquino  $C_{2-6}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es arilo  $C_{6-14}$ , opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es heteroarilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones,  $R^{1d}$  es heterociclilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

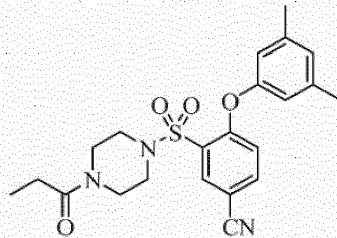
En una realización, se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



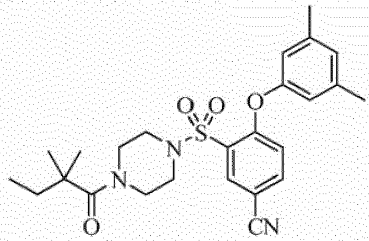
54



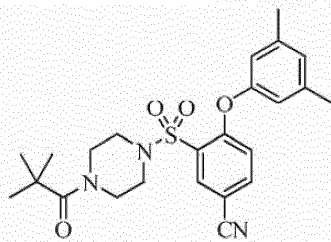
55



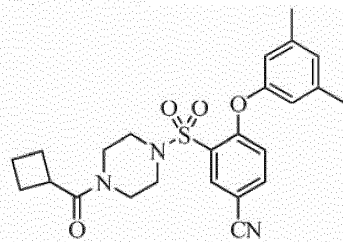
57



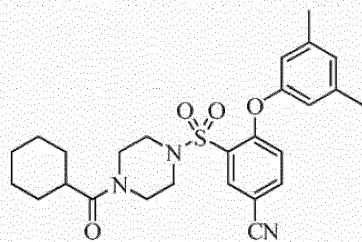
59



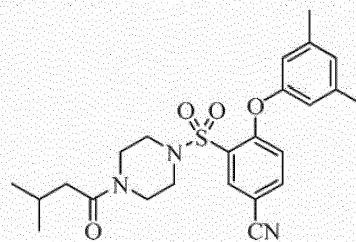
63



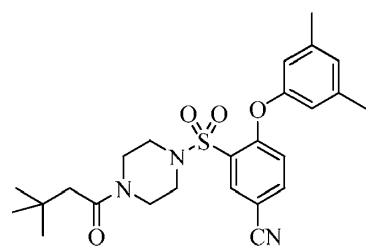
64



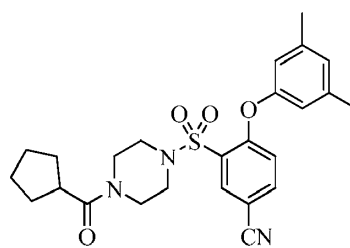
65



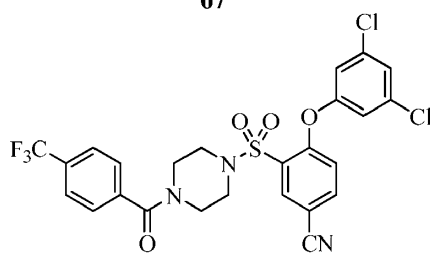
66



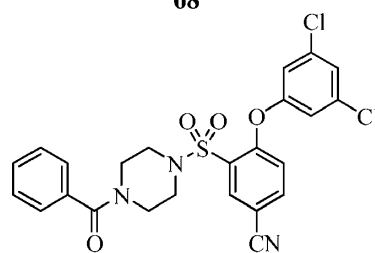
67



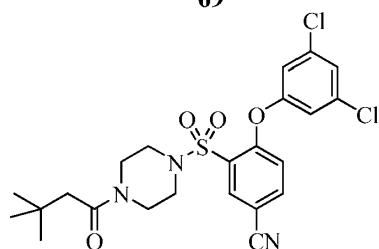
68



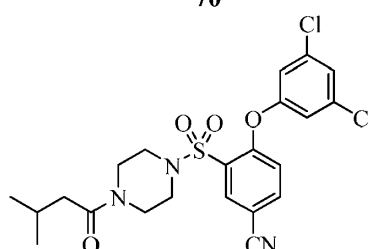
69



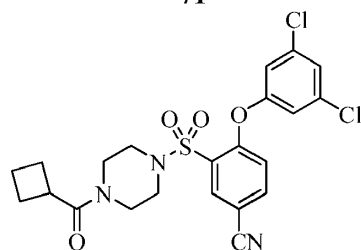
70



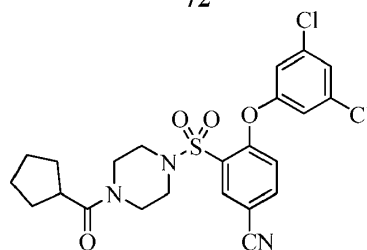
71



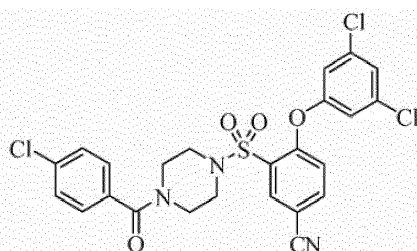
72



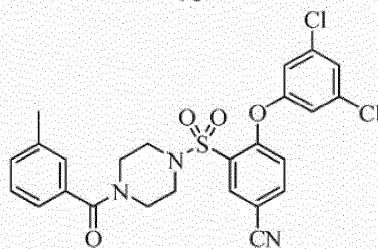
73



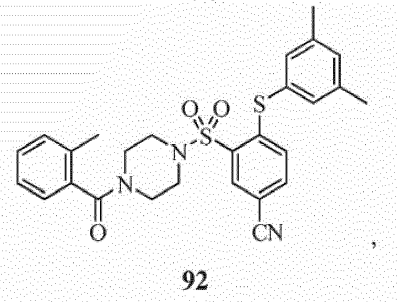
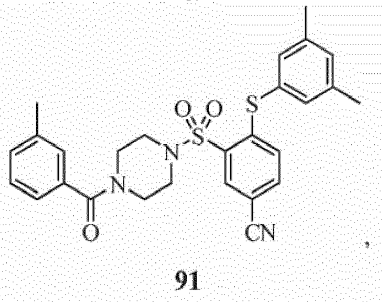
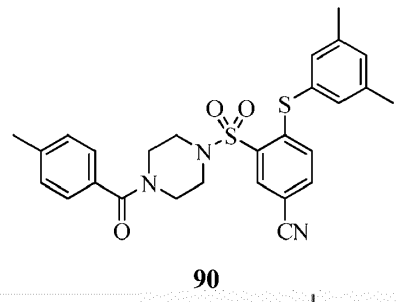
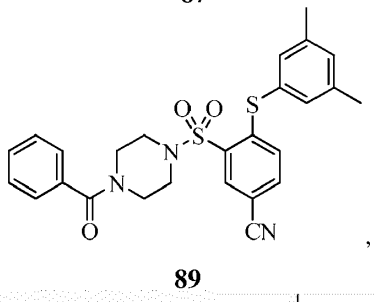
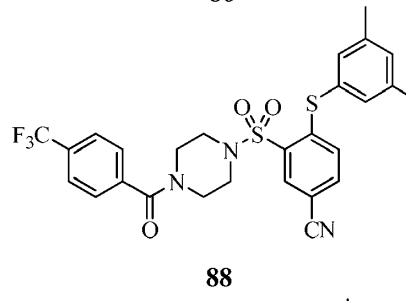
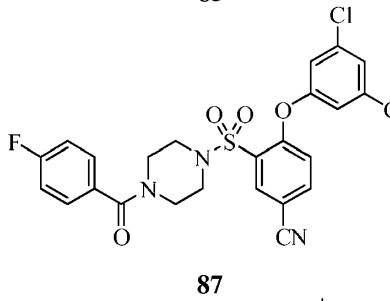
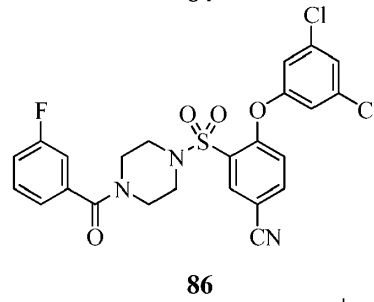
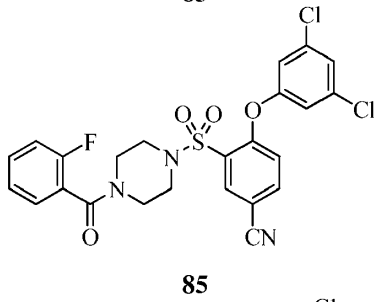
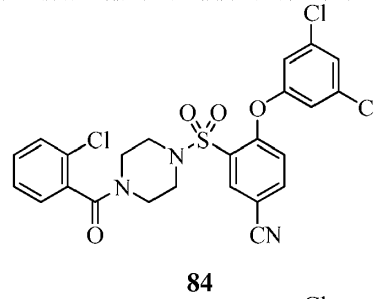
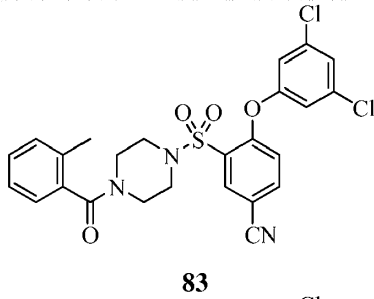
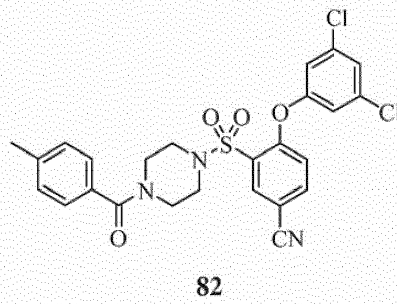
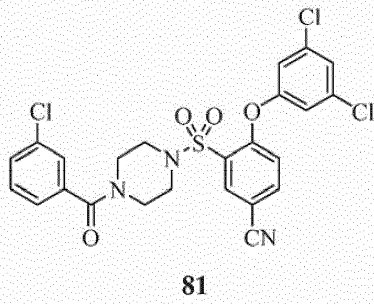
74

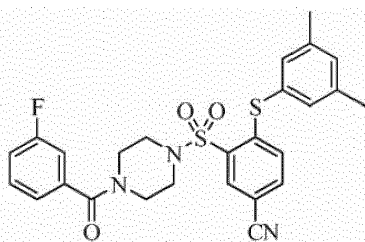


78

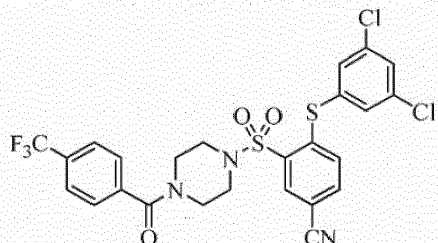


79

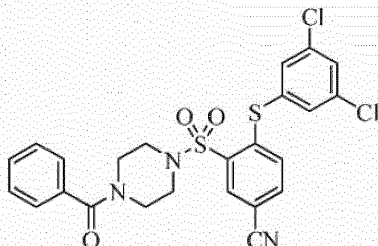




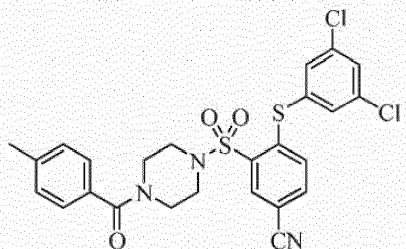
93



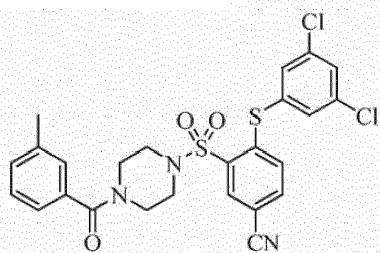
98



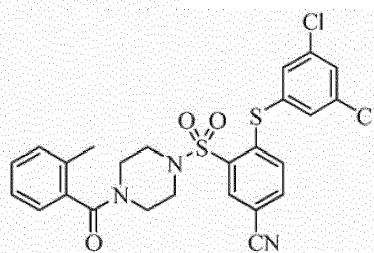
99



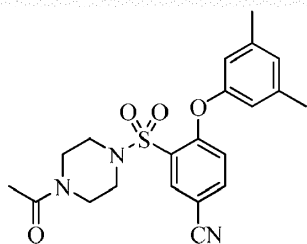
104



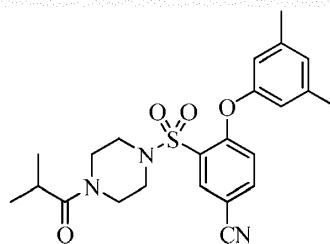
105



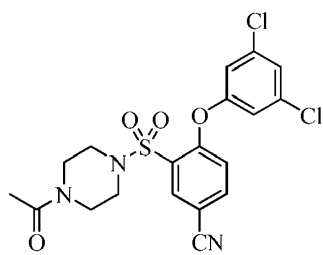
106



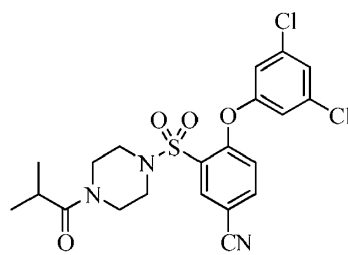
107



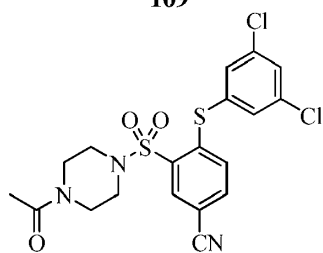
108



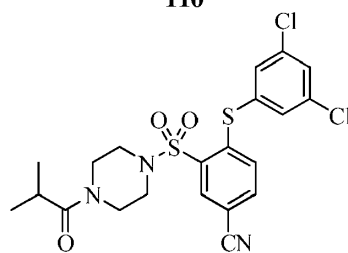
109



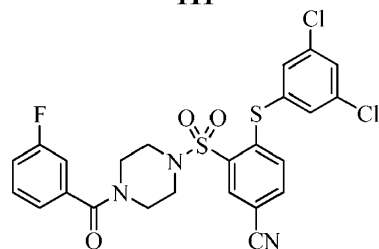
110



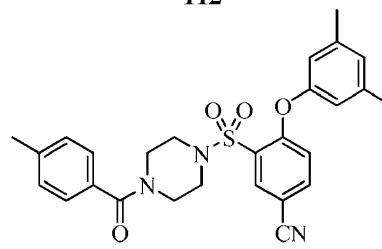
111



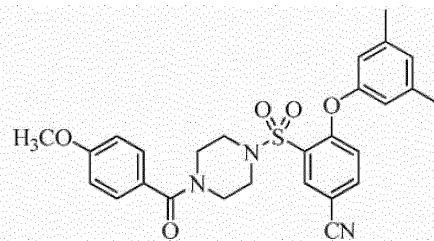
112



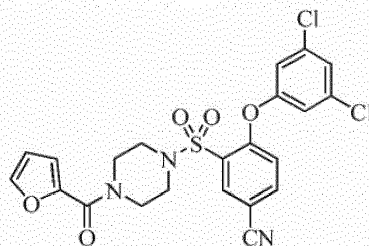
113



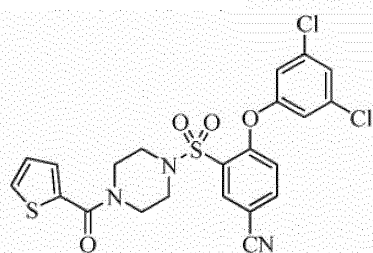
114



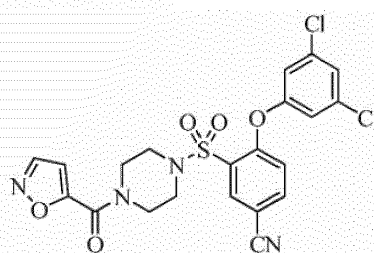
117



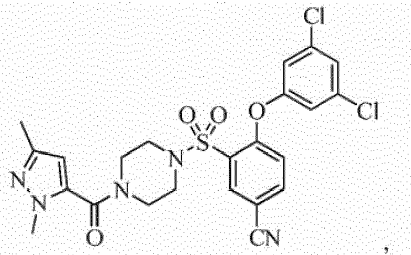
122



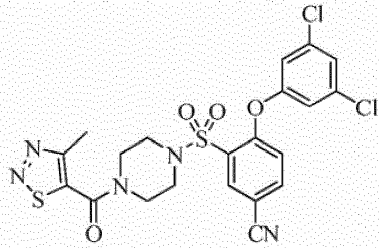
123



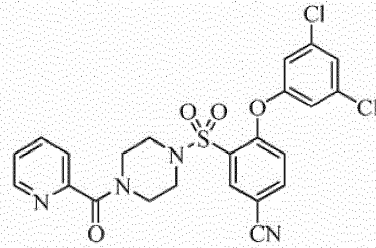
124



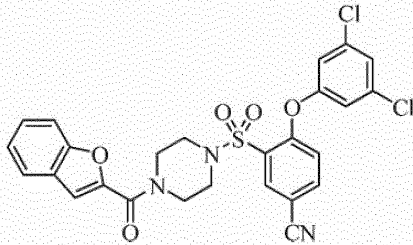
126



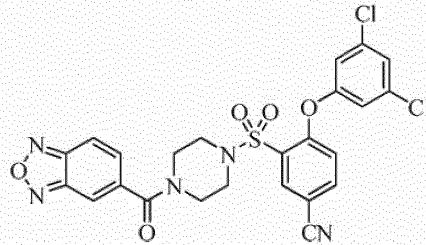
127



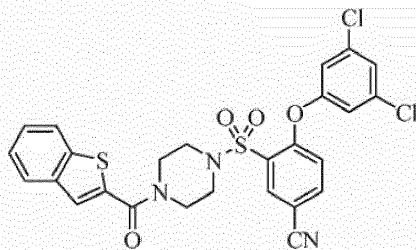
128



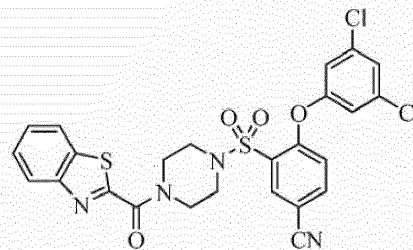
129



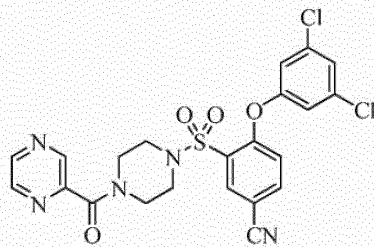
130



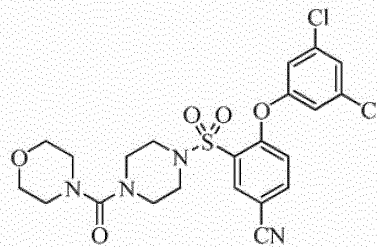
131



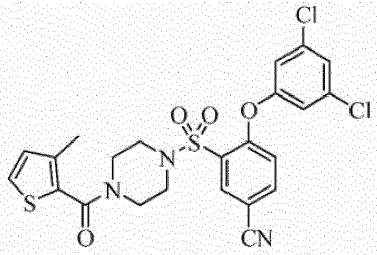
132



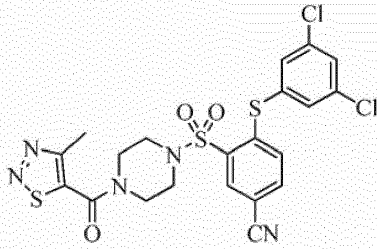
133



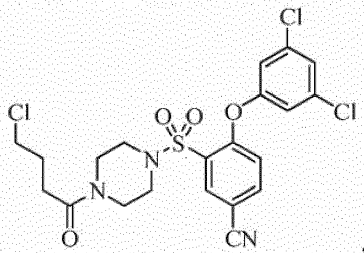
134



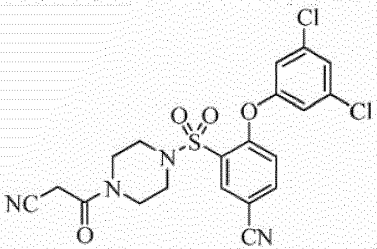
138



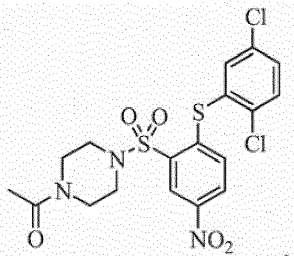
139



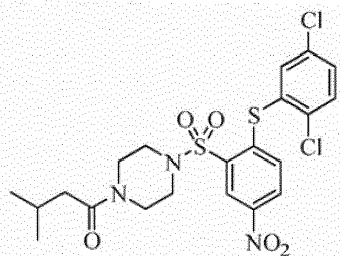
141



148

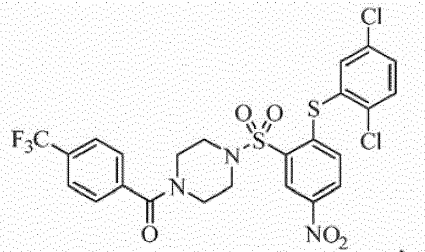


151

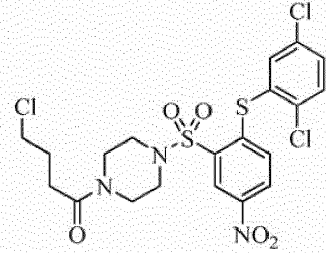


152

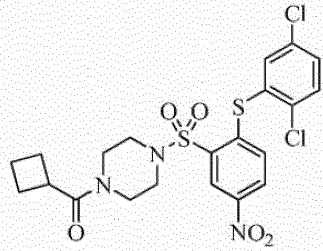




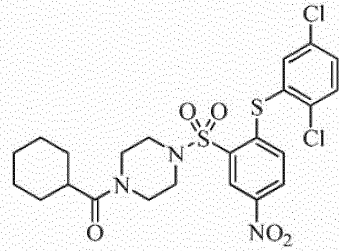
153



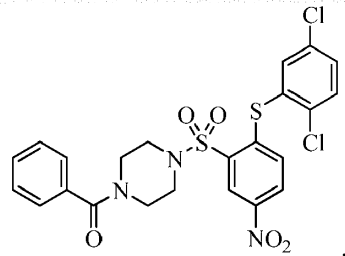
160



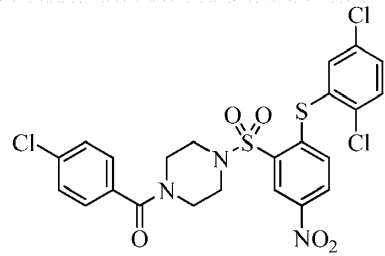
161



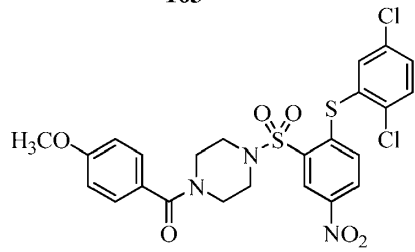
162



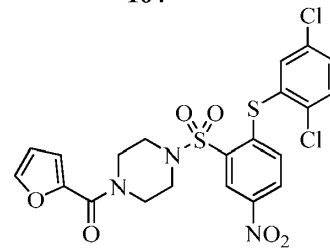
163



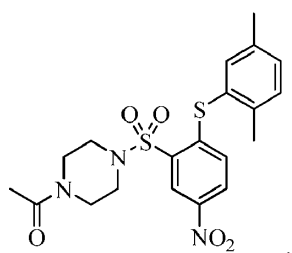
164



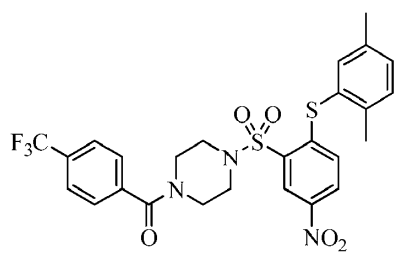
165



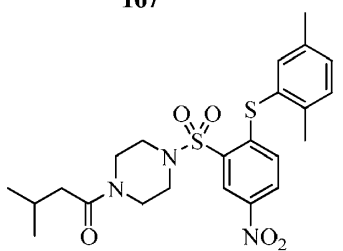
166



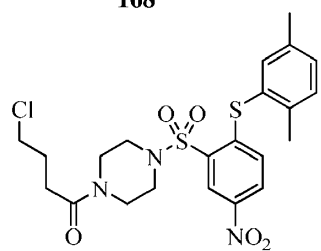
167



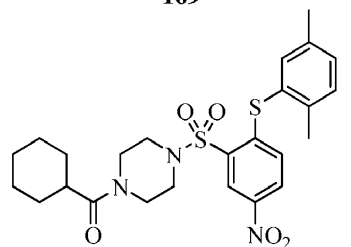
168



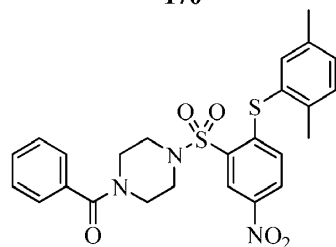
169



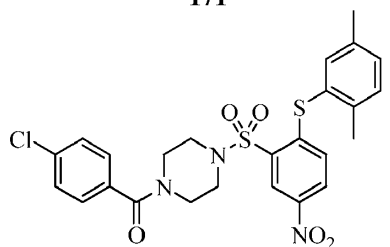
170



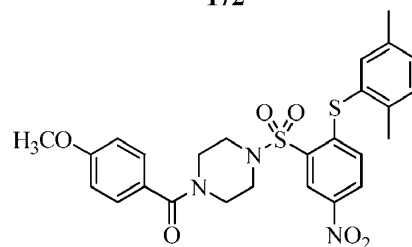
171



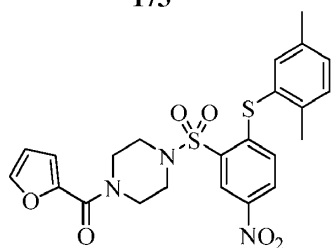
172



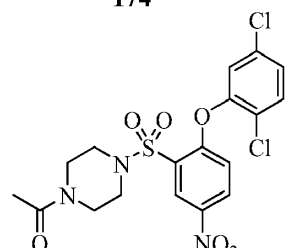
173



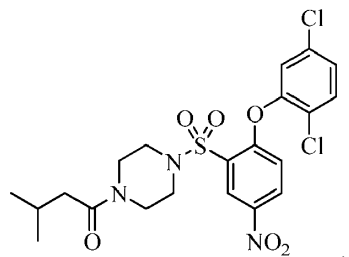
174



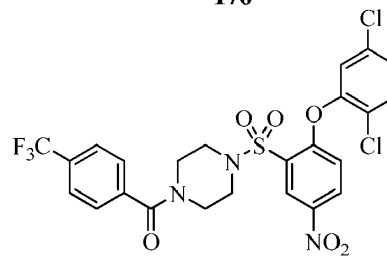
175



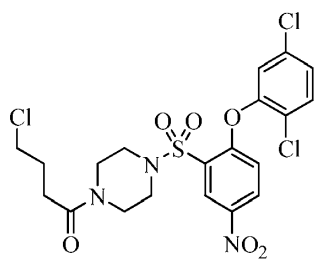
176



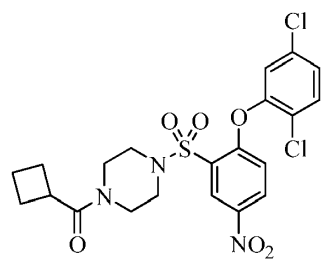
177



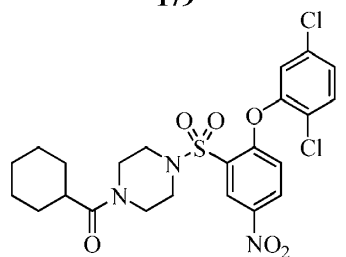
178



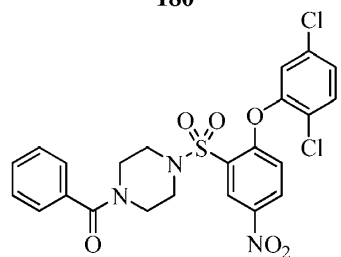
179



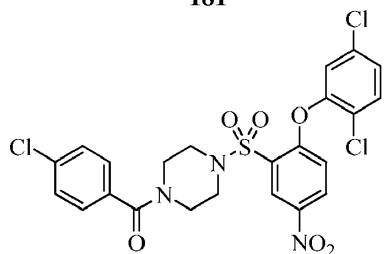
180



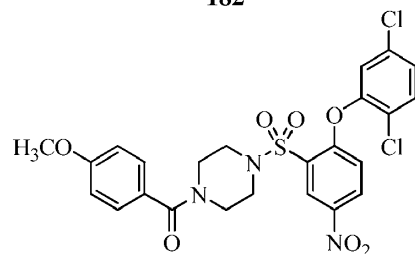
181



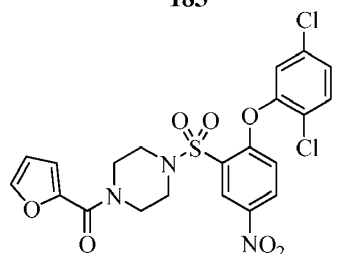
182



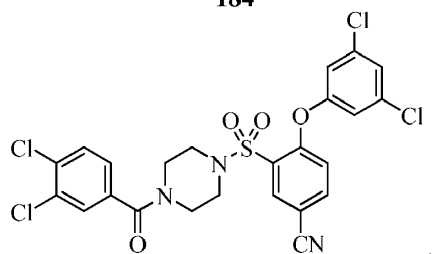
183



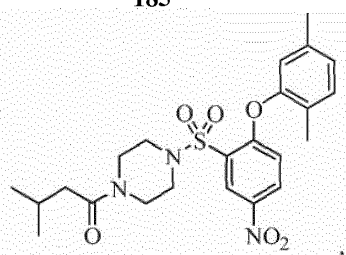
184



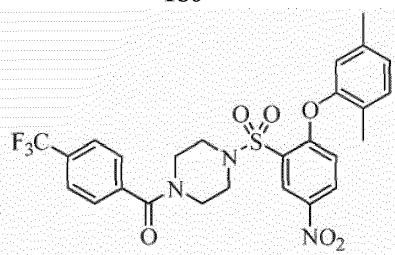
185



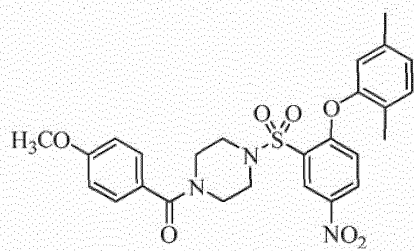
186



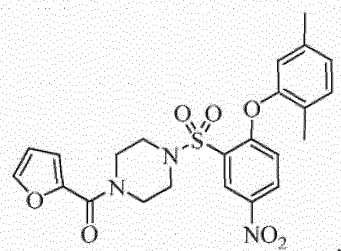
187



188



189



190

y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, tautómeros, y mezclas de dos o más tautómeros de los mismos; y sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pretenden incluir todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene un grupo alquínico o alquénico, el compuesto puede existir en forma de uno o una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto puede existir en forma de un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Puede tomar la forma de tautomería de protón en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o la denominada tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, tal como un enantiómero individual, o un diastereómero individual, o ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereómeros. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para 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 incluyen la síntesis de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica de materiales de partida quirales, o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas, o derivatización en aductos diastereoméricos seguido de separación.

Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (Véase, Berge y col., *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).

Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1*S*)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

En una realización, el compuesto proporcionado en el presente documento es una sal clorhidrato.

Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, hidróxido de cinc o hidróxido sódico; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, henetamina, benzatrina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina. *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

El compuesto proporcionado en el presente documento puede estar también, pero no se reivindica, en forma de un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula I y puede convertirse fácilmente en el precursor *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el precursor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que el precursor no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas por encima del precursor. Un profármaco puede convertirse en el fármaco precursor mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase, Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich y col. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., ALPHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., ALPHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang y col., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti y col., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen y col., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault y col., *Pract. Med. Chemi.* 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in

Pharmaceutical Systems", Amidon y col., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant y col., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Client. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher y col., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar y col., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman y col., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar y col., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella y col., Drugs 1985, 29, 455-73; Tan y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; y Waller y col., Br. J. Clin. Pharmacol. 1989, 28, 497-507.

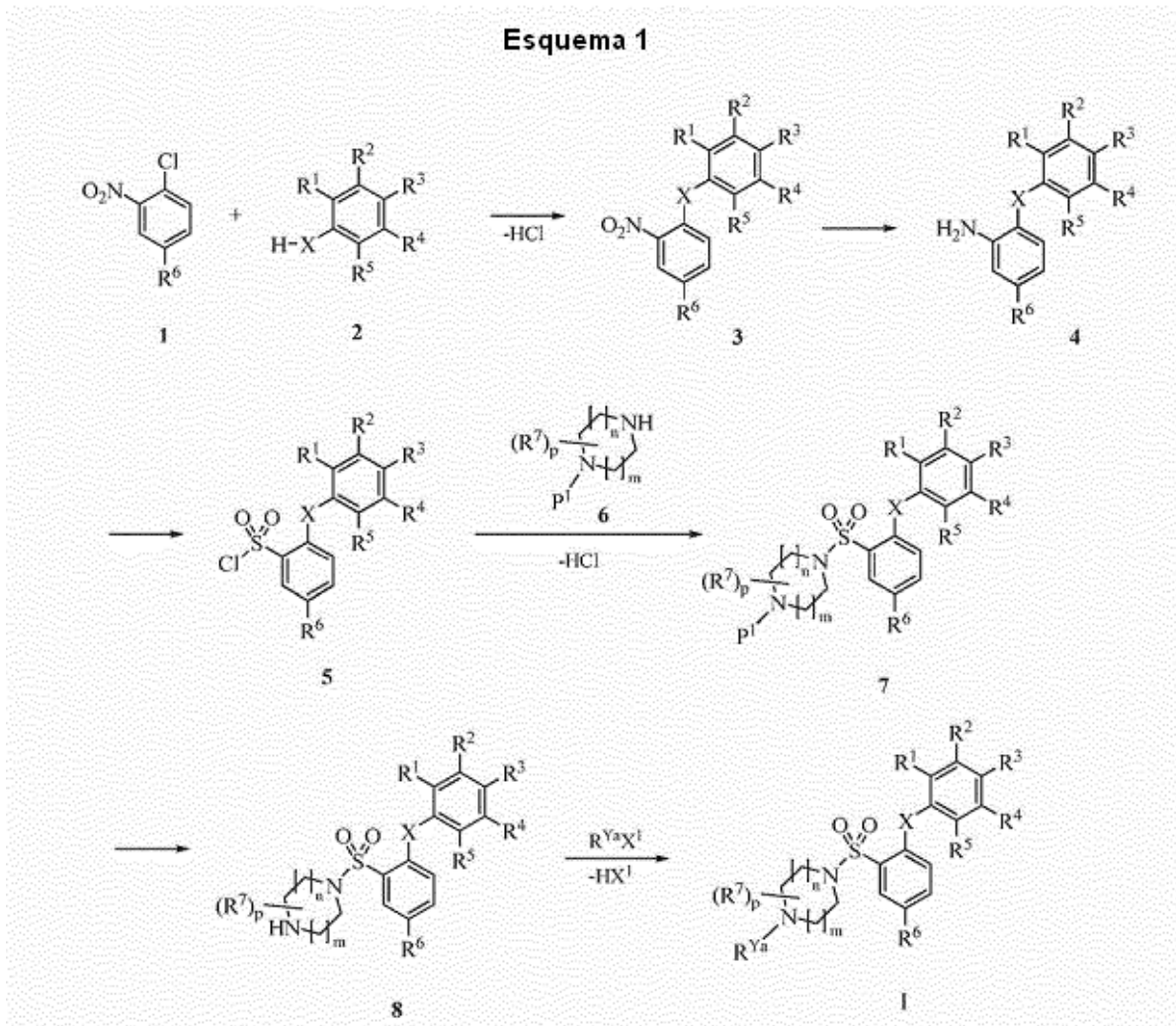
#### *Métodos de Síntesis*

- 15 El compuesto proporcionado en el presente documento puede prepararse, aislarse u obtenerse mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica. Para un ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede prepararse como se muestra en el Esquema 1, donde P<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo protector amino, por ejemplo, Boc, Cbz o Fmoc; y X<sup>1</sup> es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, imidazol o un carboxilato.
- 20 El compuesto **1** reacciona con el compuesto **2** mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila para formar el compuesto **3** con liberación de clorhidrato. El grupo nitro del compuesto **3** se redujo para dar un grupo amino con un agente reductor, por ejemplo, hidrosulfito sódico o cloruro de estaño (II), para formar la analina **4**, que se convierte posteriormente en cloruro de sulfonilo **5** mediante la reacción de Sandmeyer. Después, el compuesto **5** se acopla con la amina **6**, en el que el grupo protector amino P<sup>1</sup> es opcional en algunas realizaciones. La retirada del grupo protector P<sup>1</sup> conduce al compuesto **7**, que se hace reaccionar con R<sup>Y</sup>X<sup>1</sup> para formar un compuesto de Fórmula I.

#### *Composiciones Farmacéuticas*

- 30 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; en combinación con un vehículo, medio de soporte, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla del mismo.

- 40 El compuesto que se proporcionan el presente documento se puede administrar solo, o en combinación con uno u otros compuestos más que se proporcionan en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que se proporciona en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, que incluyen formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, periódica, controlada, acelerada, rápida, dirigida, programada, y de retención gástrica. Estas formas de dosificación se puede preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la materia (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, mencionado anteriormente; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2<sup>a</sup> Edición, Rathbone *et al.*, Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).



5 En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración oral, que comprenden un compuesto que se proporciona en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, que incluyen un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato, o hidratos farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración parenteral, que comprenden un compuesto que se proporciona en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, que incluyen un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 Además en otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración tópica, que comprenden un compuesto que se proporciona en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, que incluyen un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden proporcionar en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente separada para la administración a un ser humano y un sujeto animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un principio por principios activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos de excipientes farmacéuticos necesarios. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, jeringa, y comprimidos y cápsulas envasados individualmente. Una forma de dosificación unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple

es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un solo envase para su administración en forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, frasco de comprimidos o cápsulas, o frasco de mililitros o litros.

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

#### A. Administración Oral

- 15 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración oral se pueden proporcionar en formas de dosificación sólida, semisólida o líquida para administración oral. Como se usa en el presente documento, la administración oral también incluye administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuada se incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, comprimidos bucodispersables, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, tiras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, obleas, gránulos, goma de mascar medicinal, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, brumas orales, disoluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, cápsulas dispersables, elixires y jarabes. además del principio o  
20 principio activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorante, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión y de dispersión, conservantes, disolventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos, y fuentes de dióxido de carbono.

- Aglutinantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a  
30 almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetil celulosa, metil celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas tales como etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. La cantidad de un  
40 aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento varía dependiendo del tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos habituales en la materia. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente un 50 % aproximadamente un 99 % en eso en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento.

- 45 Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en una cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos formados por compresión que permiten la disgregación en la boca por masticación. Tales comprimidos formados por compresión se pueden usar como comprimidos masticables. La  
50 cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento varía dependiendo del tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos habituales en la materia.

- Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a agar; bentonita; celulosas, tales como metil celulosa y carboximetil celulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crosppovidona; almidones reticulados; carbonato cálcico; celulosa microcristalina, tal como glicolato sódico de almidón, poliacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alginatos; y mezclas de los mismos. La cantidad de un  
60 disgregante en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos habituales en la materia. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos habituales en la materia. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden contener de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 % o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 5 % en peso de un disgregante.

65

- Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina, sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato sódico; talco; aceite vegetal hidrogenado, que incluye aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de estilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden contener de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso de un lubricante.
- Los agentes de deslizamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y talco exento de asbestos. Los agentes colorantes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los colorantes de FD&C certificados y aprobados, solubles en agua y colorantes de FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas colorantes, y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua en un óxido de un metal pesado hidratado, que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes saborizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulgentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico (TWEEN® 20), monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, pero no se limitan a, carboximetil celulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábiga, carboximetil celulosa sódica, hidroxipropil metil celulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y éter de laurilo y polioxietileno. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos adecuados usados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato sódico y carbonato sódico.

Se debería entender que muchos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración oral se pueden proporcionar en forma de comprimidos formados por compresión, triturados de comprimidos, pastillas para chupar masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos formados por compresión múltiples, o comprimidos con revestimiento entérico, comprimidos revestidos con azúcar, o comprimidos revestidos con película. Los comprimidos con revestimiento entérico son comprimidos formados por compresión revestidos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o se disgregan en el intestino, protegiendo de este modo los principios activos del entorno ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniada, y acetato ftalato de celulosa. Los comprimidos revestidos con azúcar son comprimidos formados por compresión rodeados de un revestimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para enmascarar sabores u olores inaceptables y para proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos revestidos con película son comprimidos formados por compresión que están revestidos con una capa o película fina de un material soluble en agua. Los revestimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polietilenglicol 4000, y acetato ftalato de celulosa. El revestimiento de película imparte las mismas características generales que el revestimiento de azúcar. Los comprimidos formados por compresión múltiples son comprimidos formados por compresión formados por más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas, y comprimidos revestidos y prensados y revestidos y secos.

- Las formas de dosificación de comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en forma de polvo, cristalino o granular, solas o en combinación con uno o más vehículos o excipientes que se describen en el presente documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas para chupar masticables.

- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración oral se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que se pueden preparar con gelatina, metil celulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga seca (DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando de este modo completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los que se describen en el presente documento, que incluyen metil y propil-parabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas,



semisólidas y sólidas que se proporcionan en el presente documento, se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación 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 como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 4.328.245; N° 4.409.239; y N° 4.410.545. Las cápsulas también se pueden revestir tal como saben los expertos en la materia, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

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

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

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares se pueden preparar como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración oral se pueden proporcionar en forma de gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para reconstituir en una forma de dosificación líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

En todas las formas de dosificación mencionadas anteriormente se pueden usar agentes colorantes y saborizantes.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración oral se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

#### B. Administración Parenteral

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

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración parenteral se pueden formular en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en forma líquida antes de la inyección. Tales formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, mencionado anteriormente).

Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes frente al crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de taponamiento,

antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulgentes, agentes de formación de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes, agentes para el ajuste del pH, y gases inertes.

5 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y de Ringer lactada. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo,  
10 aceite de semilla de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de semilla de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, y dimetil sulfóxido.

15 Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en el presente  
20 documento, que incluyen bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a hidrocloreuro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son los que se describen en el presente documento, que incluyen carboximetil celulosa sódica, hidroxipropil metil celulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulgentes adecuados son los que se describen en el presente documento, que incluyen monolaurato de sorbitán polioxietilenado, monooleato de sorbitán polioxietilenado 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes de formación de complejos adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclodextrinas, incluyendo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, éter de sulfobutilo de  $\beta$ -ciclodextrina, y éter de sulfobutilo de 7- $\beta$ -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

25 Cuando las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se formulan para administración de dosificación múltiple, las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenteral es deben ser estériles como se sabe y se practica en la técnica.

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

40 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración parenteral se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

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

50 Las matrices interiores adecuadas incluyen pero no se limitan a, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polibutilo o cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona y carbonato, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol de polivinilo reticulado, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

55 Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen, pero no se limitan a 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, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero,  
60

caucho de butilo, cauchos de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

### C. Administración Tópica

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

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

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en las formulaciones tópicas que se proporcionan en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes frente al crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulgentes, agentes de formación de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, 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 el presente documento se pueden proporcionar en forma de pomadas, cremas y geles. Los vehículos para pomada adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburos, que incluyen, manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; vehículos que se pueden eliminar con agua, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada solubles en agua, que incluyen polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares; vehículos para emulsión, ya sean emulsiones de agua en aceite (AG/AC) o emulsiones de aceite en agua (AC/AG), que incluyen alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, mencionado anteriormente). Estos vehículos son emolientes pero por lo general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

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

Los geles son sistemas de tipo suspensión, semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas básicamente de forma uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes de gelificación adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, y CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, y metil celulosa; gomas tales como goma de tragacanto y xantano; alginato sódico; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación se puede dispersar por trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal, en forma de supositorios, supositorios vaginales, catéteres, emplastos o cataplasma, pastas, polvos, apósitos, cremas, parches, anticonceptivos, pomadas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizadores o enemas. Estas formas de dosificación se pueden preparar usando procedimientos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, mencionado anteriormente.

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

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden administrar por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, disoluciones de formación de geles, polvos para disoluciones, geles, insertos oculares e implantes.

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

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

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

Las cápsulas, blíster y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o se puede presentar en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para la administración inhalada/intranasal pueden comprender adicionalmente un aroma adecuado, tal como mentol o levomentol; y/o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para administración tópica se pueden formular para liberación inmediata o liberación modificada, que incluye, liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

#### D. Liberación Modificada

[0144] Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada. Como se usa en el presente documento, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la velocidad o el sitio de liberación del principio o principios activos son diferentes del de la forma dosificación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, formas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada, y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos por el experto en la materia, que incluyen, pero no se limitan a, dispositivos de liberación controlada con matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas, y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del principio o principios activos también se puede modificar variando los tamaños de las partículas y el polimorfismo del principio o principios activos.

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

## 1. Dispositivos de Liberación Controlada de Matriz

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la materia (véase, 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 el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, que son polímeros que se hinchan en agua, erosionables o solubles, que incluyen, pero no se limitan a, polímeros sintéticos, y polímeros y derivados de origen natural, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para la formación de una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y agentes celulósicos, tales como etil celulosa (EC), metiletil celulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAT), y etil hidroxietil celulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico); acetato de polivinilo; ésteres de ácido graso y glicerol; poli(acrilamida); ácido poli(acrílico); copolímeros del ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(metacrilato de 2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros del ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo; copolímeros de ácido de láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxi(butírico); y otros derivados del ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El principio o principios activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para usar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de butilo), polietileno clorado, cloruro de polivinilo, 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, tereftalato de polietileno ionómero, caucho de butilo, cauchos de epiclohidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona; y polímeros hidrófilos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnaúba, cera microcristalina y triglicéridos.

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

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos por el experto en la materia, que incluyen comprensión directa, granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, granulación en estado fundido seguida por compresión.

## 2. Dispositivos de Liberación Controlada Osmóticos

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando un dispositivo de liberación controlada plasmático, que incluyen, pero no se limitan a, sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT), y

sistema de núcleo de extrusión (ECS). 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 un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso con el fin de provocar la liberación del fármaco por extrusión a través del puerto o los puertos de administración.

Además del principio o principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza directora para el transporte de agua desde el entorno de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos que son 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, pero no se limitan a, polímeros de vinilo y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato cálcico, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol de polivinilo (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómero hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC) y carboxietil, celulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato sódico de almidón.

La otra clase de agentes osmóticos son agentes osmógenos, que son capaces de embeber agua para influir en el gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los agentes osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro cálcico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, fosfatos potásicos, carbonato sódico, sulfato sódico, sulfato de litio, cloruro potásico, y sulfato sódico; 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 los mismos.

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

El núcleo también puede incluir una amplia diversidad de otros excipientes y vehículos tal como se describe en el presente documento para potenciar el rendimiento de la forma de dosificación o para estimular la estabilidad o el procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diferentes calidades de derivados acrílicos, vinílicos, ésteres, poliamidas, poliésteres y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de hacerse insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación del revestimiento, incluyen acetato de celulosa (CA) plastificada, no plastificada y reforzada, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metil carbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo y CA, cloroacetato de CA, etil oxalato de CA, metil sulfonato de CA, butil sulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, 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 poli-(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros están básicamente llenos de un gas y no se humedecen con el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.798.119. Tal membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua por lo general está compuesta por polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados del ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

El puerto o puertos de administración en la membrana semipermeable se pueden formar después del revestimiento mediante perforación mecánica o con láser. El puerto o puertos de administración también se pueden formar *in situ* por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una parte más fina de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de administración se pueden formar durante el proceso de revestimiento,

como en el caso de revestimientos de membrana asimétricos del tipo que se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 5.612.059 y N° 5.698.220.

5 La cantidad total del principio o principios activos liberados y la tasa de liberación se pueden modular básicamente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de administración.

10 Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmóticas pueden comprender adicionalmente excipientes o vehículos convencionales adicionales como se describen en el presente documento para favorecer el rendimiento o procesamiento de la formulación.

15 Las formas de dosificación de liberación controlada osmóticas se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por el experto en la materia (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, mencionado 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).

20 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se formulan como forma de dosificación de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que reviste un núcleo que comprende el principio o principios activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, la Patente de Estados Unidos N° 5.612.059 y el documento de patente WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada de AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, que incluyen compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y un método de revestimiento por inmersión.

25 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se formulan como forma de dosificación de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que reviste un núcleo que comprende el principio o principios activos, una hidroxietil celulosa, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

### 30 3. Dispositivos de Liberación Controlada de Multipartículas

35 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar como dispositivo de liberación controlada de multipartículas, que comprenden una multiplicidad de partículas, gránulos o microgránulos, que varían de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas se pueden preparar con los procedimientos conocidos por los expertos en la materia, que incluyen granulación el número y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, fusión-congelación, y revestimiento por pulverización de núcleos semilla. Véanse, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

45 Otros excipientes o vehículos que se describen en el presente documento se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y la formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartículas o se pueden revestir con diversos materiales que forman película, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua y solubles en agua. Las multipartículas se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

### 4. Administración Dirigida

50 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento también se pueden formular para que se dirijan a un tejido en particular, receptor, u otra zona del organismo del sujeto a tratar, que incluye sistemas de administración basados en liposomas, eritrocitos liberados, y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los que se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 6.316.652; N° 6.274.552; N° 6.271.359; N° 6.253.872; N° 6.139.865; N° 6.131.570; N° 6.120.751; N° 6.071.495; N° 6.060.082; N° 6.048.736; N° 6.039.975; N° 6.004.534; N° 5.985.307; N° 5.972.366; N° 5.900.252; N° 5.840.674; N° 5.759.542; y N° 5.709.874.

### Métodos de Uso

60 En una realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección asociados con CCR3 en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

65

5 En otras realizaciones, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección que responde a la modulación de la actividad de CCR3 en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

10 Además, en otra realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección mediada por un receptor de CCR3 en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

15 Además, en otra realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, con mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con eosinófilos en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

20 Además, en otra realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, con mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con basófilos en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

25 Además, en otra realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, con mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con mastocitos en un sujeto, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

30 Además, en otra realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento, prevención, con mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

35 Los trastornos, enfermedades, o afecciones que se pueden tratar con un compuesto que se proporciona en el presente documento, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyen, pero no se limitan a, (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, que incluyen anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picadura de insecto, alergias alimentarias (que incluyen enfermeras celíaca y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias del intestino, que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis, y enteritis; (3) vasculitis, y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, que incluye dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria, patologías cutáneas virales que incluyen las que se derivan del virus del papiloma humano, infección por VIH o por RLV, patologías bacterianas, fúngicas, y otras patologías cutáneas parasitarias, y lupus cutáneo eritematoso; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, que incluyen asma alérgica, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunes, que incluyen artritis (que incluye reumatoide y psoriática), lupus sistémico eritematoso, diabetes de tipo I, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, y glomerulonefritis; (7) rechazo a injerto (que incluye rechazo a aloinjerto y enfermedad de injerto contra hospedador), por ejemplo, rechazo al injerto de piel, rechazo al trasplante de órganos sólidos, rechazo al trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares, que incluyen insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad



de arterias coronarias, reestenosis, y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, que incluyen lesión cerebral traumática, apoplejía, lesión isquémica por reperfusión y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre, y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conector, y sarcoidosis, (13) afecciones genitales y del aparato reproductor, que incluyen disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, que incluyen gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis, y vómitos; (15) trastornos neurológicos, que incluyen enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, que incluyen insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño, y Síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, que incluyen glaucoma; y (20) enfermedades infecciosas, que incluyen VIH.

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

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

Dependiendo del trastorno, enfermedad, o afección a tratar, y del estado del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden administrar mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) se pueden formular, solos o en conjunto, en unidad de dosificación adecuada con excipientes, medios de soporte, 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 el presente documento en una formulación de liberación prolongada, en la que el principio activo se libera durante un período de tiempo predefinido.

En el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de asma, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus sistémico eritematoso, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechaza trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, u otras afecciones, trastornos o enfermedades asociados con un receptor de CCR3, por lo general un nivel de dosificación apropiado varía de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del sujeto al día (mg/kg al día), de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 75 mg/kg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg al día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Dentro de este intervalo, la dosificación puede variar de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosificación varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosificación varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosificación varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosificación varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosificación varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg al día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se pueden formular en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1.000 mg del principio activo, en una realización, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900, y aproximadamente 1.000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, que incluye una vez, dos veces, tres veces, y cuatro veces al día.

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

En el presente documento también se proporcionan métodos para modular la actividad de CCR3, que comprenden poner en contacto un receptor de CCR3 con un compuesto que se proporciona en el presente documento, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización, el receptor de CCR3 se expresa por una célula.

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, 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 del mismo; o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, también se pueden combinar o usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades, o afecciones para los que son útiles los compuestos que se proporcionan en el presente documento, que incluyen asma, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus sistémico eritematoso, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechaza trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, enfermedades infecciosas, y las patologías que se han indicado anteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden combinar con uno o más fármacos esteroideos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a 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 el presente documento se pueden combinar con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al grupo que incluye amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenammina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorin, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftioxitina, cefpodoxima, cefprozilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloramfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacin, eropenem, etambutol, flucloxacilina, fostomicina, furazolidona, gatiloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meropenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontocil, pirazinamida, quinupristina, rifampina, roxitromicina, espectinomicina, estreptomycin, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacina, y vancomicina.

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

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

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

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden combinar con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, aceclofenaco, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, y tolmetina.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se pueden combinar con uno o más agentes antiplaquetarios conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, y tirofina.

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, pero no se limitan, (1) agentes alfa-adrenérgicos; (2) agentes

antiarrítmicos; (3) agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; (4) antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; (5) agentes anticáncer y agentes citotóxicos, por ejemplo, agentes de alquilación, tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos; (6) anticoagulantes, tales como acenocumarol, argatrobano, bivalirrudina, lepirrudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina, y ximelagatran; (7) agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, y glipizida), tiozolidindionas (por ejemplo, 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, cetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, y voriconazol; (9) agentes antiinflamatorios, por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aceclofenaco, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, y tolmetina; (10) antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; (11) agentes antiplaquetarios, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), cilostazol, dipiridamol, y aspirina; (12) agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), y micofenolato mofetilo; (13) anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; (14) inhibidores de  $\alpha$ P2; (15) agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; (16) secuestrantes de ácidos biliares, tales como cuestrano; (17) bloqueadores 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) agentes diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; (23) inhibidores de enzima convertidora 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 farnesil transferasa; (27) fibratos; (28) inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; (29) secretágonos de hormona de crecimiento; (30) inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina, o visastatina); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); (31) agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), antagonistas de hormonas que liberan estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y luteinizante, y acetato de octeórido; (32) agentes inmunosupresores; (33) antagonistas de receptores de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; (34) agentes de interrupción de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; (35) agentes de estabilización de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilonas A-F; (36) inhibidores de MTP; (37) niacina; (38) inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, y vardenafil); (39) productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, y taxanos; (40) antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF); (41) complejos de coordinación del platino, tales como cisplatino, satraplatino, y carboplatino; (42) agentes de apertura de canales de potasio; (43) inhibidores de la proteína prenil transferasa; (44) inhibidores de la proteína tirosina quinasa; (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 del TNF-alfa, tales como tenidap; (49) inhibidores de trombina, tales como hirudina; (50) agentes trombolíticos, tales como anistreplasa, reteplasa, tenecteplasa, activador de plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y complejo activador de plasminógeno y estreptoquinasa anisólida (APISAC); (51) antagonistas de receptores de tromboxano, tales como ifetrobano; (52) inhibidores de la topoisomerasa; (53) inhibidores de la vasopectidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; y (54) otros agentes diversos, tales como, hidroxiaurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, y compuestos de oro.

Tales otros agentes, o fármacos, se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad de los mismos usada normalmente, de forma simultánea o secuencial con los compuestos que se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, que incluye un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal, o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto que se proporciona en el presente documento se usa de forma simultánea con uno u otros fármacos más, se puede usar una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto que se proporciona en el presente documento, pero no es necesario. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento incluyen las que también contienen uno u otros principios activos o agentes terapéuticos más, además de un compuesto que se proporciona en el presente documento.

65

La relación de peso de un compuesto que se proporciona en el presente documento con respecto al segundo principio activo puede variar, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando en el presente documento se proporciona un compuesto que se combina con un AINES, la relación del peso del compuesto con respecto al AINES puede variar de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las composiciones de un compuesto que se proporciona en el presente documento y otros principios activos por lo general también estarán dentro del intervalo que se ha mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento también se pueden proporcionar como aun artículo de fabricación usando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.323.907; N° 5.052.558; y N° 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, envases de tipo blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, envases, jeringas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previsto.

En el presente documento también se proporcionan kits que, cuando son usados por el experto en medicina, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de principios activos a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit proporcionado en el presente documento incluye un envase y una forma de dosificación de un compuesto que se proporciona en el presente documento, que incluye un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el kit incluye un envase que comprende una forma de dosificación del compuesto que se proporciona en el presente documento, que incluye un solo enantiómero o una mezcla de diastereómeros del mismo; o una sal, o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en un envase que comprende uno u otros agentes terapéuticos más que se describen en el presente documento.

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

Los kits proporcionados en el presente documento pueden incluir adicionalmente vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que se debe reconstituir para su administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente cerrado herméticamente de un vehículo adecuado en el que el principio activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, Agua para Inyección USP, Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua, que incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

La divulgación se entenderá adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

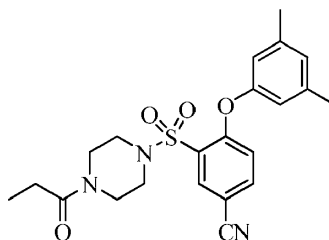
Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros);  $\mu$ l (microlitros); mM (milimolar);  $\mu$ M (micromolar); Hz (Hertzio); MHz (megahertzio); mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electronebulización); TLC (cromatografía de capa fina); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); THF (tetrahidrofurano);  $\text{CDCl}_3$  (cloroformo deuterado); DMSO (dimetilsulfóxido);  $\text{DMSO-}d_6$  (dimetilsulfóxido deuterado); EtOAc (acetato de etilo); y MeOH (metanol).

Para cada uno de los siguientes ejemplos, pueden utilizarse métodos de tratamiento y purificación convencionales conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en  $^{\circ}\text{C}$  (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. Las metodologías sintéticas ilustradas en el presente documento pretenden ilustrar la química aplicable a través del uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la divulgación.

65

## Ejemplo 1

Preparación de 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(4-propionilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo 57

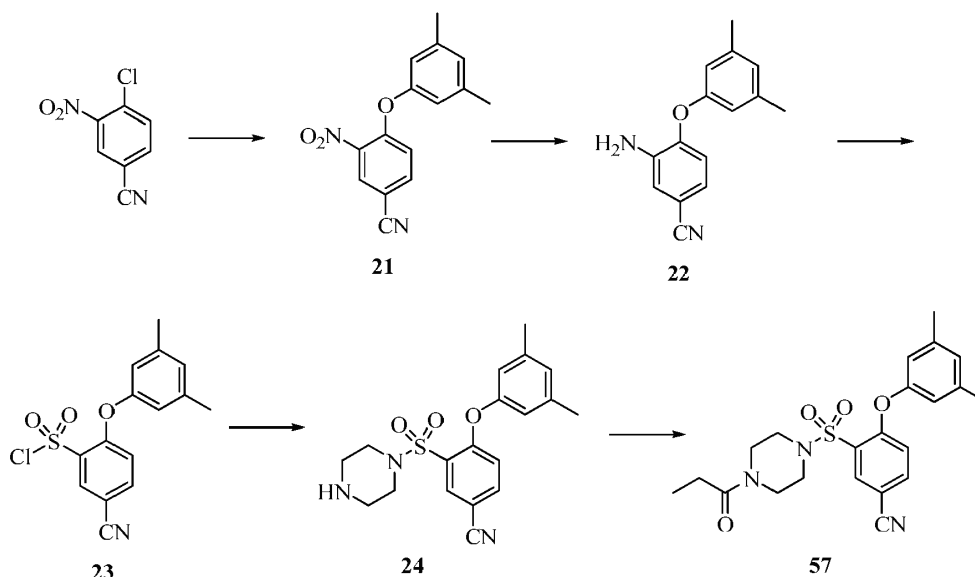


5

57

El compuesto 57 se sintetizó como se muestra en el Esquema 2.

## Esquema 2



10

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-nitrobenzonitrilo 21. A una solución de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (12,00 g, 65,75 mmol) en THF se le añadió carbonato potásico (45,58 g, 328,70 mmol) y 3,5-dimetilfenol (9,658 g, 78,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 h, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, EtOAc al 25 % en hexanos). Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el carbonato potásico se filtró y se lavó con grandes cantidades de EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con hexanos y se filtró para proporcionar el compuesto 21 en forma de un polvo de color blanquecino-amarillo. (15,022 g, rendimiento del 85,2 %, pureza HPLC al 100 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,65 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

15

20

3-Amino-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo 22. A una solución del compuesto 21 (15,00 g, 55,91 mmol) en THF (250 ml) se le añadió una solución de hidrosulfito sódico (58,41 g, 335,5 mmol) en agua (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C. Después de 24 h, el material de partida se consumió según se controló con TLC (EtOAc al 10 % en hexanos) y la mezcla de reacción se retiró del calor. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta que el producto precipitó en el agua restante. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con agua. El producto se secó durante una noche al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto 22 (12,681 g, rendimiento del 95,2 %, pureza HPLC al 99,9 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,08 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 6,91 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

25

30

Cloruro de 5-ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)benzeno-1-sulfonilo 23. Se añadió el compuesto 22 (12,00 g, 50,36 mmol) a  $\text{H}_2\text{O}$  (50,0 ml) y HCl concentrado (100 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota nitrito sódico (10,434 g, 151,1 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación en el baño de hielo durante una hora. En un matraz separado, se

burbujeó dióxido de azufre a través de ácido acético (430 ml) durante 45 min. Después, a esta solución saturada de dióxido de azufre se le añadió cloruro cúprico dihidrato (4,305 g, 25,2 mmol), y se agitó durante 30 min más. Después, esta solución saturada de dióxido de azufre se agitó en un baño de hielo durante cinco min más. Después, la mezcla de reacción que contenía el compuesto 22 se añadió gota a gota a la solución de cloruro cúprico. Después de la finalización de la adición, la solución se agitó durante una hora más, después se vertió sobre una suspensión de hielo-agua y se agitó durante una hora. Después, el precipitado resultante se filtró y el sólido de color amarillo se aclaró con agua para proporcionar el compuesto 23 (13,944 g, rendimiento del 86,1 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,06 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 2,26 (s, 6H).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzocitrilo 24. A una solución de piperazina (16,144 g, 186,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) agitada en un baño de hielo-salmuera se le añadió gota a gota una solución del compuesto 23 (3,009 g, 9,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (270 ml) durante el transcurso de dos días. Después, la reacción se agitó durante 74 h, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La mezcla de reacción se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Después, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después, la capa orgánica se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se sometió a cromatografía sobre sílice en fase normal (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir un aceite de color amarillo claro. Después, el aceite se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter diisopropílico y se filtró al vacío para proporcionar el compuesto 24 en forma de un polvo de color blanco (2,032 g, rendimiento del 58,5 %, pureza HPLC al 95,5 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,21 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,27 (s, 6H).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-propionilpiperazin-1-ilsulfonil)benzocitrilo 57. A una solución del compuesto 24 (0,102 g, 0,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se le añadieron cloruro de propionilo (0,035 g, 0,38 mmol) y trietilamina (0,039 g, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, MeOH al 1 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a cromatografía sobre sílice en fase normal (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir un polvo de color blanco, que después se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter diisopropílico y se filtró al vacío para producir el producto deseado en forma de un polvo. El polvo se disolvió de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a cromatografía una segunda vez sobre sílice en fase normal (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir un polvo de color blanco. El polvo se trituró con éter diisopropílico y se filtró al vacío para producir el compuesto 57 (0,061 g, rendimiento del 52,1 %, pureza HPLC al 96,6 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,34 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7 Hz, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 428 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos que se describen en este ejemplo.

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzocitrilo 54. Pureza HPLC: 96,6 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,23 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,30 (s, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 544 (MH<sup>+</sup>).

3-(4-Benzoilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzocitrilo 55. Pureza HPLC: 95,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,23 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,02 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,30 (s, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 478 (MH<sup>+</sup>).

3-(4-(2,2-Dimetilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzocitrilo 59. Pureza HPLC: 92,2 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 0,85 (t, *J* = 7 Hz, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 470 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-pivaloilpiperazin-1-ilsulfonil)benzocitrilo 63. Pureza HPLC: 98,8 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 456 (MH<sup>+</sup>).

3-(4-(Ciclobutanocarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzocitrilo 64. Pureza HPLC: 97,4 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,85 (m, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 454 (MH<sup>+</sup>).

3-(4-(Ciclohexanocarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzocitrilo 65. Pureza HPLC: 97,9 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H),

## ES 2 543 754 T3

- 6,68 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,79 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,24 (m, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 482$  (MH<sup>+</sup>).
- 5 4-(3,5-Dimetilfenoksi)-3-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 66. Pureza HPLC: 100 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,19 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 0,95 (d,  $J = 7$  Hz, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 456$  (MH<sup>+</sup>).
- 10 3-(4-(3,3-Dimetilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoksi)benzoniitrilo 67. Pureza HPLC: 98,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).
- 15 3-(4-(Ciclopentanocarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoksi)benzoniitrilo 68. Pureza HPLC: 95,3 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,78 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 468$  (MH<sup>+</sup>).
- 20 4-(3,5-Diclorofenoksi)-3-(4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 69. Pureza HPLC: 99,1 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,29 (m, 2H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 589$  (MH<sup>+</sup>).
- 25 3-(4-Benzoilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoksi)benzoniitrilo 70. Pureza HPLC: 96,8 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,36 (m, 4H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 517$  (MH<sup>+</sup>).
- 30 4-(3,5-Diclorofenoksi)-3-(4-(3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 71. Pureza HPLC: 99,3 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 1,03 (s, 9H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 511$  (MH<sup>+</sup>).
- 35 4-(3,5-Diclorofenoksi)-3-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 72. Pureza HPLC: 99,1 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,19 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 0,95 (d,  $J = 7$  Hz, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 497$  (MH<sup>+</sup>).
- 40 3-(4-(Ciclobutanocarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoksi)benzoniitrilo 73. Pureza HPLC: 96,6 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,22 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,86 (m, 1H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 495$  (MH<sup>+</sup>).
- 45 3-(4-(Ciclopentanocarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoksi)benzoniitrilo 74. Pureza HPLC: 97,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 509$  (MH<sup>+</sup>).
- 50 3-(4-(4-Clorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoksi)benzoniitrilo 78. Pureza HPLC: 94,4 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,35 (m, 4H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 551$  (MH<sup>+</sup>).
- 55 3-(4-(3-Clorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoksi)benzoniitrilo 81. Pureza HPLC: 92,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 4H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 551$  (MH<sup>+</sup>).
- 60 4-(3,5-Diclorofenoksi)-3-(4-(4-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 82. Pureza HPLC: 91,7 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,21 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,03 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,38 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 531$  (MH<sup>+</sup>).
- 60 4-(3,5-Diclorofenoksi)-3-(4-(2-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 83. Pureza HPLC: 90,1 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>):  $m/z = 531$  (MH<sup>+</sup>).
- 65 3-(4-(2-Clorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoksi)benzoniitrilo 84. Pureza HPLC: 98,6 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m,

1H), 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,33 (m, 5H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 551$  ( $MH^+$ ).

5 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(2-fluorobenzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 85. Pureza HPLC: 98,6 %;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,33 (m, 2H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 535$  ( $MH^+$ ).

10 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(3-fluorobenzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 86. Pureza HPLC: 98 %;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,36 (m, 4H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 535$  ( $MH^+$ ).

15 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(4-fluorobenzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 87. Pureza HPLC: 98 %;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,11 (t,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,35 (m, 4H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 535$  ( $MH^+$ ).

20 4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(4-(trifluorometil)benzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 88. Pureza HPLC: 98,9 %;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,48 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,36 (s, 6H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 560$  ( $MH^+$ ).

25 3-(4-Benzoi)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfeniltio)benzoniitrilo 89. Pureza HPLC: 98,7 %;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,14 (s, 3H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,36 (s, 6H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 492$  ( $MH^+$ ).

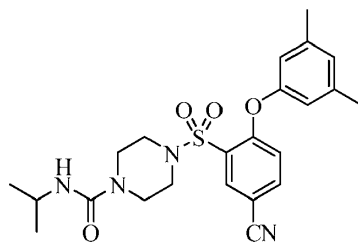
30 4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(4-metilbenzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 90.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,17 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,94 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 2,37 (d,  $J = 8$  Hz, 9H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 506$  ( $MH^+$ ).

35 4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(3-metilbenzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 91.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 4H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 2,36 (s, 9H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 506$  ( $MH^+$ ).

40 4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(2-metilbenzoi)piperazin-1-ilsulfonil)benzoniitrilo 92.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,18 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,96 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,29 (s, 3H); MS (ESI,  $EI^+$ ):  $m/z = 506$  ( $MH^+$ ).

## 40 Ejemplo 2

Preparación de 4-(5-ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)-*N*-isopropilpiperazin-1-carboxamida 58



58

45

El compuesto 58 se sintetizó como se muestra en el Esquema 3.

50 4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)-*N*-isopropilpiperazin-1-carboxamida 58. A una solución del compuesto 24 (0,100 g, 0,27 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) se le añadió isocianato de isopropilo (0,032 g, 0,38 mmol) y trietilamina (0,039 g, 0,38 mmol). La reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, MeOH al 1 % en  $CH_2Cl_2$ ). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de  $CH_2Cl_2$  y se sometió a cromatografía sobre sílice en fase normal (MeOH/ $CH_2Cl_2$ ). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir un polvo de color blanco, que después se trituró con  $CH_2Cl_2$ /hexanos y se filtró al vacío para producir un polvo. El polvo se disolvió de nuevo en  $CH_2Cl_2$  y se sometió a cromatografía una segunda vez sobre sílice en fase normal (MeOH/ $CH_2Cl_2$ ). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al

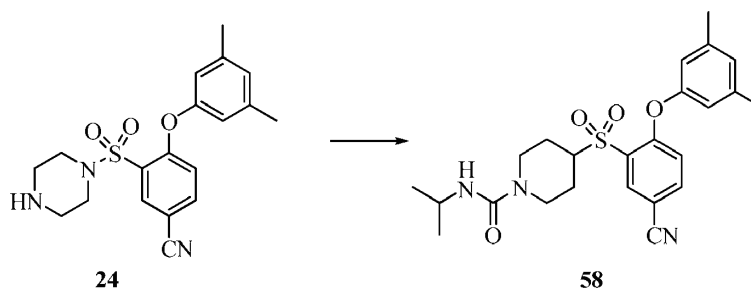
55



vacío para producir un polvo de color blanco, que después se trituro con hexanos y se filtró al vacío para proporcionar el compuesto 58 en forma de un polvo de color blanco (0,014 g, rendimiento del 11,3 %, pureza HPLC al 99,1 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,27 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (s,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,34 (s, 6H), 1,14 (d,  $J = 7$  Hz, 6H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 457$  ( $\text{MH}^+$ ).

5

Esquema 3



Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en este ejemplo.

10 4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida 61. Pureza HPLC: 99,2 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,97 (dd,  $J_1 = 8$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 2,33 (s, 6H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 509$  ( $\text{MH}^+$ ).

15 4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)-*N*-(4-etilfenil)piperazin-1-carboxamida 62. Pureza HPLC: 98,7 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 2,59 (c,  $J_1 = 15$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,20 (t,  $J = 8$  Hz, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 519$  ( $\text{MH}^+$ ).

20 4-(5-Ciano-2-(3,5-diclorofenoxi)fenilsulfonil)-*N*-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida 75. Pureza HPLC: 97 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,31 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,40 (m, 4H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 550$  ( $\text{MH}^+$ ).

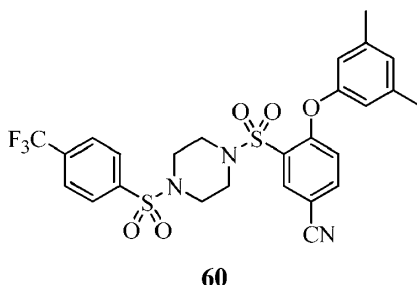
25 4-(5-Ciano-2-(3,5-diclorofenoxi)fenilsulfonil)-*N*-isopropilpiperazin-1-carboxamida 80. Pureza HPLC: 99,4 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,29 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 4,18 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 1,15 (d,  $J = 7$  Hz, 6H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 498$  ( $\text{MH}^+$ ).

30 4-(5-Ciano-2-(3,5-diclorofenil)fenilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de etilo 94.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 7,29 (t, 2 Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z = 525$  ( $\text{MH}^+$ ).

## Ejemplo 3

35

Preparación de 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo 60



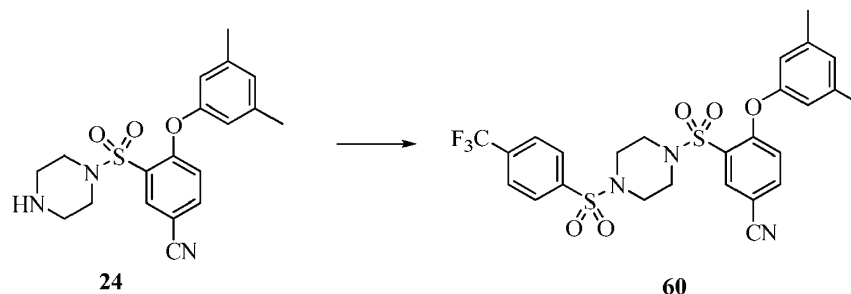
40 El compuesto 60 se sintetizó como se muestra en el Esquema 4.

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo 60. A una solución del compuesto 24 (0,099 g, 0,27 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se le añadieron cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonilo (0,093 g, 0,38 mmol) y trietilamina (0,039 g, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, MeOH al 1 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se sometió a cromatografía sobre

45

sílice en fase normal (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir un sólido de color blanco. El sólido se trituró con éter diisopropílico/hexanos y se filtró al vacío para proporcionar el compuesto 60 en forma de un polvo de color blanco. (0,065 g, rendimiento del 42,2 %, pureza HPLC al 95,7 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,23 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,67 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,35 (s, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 580 (MH<sup>+</sup>).

Esquema 4



Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en este ejemplo.

3-(4-((7,7-Dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo 51. Pureza HPLC: 99,3 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1 H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,43 (m, 5H), 3,32 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2,41 (m, 4H), 2,34 (s, 6H), 2,12 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 19 Hz, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 586 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 52. Pureza HPLC: 97,2 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,25 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,36 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 3,19 (t, *J* = 5 Hz, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (s, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 450 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-tosilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 53. Pureza HPLC: 98,2 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,19 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,77 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 526 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(isobutilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 56. Pureza HPLC: 97,9 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,75 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,28 (m, 1H), 1,11 (s, *J* = 7 Hz, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 492 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 76. Pureza HPLC: 88,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,82 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 491 (MH<sup>+</sup>).

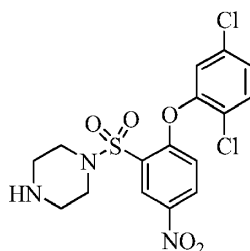
4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-tosilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 77. Pureza HPLC: 91,7 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,25 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,46 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 567 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(3-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 79. Pureza HPLC: 90,2 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 531 (MH<sup>+</sup>).

4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo 93. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,18 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 2,36 (s, 6H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): *m/z* = 525 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 4

Preparación de 1-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina

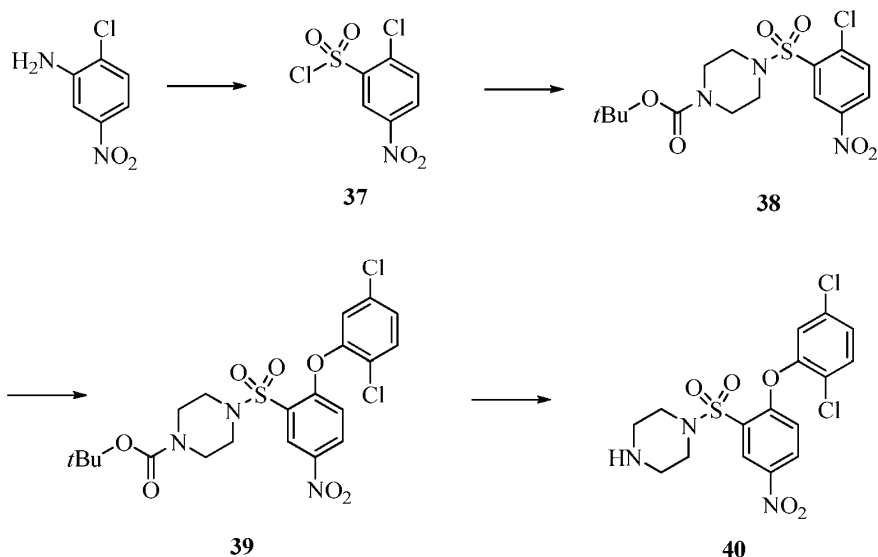


5

40

El compuesto 40 se sintetizó como se muestra en el Esquema 5.

## Esquema 5



10

2-Cloro-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo cloruro 37. A una solución enfriada en un baño de hielo de HCl conc. (100 ml) se le añadió en porciones 2-cloro-5-nitroanilina (10 g). Cuando se consiguió una disolución completa, se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito sódico (6,0 g en 50 ml de agua) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la solución de ión diazonio que se ha obtenido anteriormente se añadió cuidadosamente a una mezcla enfriada con un baño de hielo de cloruro cúprico dihidrato (5 g) en ácido acético (500 ml) saturado previamente con gas dióxido de azufre. Después de agitar la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 h, se añadió cuidadosamente en porciones a una suspensión de hielo-agua con agitación vigorosa. Los sólidos separados se recogieron por succión, se aclararon con agua y se secaron al vacío para formar el producto deseado 37 en forma de un polvo de color crema (8,2 g, 55 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,61 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H).

15

20

25

30

4-(2-Cloro-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo 38. A una solución del compuesto 37 (0,600 g, 2,34 mmol) en DCM (20,00 ml) se le añadieron 1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo (0,566 g, 3,04 mmol) y TEA (0,422 ml, 3,04 mmol). La reacción se controló con TLC (EtOAc al 25 % en hexanos, *F*<sub>r</sub> = 0,53). La mezcla de reacción se completó después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, como se indica por la ausencia del material de partida (TLC). Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se trituroó con DCM y hexanos, y después se filtró para producir el compuesto 38 en forma de un sólido de color amarillo (0,789 g, pureza HPLC al 100 %, rendimiento del 83 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,60 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

35

4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo 39. A una solución de 2,5-diclorofenol (0,414 g, 2,54 mmol) en THF (20,00 ml) agitada en un baño de hielo se le añadió lentamente NaH (0,101 g, 2,54 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 5 min. Después, el compuesto 38 (0,790 g,

- 1,95 mmol) se añadió y la mezcla de reacción resultante se calentó a 75 °C durante una noche. La reacción se controló por HPLC. Sin embargo, la reacción no se completó después de 16 h (HPLC), por lo que el THF se evaporó y se añadieron 18-corona-6 (1,057 g, 4,00 mmol), DMF (15 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,553 g, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h más, momento en que el análisis por HPLC indicó que la reacción estaba completa por la ausencia de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (0,250 ml). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto residual se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó con cromatografía usando un gradiente de EtOAc del 5 al 30 % en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se trituró con DCM y hexanos, y después se filtró para proporcionar el compuesto 39 en forma de un polvo de color blanco/amarillo (0,120 g, pureza HPLC al 100 %, rendimiento del 10,0 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,59 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).
- 15 1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina 40. A una solución del compuesto 39 (0,100 g, 0,19 mmol) en DCM (6,00 ml) se le añadió HCl 1 N en 1,4-dioxano (0,570 ml). La reacción se controló con TLC (EtOAc al 25 % en hexanos, *F*<sub>r</sub> = 0,0). La reacción se completó después de la agitación a temperatura ambiente durante 16 h, como se indica por la ausencia del material de partida). La mezcla de reacción se concentró y el producto residual se disolvió de nuevo en MeOH (2,00 ml). Después, se añadió Et<sub>2</sub>O (4,00 ml) y la mezcla se agitó hasta que se formó el precipitado (10 min). El sólido se recogió por filtración para producir el compuesto 40 en forma de un sólido de color blanco (0,080 g, pureza HPLC al 100 %, rendimiento del 83 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 2H), 8,61 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).
- 25 Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en este ejemplo y seguidos de modificación como se describe en el presente documento, por ejemplo, en los Ejemplos 1 a 3.
- 1-(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)etanol 151. Pureza HPLC: 99,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,99 (s, 3H); punto de fusión: 190 °C-193 °C.
- 30 1-(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona 152. Pureza HPLC: 100 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 8 Hz, 6H); punto de fusión: 180 °C-183 °C.
- 35 (4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanol 153. Pureza HPLC: 100 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 6H); punto de fusión: 190 °C-193 °C.
- 40 4-Cloro-1-(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ona 160. Pureza HPLC: 98,5 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,63 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,91 (m, 2H); punto de fusión: 179 °C-182 °C.
- 45 Ciclobutil(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanol 161. Pureza HPLC: 99,6 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 5H), 2,12 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 (m, 1H); punto de fusión: 189 °C-192 °C.
- 50 Ciclohexil(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanol 162. Pureza HPLC: 99,3 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,13 (m, 1H); punto de fusión: 207 °C-210 °C.
- 55 (4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(fenil)metanol 163. Pureza HPLC: 99 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (m, 6H).
- 60 (4-Clorofenil)(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-il)metanol 164. Pureza HPLC: 100 %; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* =

## ES 2 543 754 T3

- 8 Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,37 (m, 6H); punto de fusión: 172 °C-175 °C.
- 5 (4-Metoxifenil)(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-il)metanona 165. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,29 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,37 (m, 4H); punto de fusión: 185 °C-188 °C.
- 10 (4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanona 166. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,52 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,40 (m, 4H); punto de fusión: 199 °C-202 °C.
- 15 1-(4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)etanona 167. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,26 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); punto de fusión: 151 °C-153 °C.
- 20 (4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona 168. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); punto de fusión: 200 °C-203 °C.
- 25 1-(4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona 169. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,25 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 1,94 (m, 1H), 0,87 (d,  $J = 8$  Hz, 6H); punto de fusión: 157 °C-160 °C.
- 30 4-Cloro-1-(4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ona 170. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,26 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,64 (t,  $J_1 = J_2 = 7$  Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,46 (t,  $J_1 = J_2 = 7$  Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,93 (m, 2H); punto de fusión: 156 °C-159 °C.
- 35 Ciclohexil(4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanona 171. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,26 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,12 (m, 1H); punto de fusión: 170 °C-173 °C.
- 40 (4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(fenil)metanona 172. Pureza HPLC: 99,9 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 8H), 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); punto de fusión: 190 °C-193 °C.
- 45 (4-Clorofenil)(4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-il)metanona 173. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J_1 = J_2 = 8$  Hz, 3H), 7,44 (t,  $J_2 = J_2 = 8$  Hz, 3H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,37 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); punto de fusión: 205 °C-207 °C.
- 50 (4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona 174. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,97 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 5,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); punto de fusión: 163 °C-167 °C.
- 55 (4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanona 175. Pureza HPLC: 96 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,26 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); punto de fusión: 160 °C-163 °C.
- 60 1-(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)etanona 176. Pureza HPLC: 98,7 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); punto de fusión: 270 °C-273 °C.
- 1-(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona 177. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J =$

- 2 Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,16 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 1,92 (m, 1H), 0,86 (d,  $J = 8$  Hz, 6H); punto de fusión: 157 °C-160 °C.
- 5 (4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona 178. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,45 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,51 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,30-3,60 (m, 6H); punto de fusión: 230 °C-233 °C.
- 10 4-Cloro-1-(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ona 179. Pureza HPLC: 97,5 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,63 (t,  $J_3 = J_2 = 8$  Hz, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,43 (t,  $J_1 = J_2 = 8$  Hz, 2H), 1,91 (m, 2H); punto de fusión: 145 °C-149 °C.
- 15 Ciclobutil(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanona 180. Pureza HPLC: 98 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,25 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 1H); punto de fusión: 237 °C-241 °C.
- 20 Ciclohexil(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanona 181. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,55 (d,  $J = 32$  Hz, 4H), 3,24 (d,  $J = 32$  Hz, 4H), 2,52 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 5H), 1,27 (m, 4H), 1,13 (m, 1H); punto de fusión: 200 °C-203 °C.
- 25 (4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(fenil)metanona 182. Pureza HPLC: 98 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,44 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,13 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,35 (m, 6H); punto de fusión: 206 °C-209 °C.
- 30 (4-Clorofenil)(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-il)metanona 183. Pureza HPLC: 97 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,45 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,34 (m, 6H); punto de fusión: 226 °C-229 °C.
- 35 (4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona 184. Pureza HPLC: 97 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,44 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,29 (m, 4H); punto de fusión: 197 °C-200 °C.
- 40 (4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanona 185. Pureza HPLC: 98 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,60 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,37 (m, 4H); punto de fusión: 236 °C-240 °C.
- 45 1-(4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona 187. Pureza HPLC: 97,3 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,41 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 0,86 (d,  $J = 8$  Hz, 6H); punto de fusión: 155 °C-158 °C.
- 50 (4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona 188. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,42 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); punto de fusión: 177 °C-180 °C.
- 55 (4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona 189. Pureza HPLC: 99,7 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,42 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); punto de fusión: 161 °C-164 °C.
- 60 (4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanona 190. Pureza HPLC: 99,5 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,41 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); punto de fusión: 170 °C-174 °C.
- N*-Alil-4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-carboxamida 191. Pureza HPLC: 98,2 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,52 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J =$

## ES 2 543 754 T3

- 8 Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,70 (t,  $J = 4$  Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,06 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 4,97 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,26 (m, 4H); punto de fusión: 198 °C-202 °C.
- 5 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N,N*-dietilpiperazin-1-carboxamida 192. Pureza HPLC: 99 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 1,00 (m, 6H); punto de fusión: 160 °C-163 °C.
- 10 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N-p*-tolilpiperazin-1-carboxamida 193. Pureza HPLC: 97 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,53 (m, 2H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,01 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,21 (s, 3H); punto de fusión: 231 °C-234 °C.
- 15 *N*-(4-Cianofenil)-4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-carboxamida 194. Pureza HPLC: 97,7 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 7,01 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,36 (m, 4H); punto de fusión: 232 °C-235 °C.
- 20 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N*-(4-nitrofenil)-piperazin-1-carboxamida 195. Pureza HPLC: 98,3 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,31 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (m, 4H); punto de fusión: 242 °C-246 °C.
- 25 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N*-isopropilpiperazin-1-carboxamida 196. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 1,10 (d, 6H); punto de fusión: 190 °C-193 °C.
- 30 *N*-(3-clorobencil)-4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-carboxamida 197. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,52 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,41 (t,  $J_1 = J_2 = 4$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,21 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,37 (m, 4H); punto de fusión: 170 °C-174 °C.
- 35 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N*-(3-oxopentil)-piperazin-1-carboxamida 198. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,89 (t,  $J_1 = J_2 = 4$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4,02 (c,  $J_1 = J_2 = 8$  Hz, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 2,57 (t,  $J_1 = J_2 = 6$  Hz, 2H), 1,15 (t,  $J_1 = J_2 = 6$  Hz, 3H); punto de fusión: 200 °C-204 °C.
- 40 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N*-fenilpiperazin-1-carboxamida 199. Pureza HPLC: 99,8 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,46 (s, 1H), 8,54 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,29 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4,03 (m, 4H), 3,42 (m, 4H); punto de fusión: 198 °C-201 °C.
- 45 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N*-(2-morfolinoetil)-piperazin-1-carboxamida 200. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 2H), 7,00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,43 (t,  $J_1 = J_2 = 6$  Hz, 2H), 2,35 (m, 4H); punto de fusión: 130 °C-136 °C.
- 50 1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(metilsulfonil)-piperazina 202. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,54 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8,30 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,92 (s, 3H); punto de fusión: 277 °C-281 °C.
- 55 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N,N*-dimetil-piperazin-1-sulfonamida 203. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,53 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,29 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,74 (s, 6H); punto de fusión: 231 °C-234 °C.
- 60 1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(fenilsulfonil)-piperazina 204. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,48 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,23 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 5H), 7,60 (m, 2H), 6,93 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,43 (m, 4H), 2,99 (m, 4H); punto de fusión: 236 °C-239 °C.
- 65 1-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazina 205. Pureza HPLC: 100 %;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,51 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,23 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,94

## ES 2 543 754 T3

(d,  $J = 8$  Hz, 3H), 7,74 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,92 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,05 (m, 4H); punto de fusión: 264 °C-267 °C.

### Ejemplo 4

5

#### Ensayo de Unión al Receptor de CCR3

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

20 Los resultados biológicos se resumen en la Tabla 1, en la que A representa un valor no superior a 50 nM; B representa un valor superior a 50 nM pero no superior a 500 nM; C representa un valor superior a 500 nM pero no superior a 5 µM; y D representa un valor superior a 5 µM.

TABLA 1

Nº de Comp.	K <sub>i</sub>	Nº de Comp.	K <sub>i</sub>
51	D	52	D
53	D	54	D
55	D	56	D
57	C	58	B
59	D	60	D
61	D	62	D
63	D	64	D
65	D	66	D
67	D	68	D
69	D	70	A
71	D	72	C
73	D	74	D
75	A	76	A
77	A	78	B
79	A	80	C
81	C	82	C
83	C	84	C
85	C	86	D
87	D	88	D
89	B	90	B
91	B	92	D
93	B	94	D
95	B	96	C
97	B	98	D
99	D	100	D
101	D	102	D
103	D	104	D
105	D	106	D
107	D	108	D
109	A	110	A
111	A	112	D
113	D	114	C
115	D	116	D
117	D	118	D
119	D	120	D
121	D	122	D
123	D	124	B
125	A	126	D
127	A	128	C
129	D	130	D

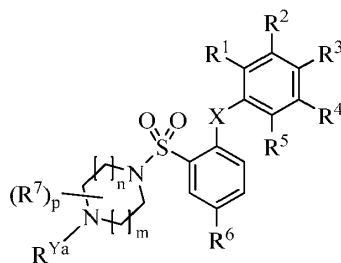


Nº de Comp.	K <sub>i</sub>	Nº de Comp.	K <sub>i</sub>
131	D	132	D
133	B	134	B
135	A	136	A
137 <sup>1</sup>	B	138	B
139	A	140	A
141	A	142	B
143	B	144	A
145	A	146	A
147	D	148	B
149	D	150	D
152	D	153	D
154	D	155	D
156	D	157	D
158	D	159	D
160	D	161	D
162	D	163	D
164	D	165	D
172	D	173	D
174	D	177	D
182	D	184	D
185	D	189	D
190	D	191	A
193	D	194	D
195	D	198	A
202	D	203	D
204	D	205	D

1. El compuesto se sometió a ensayo como una sal de clorhidrato.

La invención también se refiere a los siguientes puntos:

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

5

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

10

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo; 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>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1a</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(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)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)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>.

15

R<sup>7</sup> es (a) halo, ciano, nitro, oxo o guanidina; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo; 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>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -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(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)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)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>;

20

X es O o S;

25

R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(S)NR<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>, -C(NNO<sub>2</sub>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -S(O)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>, con la condición de que R<sup>Ya</sup> no sea -C(O)O-t-butilo;

- m es un número entero de 0 a 3;  
 n es un número entero de 1 a 3;  
 p es un número entero de 0 a 4;  
 cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>,  
 5 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo; o cada par de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> junto con el átomo de N al que  
 están unidos forman independientemente heteroarilo o heterociclilo;  
 con la condición de que el compuesto no sea 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonyl)piperazin-1-  
 carbaldehído; en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo  
 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado entre (a)  
 10 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>, aralquilo C<sub>7-15</sub>,  
 heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos,  
 tres o cuatro sustituyentes Q; 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)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -  
 15 NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -  
 NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en las que cada R<sup>a</sup>,  
 R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en  
 una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q; o (iii) R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que están  
 unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o  
 20 cuatro sustituyentes Q;  
 en la que cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) 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>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo y heterociclilo;  
 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)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -  
 25 NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -  
 S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; en las que cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> es independientemente (i)  
 hidrógeno; (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-15</sub>, heteroarilo  
 o heterociclilo; o (iii) R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.
2. El compuesto del punto 1, en el que R<sup>Ya</sup> es -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(S)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(S)NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -  
 C(NNO<sub>2</sub>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>.
3. El compuesto del punto 1 o 2, en el que R<sup>1a</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con  
 uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre ciano, halo,  
 35 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup> y -SR<sup>a</sup>, donde el cicloalquilo, arilo,  
 heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres  
 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; (c) alquenilo C<sub>1-6</sub>,  
 opcionalmente sustituido con arilo C<sub>6-14</sub>; (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (e) arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona  
 40 independientemente entre halo, nitro, ciano, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, donde el alquilo está opcionalmente  
 sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  
 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; o (g) heterociclilo.
4. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que R<sup>1a</sup> es (a) hidrógeno; o (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>,  
 45 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos  
 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde el alquilo, cicloalquilo, arilo,  
 heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes,  
 cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>.
5. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que R<sup>1a</sup> es (a) hidrógeno; o (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>,  
 50 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos  
 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo,  
 trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo,  
 morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo.
6. El compuesto del punto 4, en el que R<sup>1a</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con un  
 sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo,  
 clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) alquenilo C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo;  
 60 (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; (e) arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno  
 independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f)  
 heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo.
7. El compuesto del punto 6, en el que R<sup>1a</sup> es (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, cada uno  
 65 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-  
 dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) etenilo o alilo,

5 cada uno opcionalmente sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.

8. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que  $R^{1b}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

10 9. El compuesto del punto 8, en el que  $R^{1b}$  es hidrógeno, metilo o etilo.

15 10. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que  $R^{1c}$  es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre ciano, halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$  y  $-SR^a$ , donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ ; (c) alqueno  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con arilo  $C_{6-14}$ ; (d) cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ ; (e) arilo  $C_{6-14}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ , y alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ ; o (g) heterociclilo.

25 11. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que  $R^{1c}$  es (a) hidrógeno; o (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  y  $-C(O)R^a$ , donde  $R^a$  es como se define en el presente documento y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ .

30 12. El compuesto del punto 10, en el que  $R^{1c}$  es (a) hidrógeno; o (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo.

35 13. El compuesto del punto 12, en el que  $R^{1c}$  es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) alqueno  $C_{2-6}$ , opcionalmente sustituido con fenilo; (d) cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (e) arilo  $C_{6-14}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo.

40 14. El compuesto del punto 12, en el que  $R^{1c}$  es (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.

45 15. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 14, en el que cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-6}$ .

50 16. El compuesto del punto 15, en el que dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , y los tres restantes son hidrógeno.

55 17. El compuesto del punto 15, en el que dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cloro o metilo, y los tres restantes son hidrógeno.

60 18. El compuesto del punto 17, en el que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^4$  son cloro o metilo.

65 19. El compuesto del punto 18, en el que  $R^2$  y  $R^4$  son cloro.

20. El compuesto del punto 18, en el que  $R^2$  y  $R^4$  son metilo.

21. El compuesto del punto 17, en el que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno, y  $R^1$  y  $R^4$  son cloro o metilo.

22. El compuesto del punto 21, en el que  $R^1$  y  $R^4$  son cloro.

23. El compuesto del punto 21, en el que  $R^1$  y  $R^4$  son metilo.

24. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 23, en el que  $R^6$  es ciano o nitro.

25. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 24, en el que  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

26. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 25, en el que m es 1.

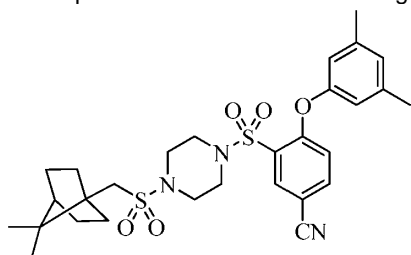
27. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 26, en el que n es 1 o 2.

28. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 27, en el que p es 0.

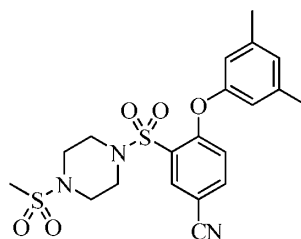
29. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 28, en el que X es O.

30. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 28, en el que X es S.

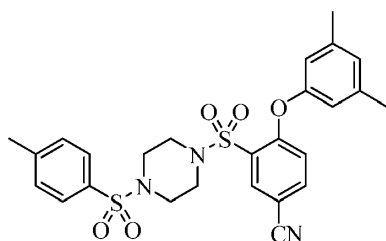
31. El compuesto del punto 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



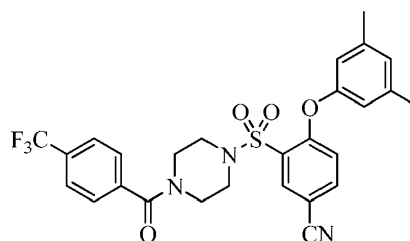
51



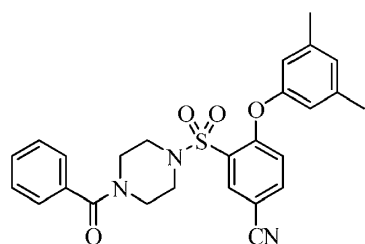
52



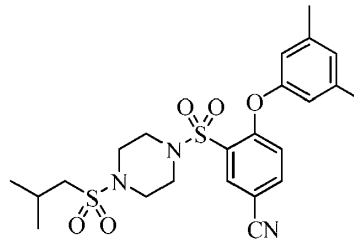
53



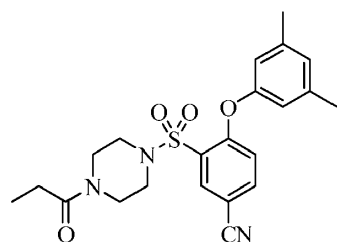
54



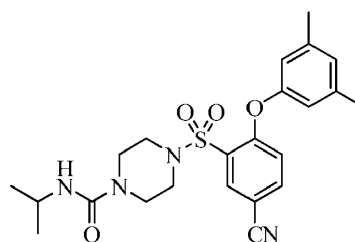
55



56



57



58

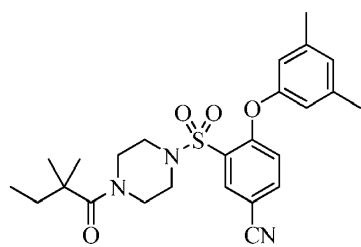
5

10

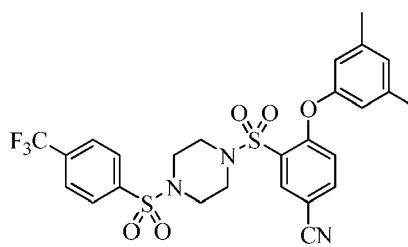
15

20

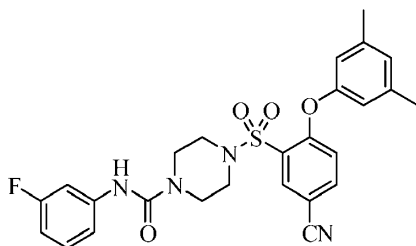
25



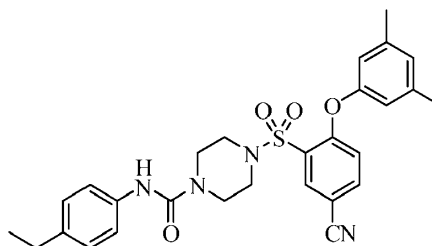
59



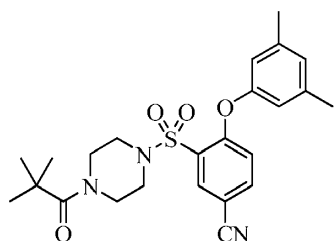
60



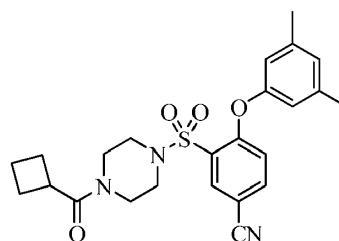
61



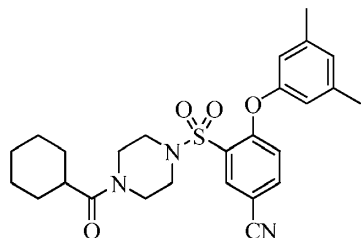
62



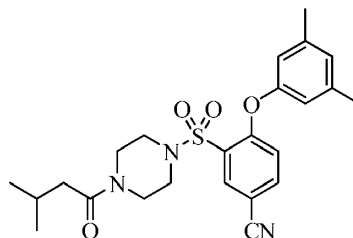
63



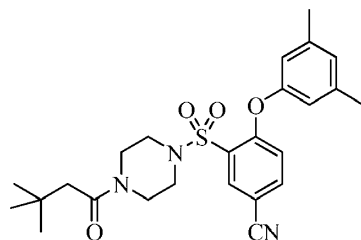
64



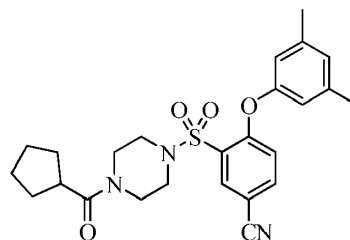
65



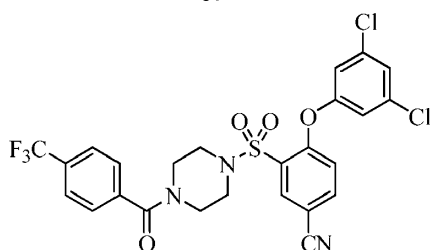
66



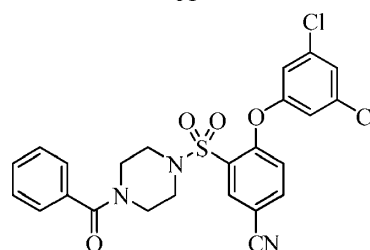
67



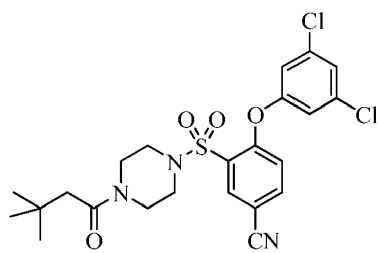
68



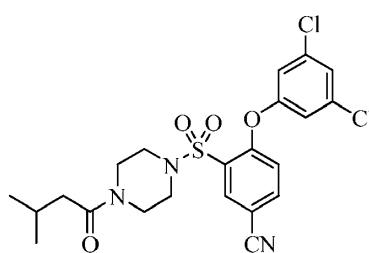
69



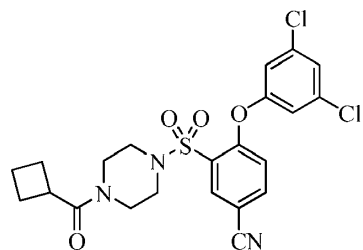
70



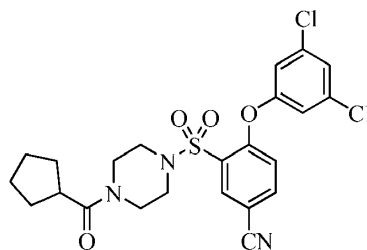
71



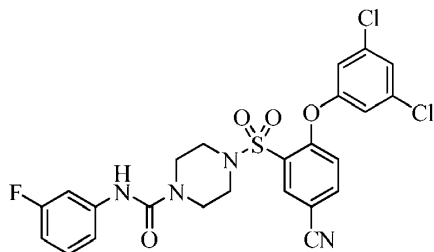
72



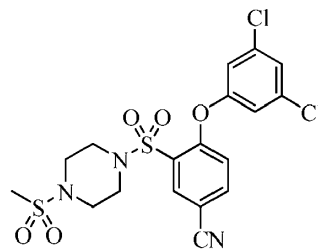
73



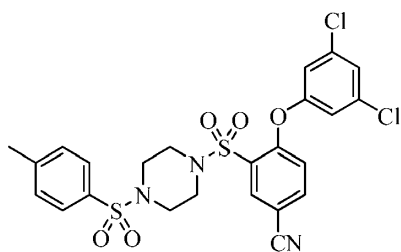
74



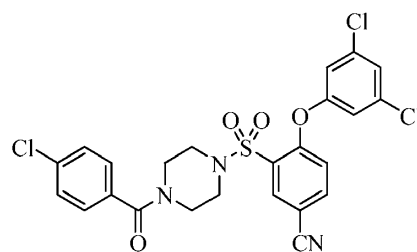
75



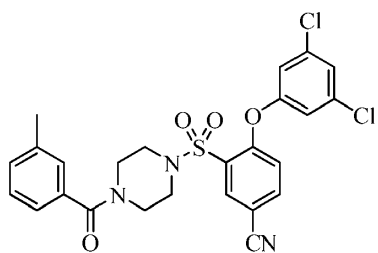
76



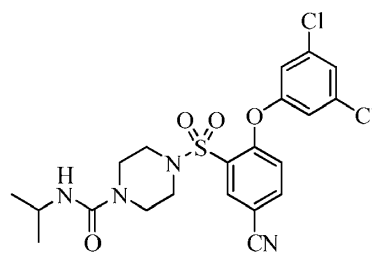
77



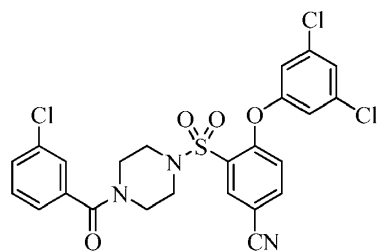
78



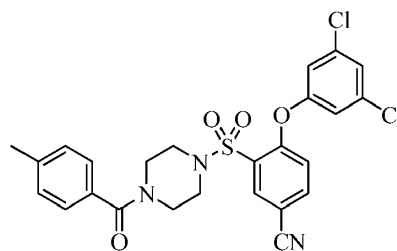
79



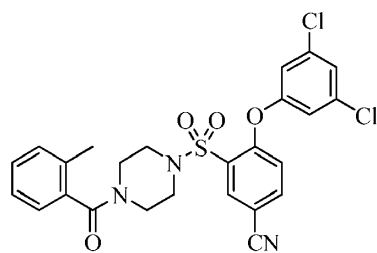
80



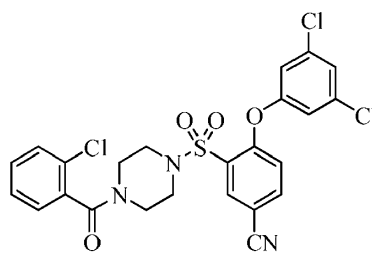
81



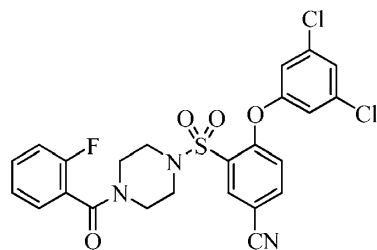
82



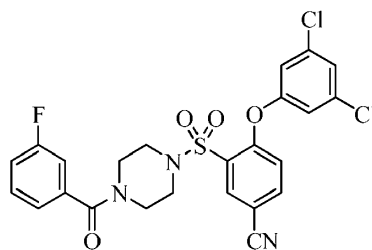
83



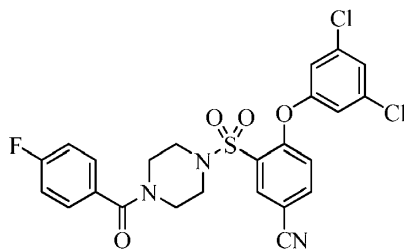
84



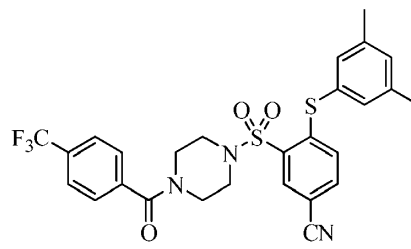
85



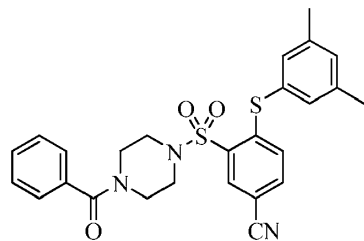
86



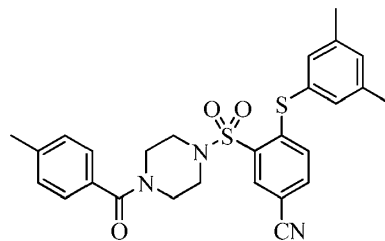
87



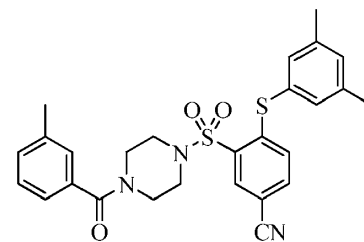
88



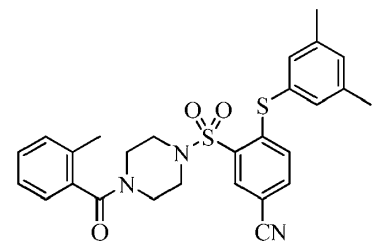
89



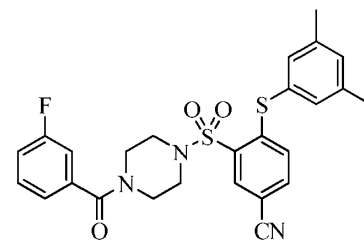
90



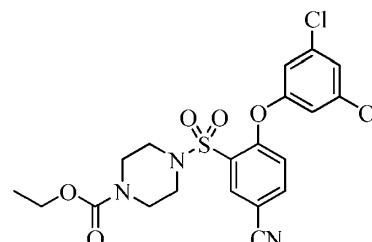
91



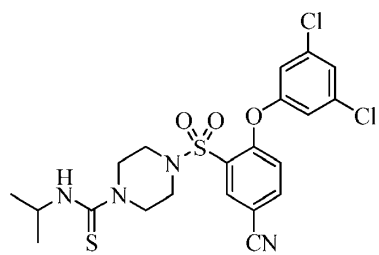
92



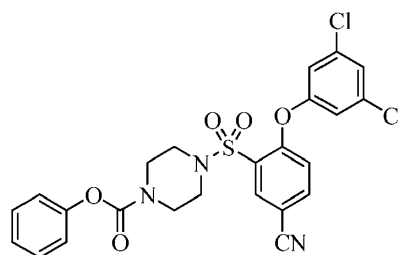
93



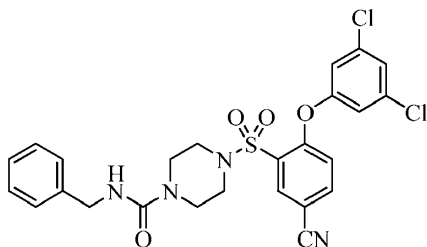
94



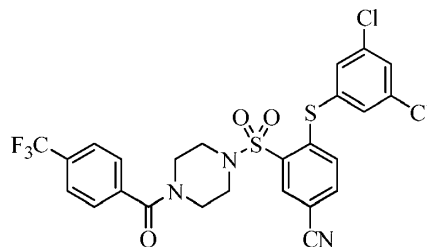
95



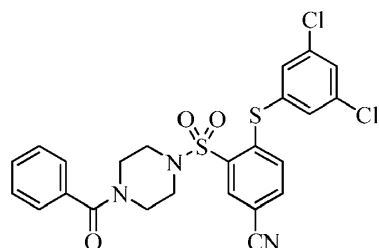
96



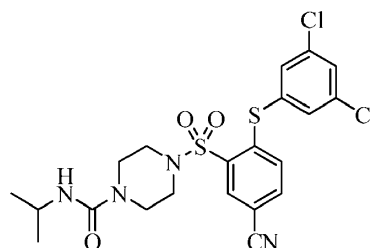
97



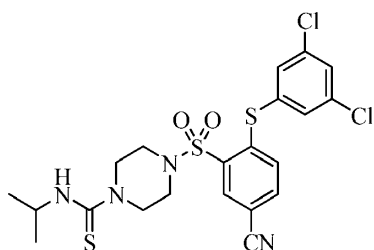
98



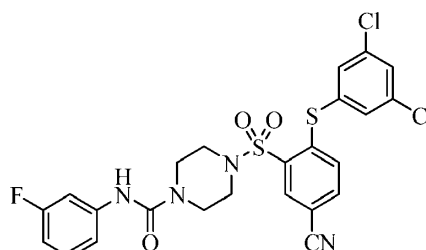
99



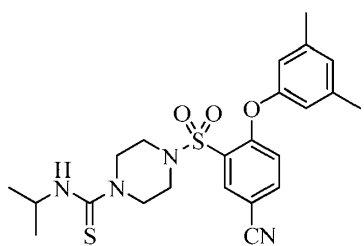
100



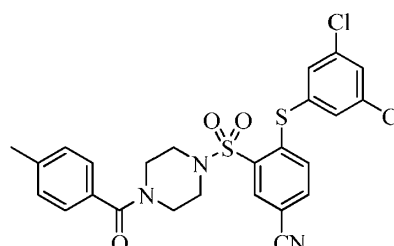
101



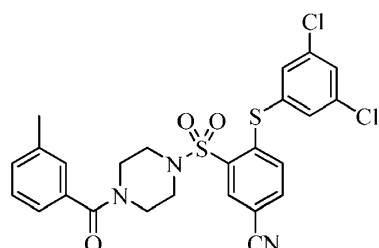
102



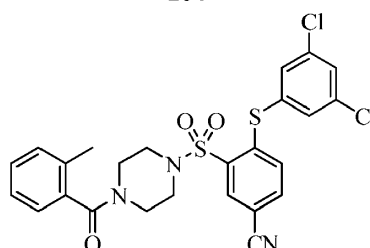
103



104

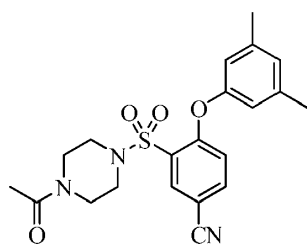


105

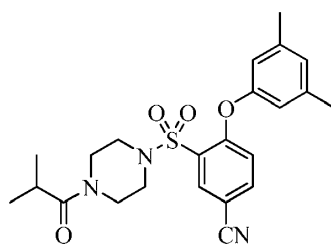


106

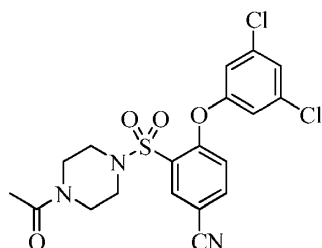




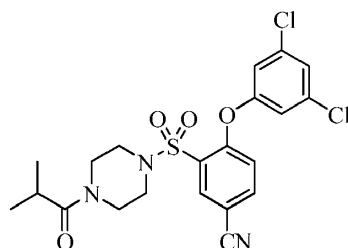
107



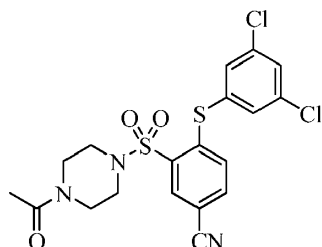
108



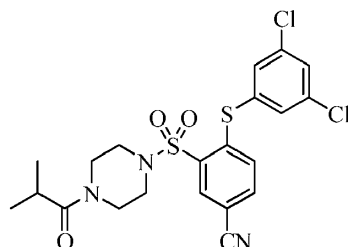
109



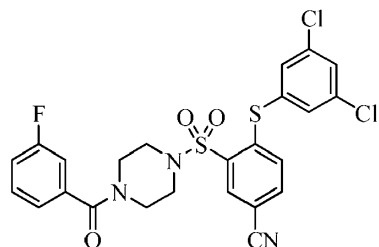
110



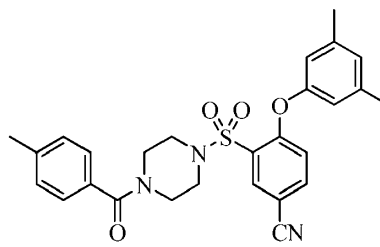
111



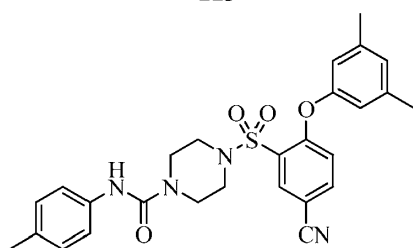
112



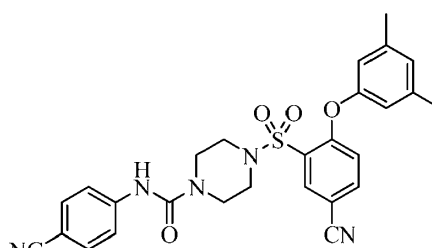
113



114

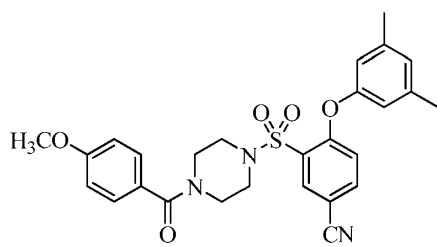


115

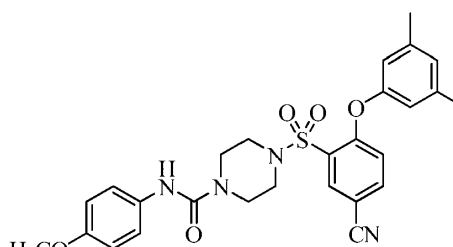


116

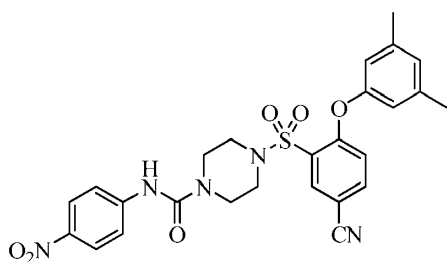
5



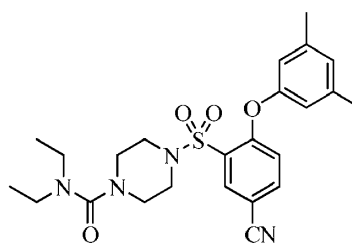
117



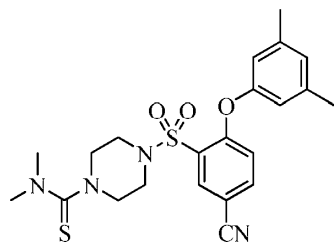
118



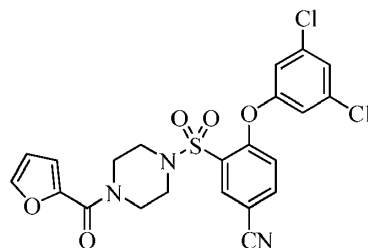
119



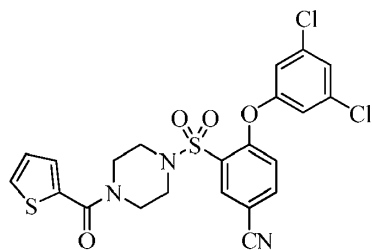
120



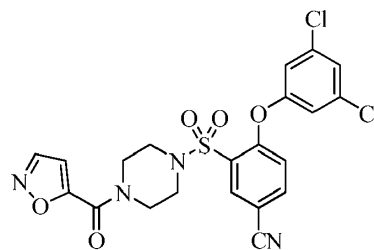
121



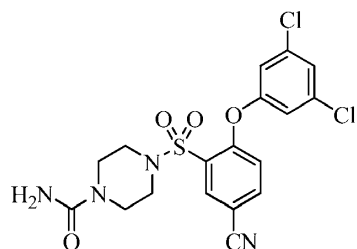
122



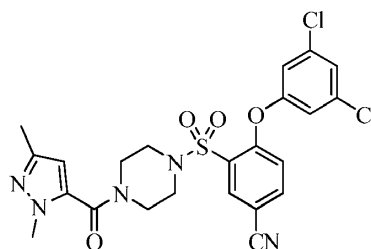
123



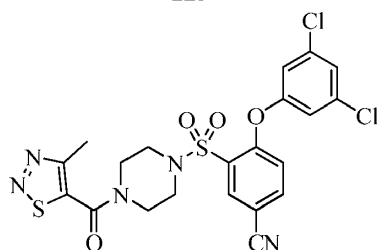
124



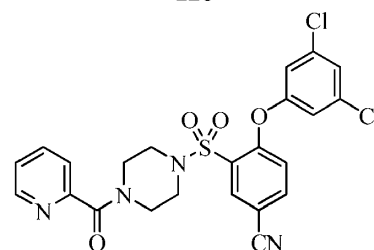
125



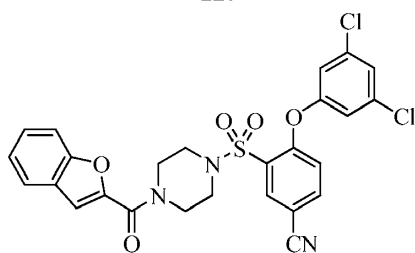
126



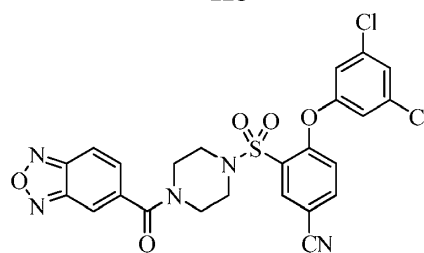
127



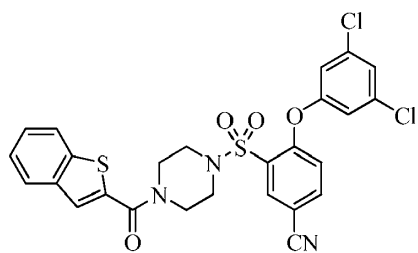
128



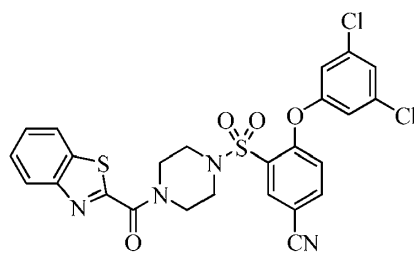
129



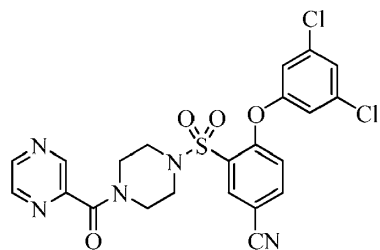
130



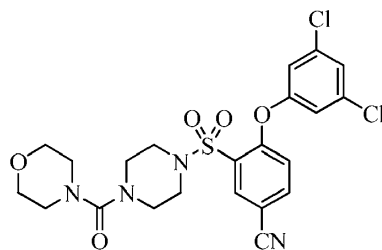
131



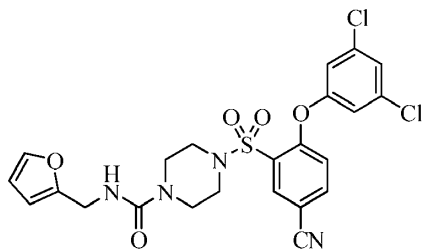
132



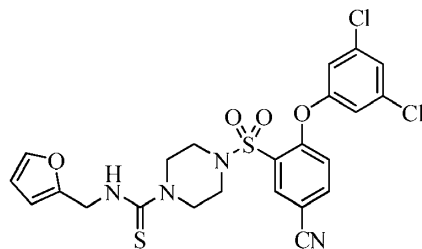
133



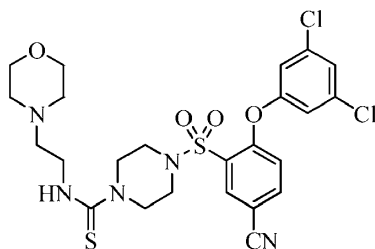
134



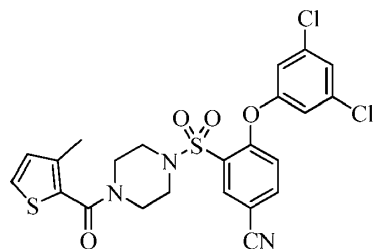
135



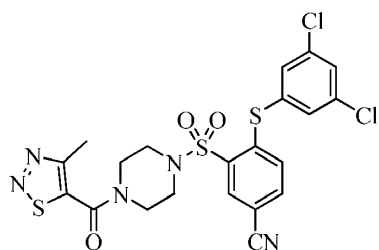
136



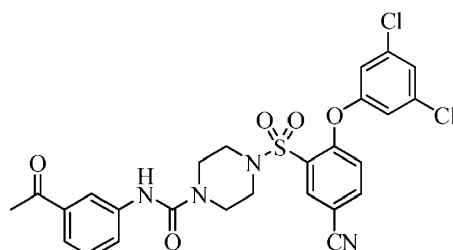
137



138

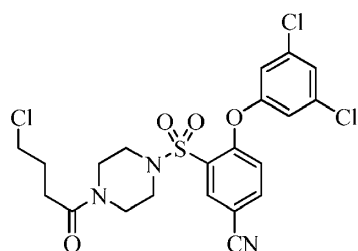


139

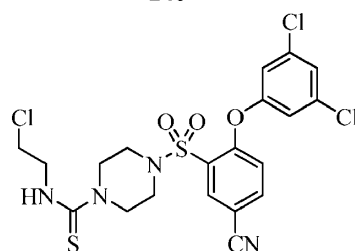


140

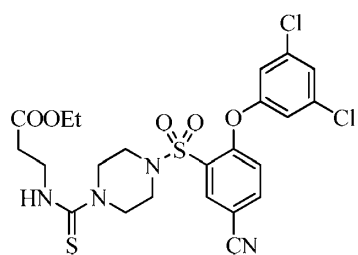
5



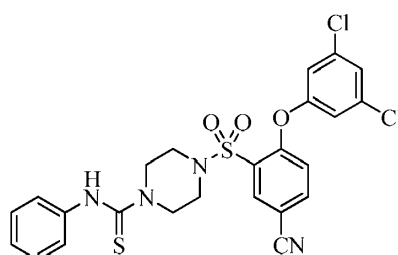
141



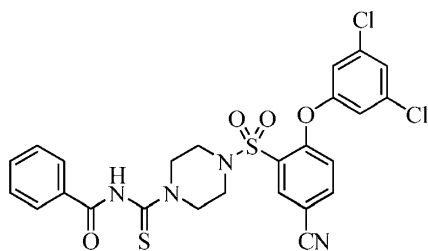
142



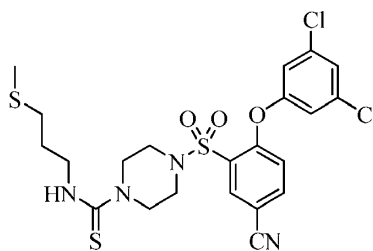
143



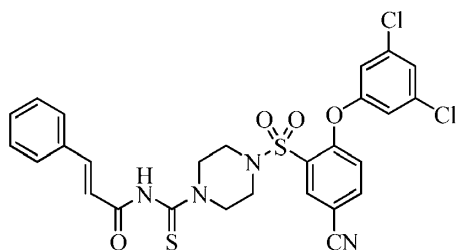
144



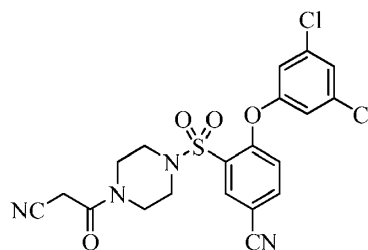
145



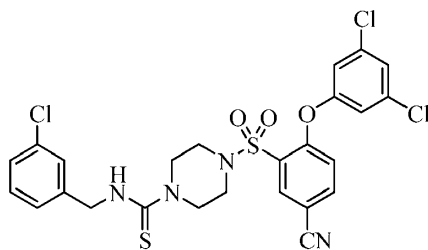
146



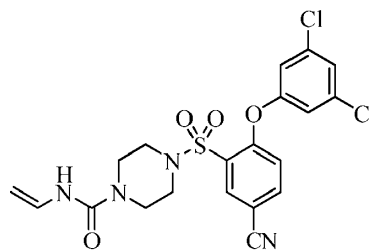
147



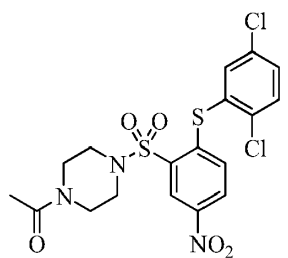
148



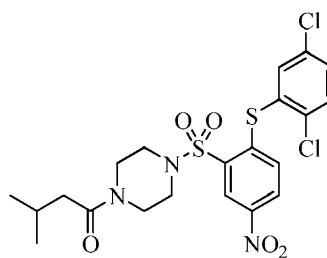
149



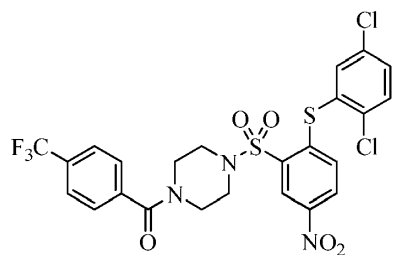
150



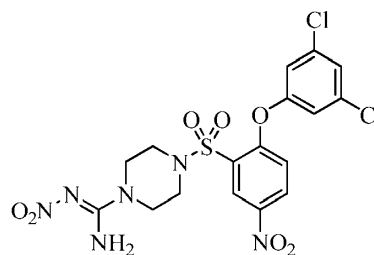
151



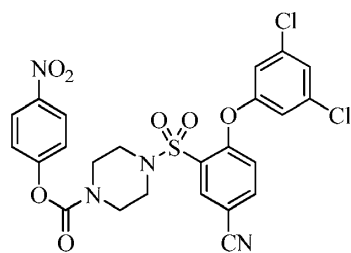
152



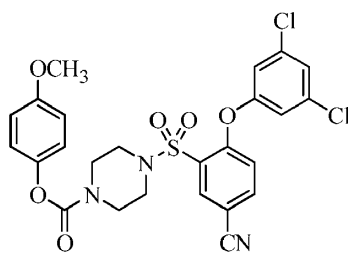
153



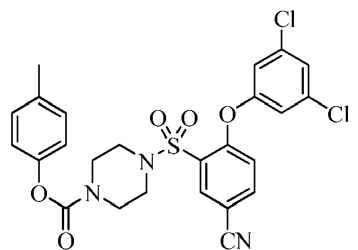
154



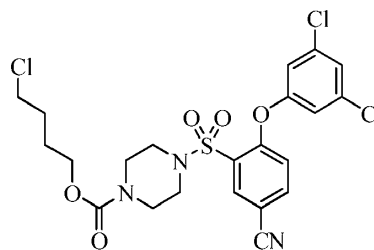
155



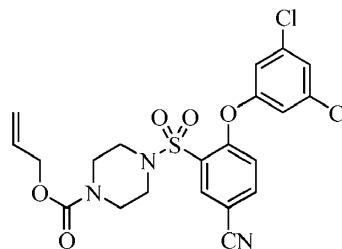
156



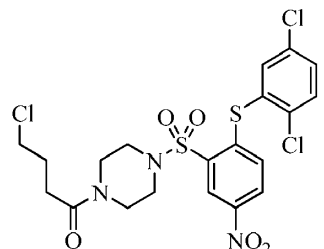
157



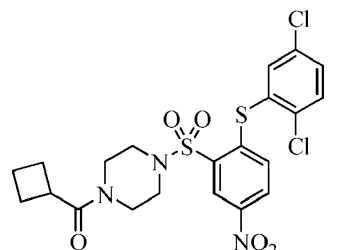
158



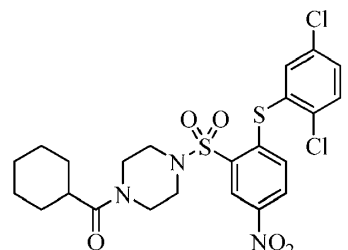
159



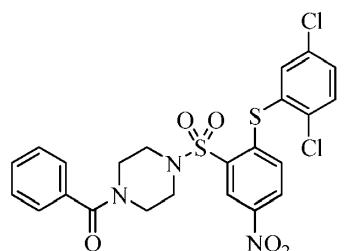
160



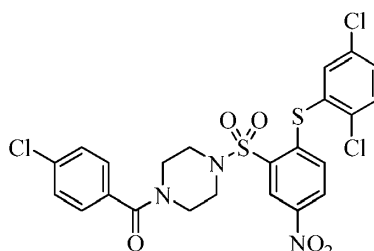
161



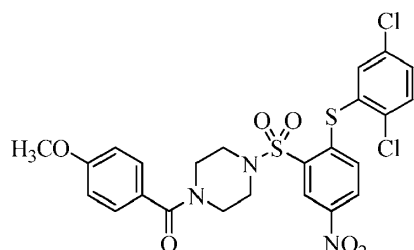
162



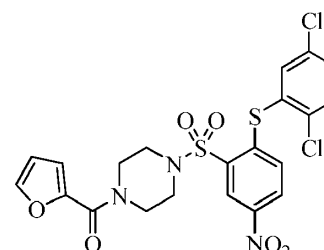
163



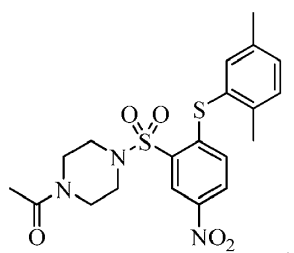
164



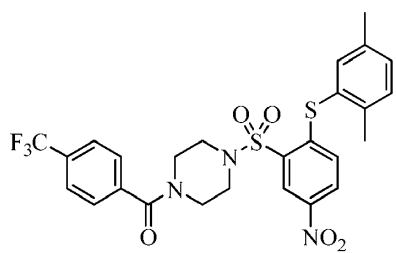
165



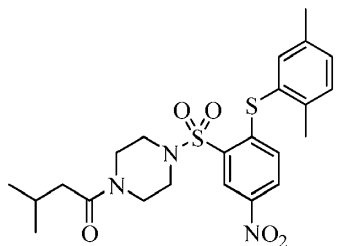
166



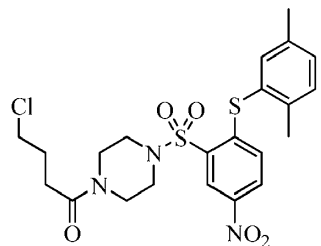
167



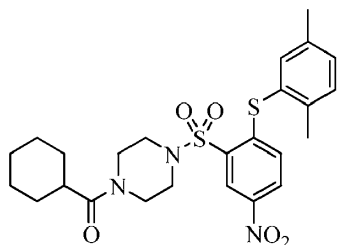
168



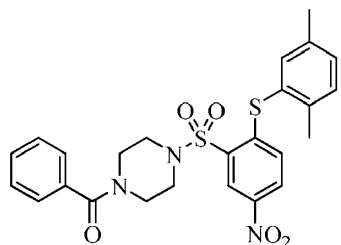
169



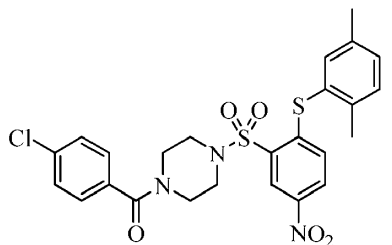
170



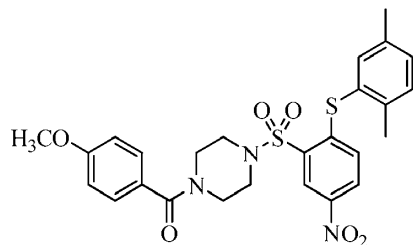
171



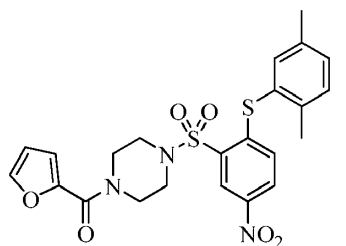
172



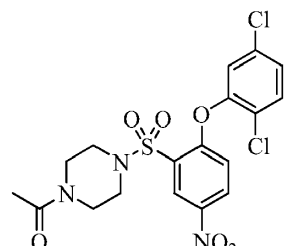
173



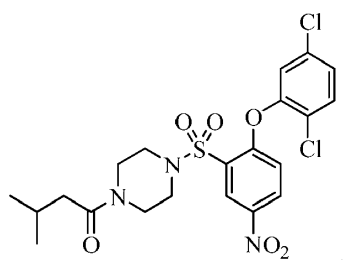
174



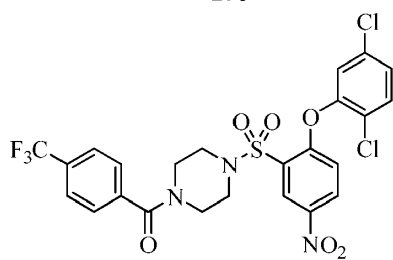
175



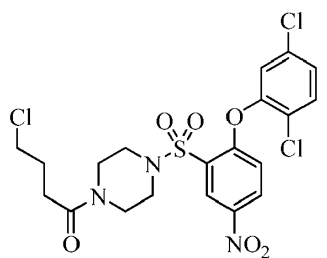
176



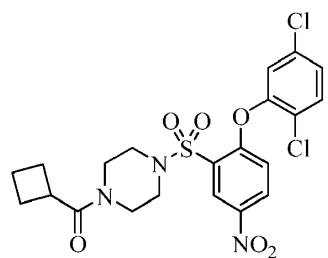
177



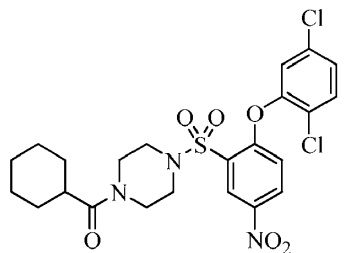
178



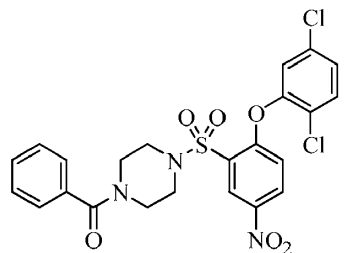
179



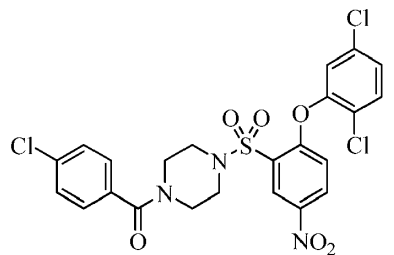
180



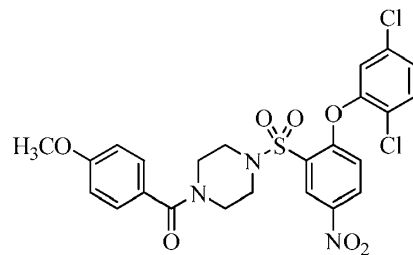
181



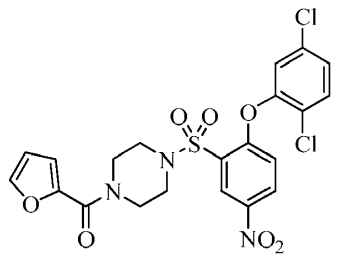
182



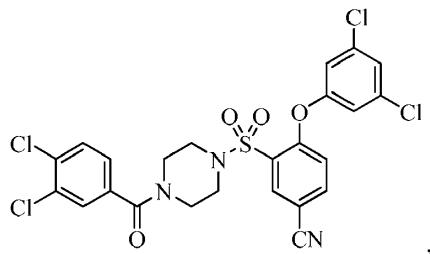
183



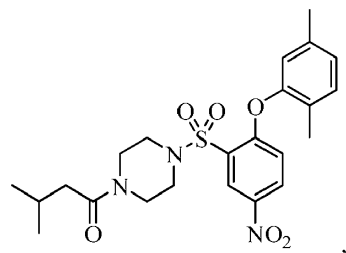
184



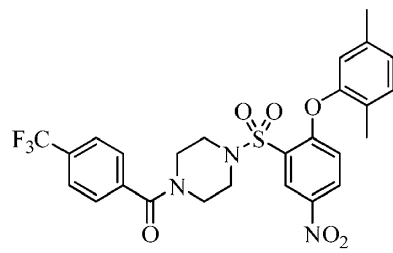
185



186

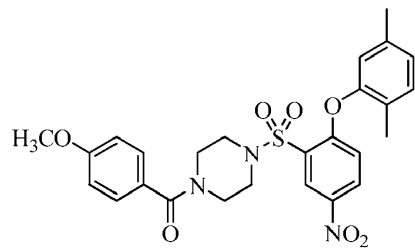


187

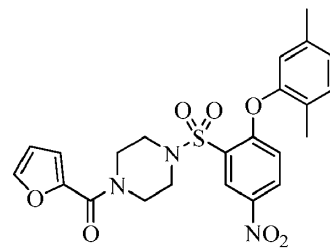


188

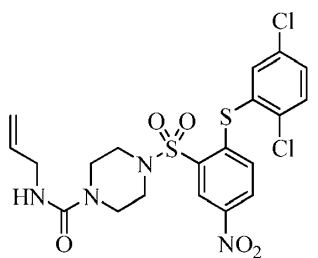
5



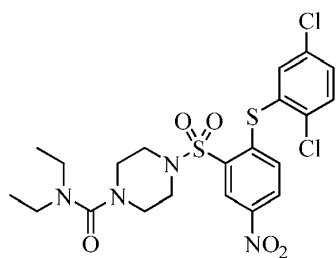
189



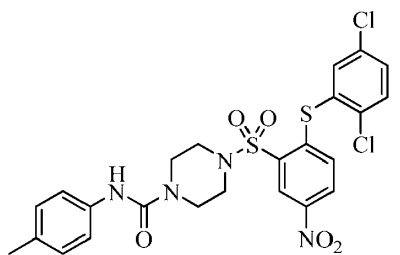
190



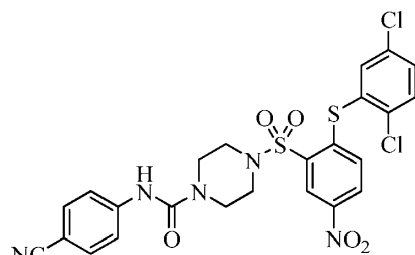
191



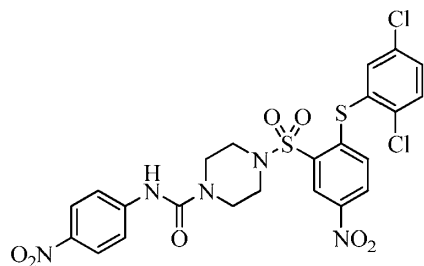
192



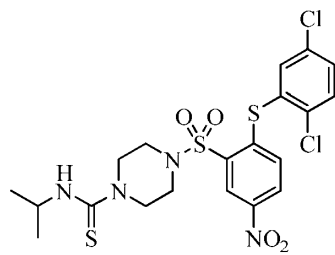
193



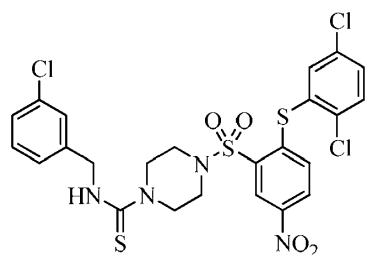
194



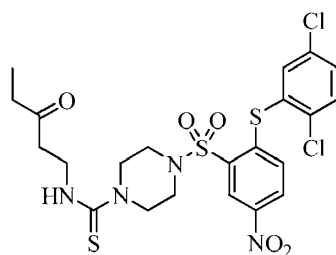
195



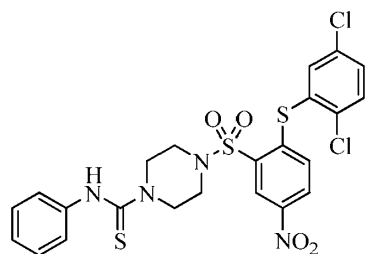
196



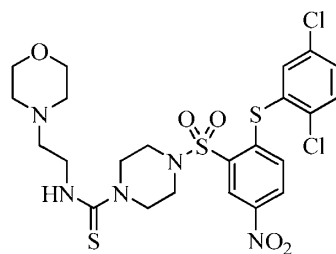
197



198

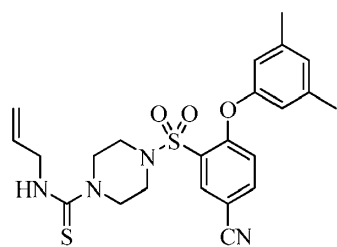


199

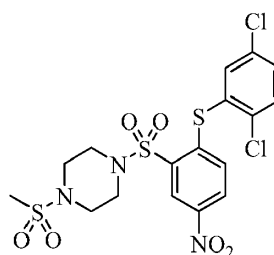


200

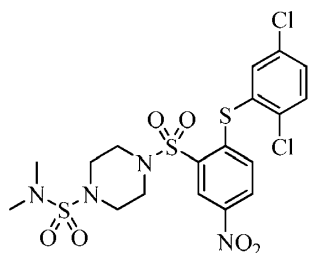




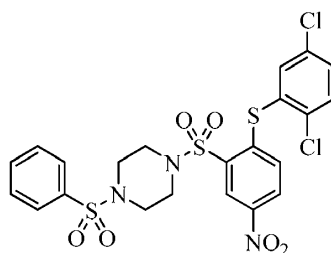
201



202

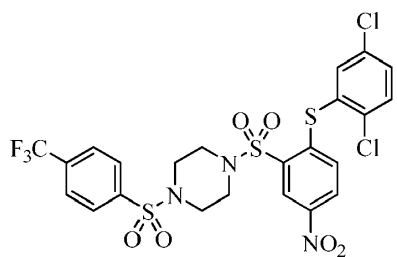


203



204

y



205

5

y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, tautómeros, y mezclas de dos o más tautómeros de los mismos; y sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

32. El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 31, en el que el compuesto es una sal clorhidrato.

15

33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

34. La composición farmacéutica del punto 33, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

35. La composición farmacéutica del punto 33 o 34, en la que la composición se formula para administración de una sola dosis.

25

36. La composición farmacéutica del punto 35, en la que la composición se formula como forma de dosificación oral, parenteral, o intravenosa.

30

37. La composición farmacéutica del punto 36, en la que la forma de dosificación oral es un comprimido o cápsula.

38. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección mediado por CCR3 en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 33 a 37.

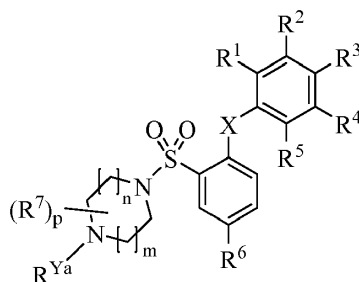
35

39. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con eosinófilos en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 33 a 37.

- 5 40. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con basófilos en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 33 a 37.
- 10 41. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con mastocitos en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 33 a 37.
- 15 42. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 33 a 37.
- 20 43. El método de cualquiera de los puntos 38 a 42, en el que el trastorno, enfermedad, o afección se selecciona entre el grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma inducida por 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 eosinófila, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus sistémico eritematoso, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo a aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, psoriasis, eccema, EPOC (trastorno pulmonar obstructivo crónico), artritis, artritis reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, y trastornos cardiovasculares.
- 25 44. El método del punto 43, en el que el trastorno, enfermedad, o afección es asma, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o conjuntivitis alérgica.
- 30 45. El método de cualquiera de los puntos 38 a 44, en el que el compuesto se administra por vía oral, por vía parenteral, o por vía tópica.
- 35 46. El método de cualquiera de los puntos 38 a 45, en el que el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.
47. Un método para la modulación de la actividad de CCR3, que comprende poner en contacto un receptor de CCR3 con el compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 33 a 37.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

5 o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

10 cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son halo o alquilo  $C_{1-6}$ , y los tres restantes son hidrógeno;

$R^6$  es ciano o nitro;

15  $R^7$  es (a) halo, ciano, nitro, oxo o guanidina; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterociclilo; o (c)  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)OR^{1a}$ ,  $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OS(O)R^{1a}$ ,  $-OS(O)_2R^{1a}$ ,  $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ ,  $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ,  $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ , o  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$  X es O o S;

$R^{Ya}$  es  $-C(O)R^{1a}$ , con la condición de que  $R^{Ya}$  no sea  $-C(O)H$ ;

m es 1;

20 n es 1;

p es 0; y

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

25 en la que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado entre (a) ciano, halo y nitro; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q; y (c)  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^d$ ,  $-NR^aC(O)OR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^d$ ,  $-NR^aS(O)_2R^d$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)NR^bR^c$  y  $-S(O)_2NR^bR^c$ , en la que cada  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (iii)  $R^b$  y  $R^c$  junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q;

30 en la que cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) ciano, halo y nitro; (b) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo y heterociclilo; y (c)  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C(NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)OR^e$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(O)R^h$ ,  $-NR^eC(O)OR^h$ ,  $-NR^eC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)R^h$ ,  $-NR^eS(O)_2R^h$ ,  $-NR^eS(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-SR^e$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)NR^fR^g$  y  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; en la que cada  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  y  $R^h$  es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , aralquilo  $C_{7-15}$ , heteroarilo o heterociclilo; o (iii)  $R^f$  y  $R^g$  junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.

45 2. El compuesto de la reivindicación 1,

en el que  $R^{1a}$  es (b) alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre ciano, halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , arilo  $C_{6-14}$ , heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)R^a$ ,

50  $-C(O)OR^a$  y  $-SR^a$ , donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo  $C_{1-6}$ ; (c) alquenilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con arilo  $C_{6-14}$ ; (d) cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo  $C_{1-6}$ ; (e) arilo  $C_{6-14}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano,  $-OR^a$ ,  $-C(O)R^a$ , y alquilo  $C_{1-6}$ , donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido

55

con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; o (g) heterociclilo; o

en el que R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -C(O)R<sup>a</sup>, donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halo o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

en el que R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo y etoxicarbonilo; o

en el que R<sup>1a</sup> es (b) alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) alqueno C<sub>2-6</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo; (d) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; (e) arilo C<sub>6-14</sub>, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo; o

en el que R<sup>1a</sup> es (b) metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo y etoxicarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1.2.5]oxadiazolilo, benzotienilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.

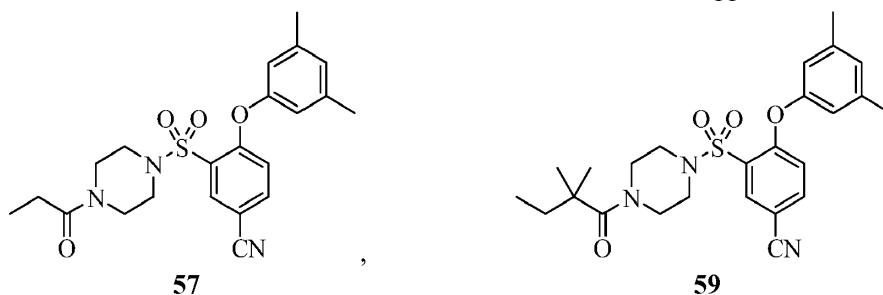
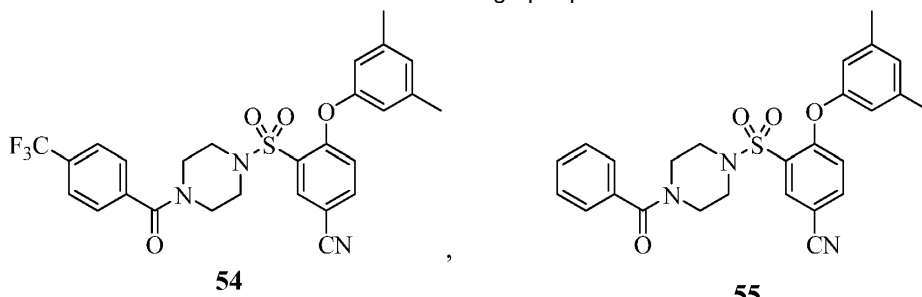
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cloro o metilo, y los tres restantes son hidrógeno.

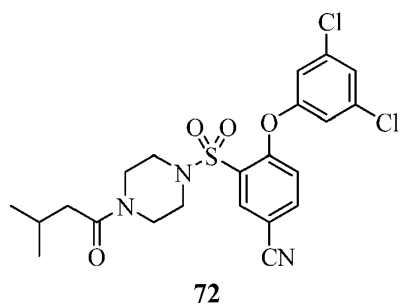
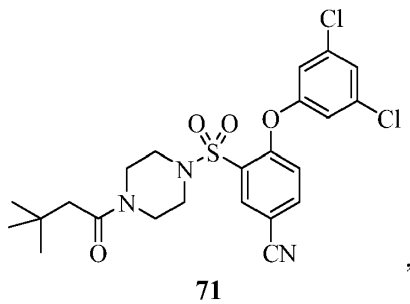
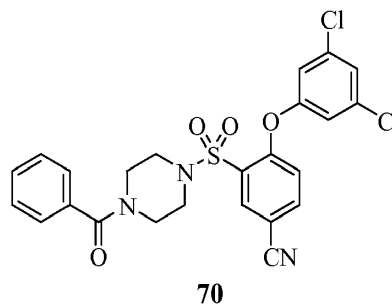
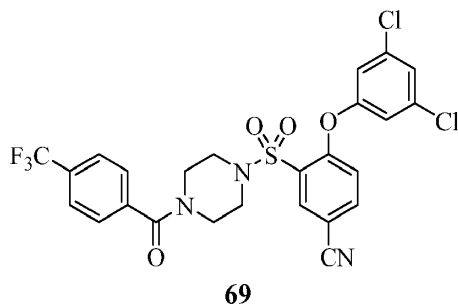
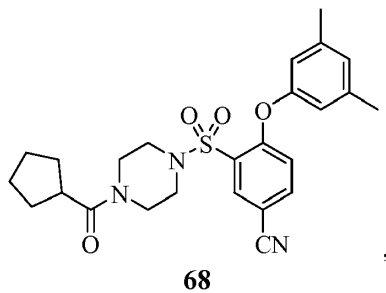
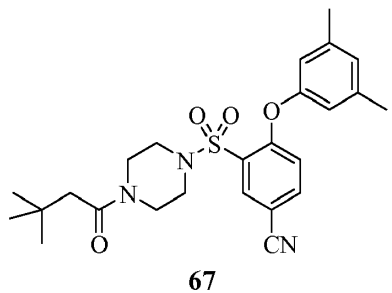
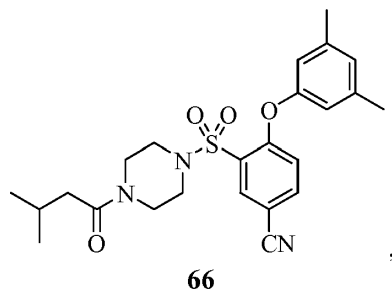
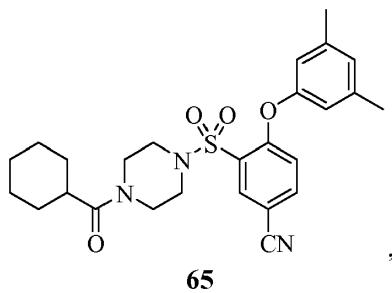
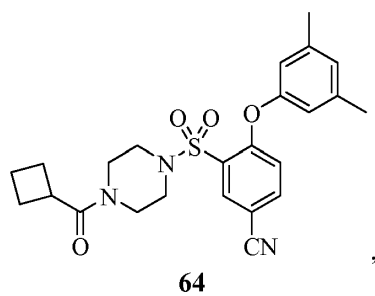
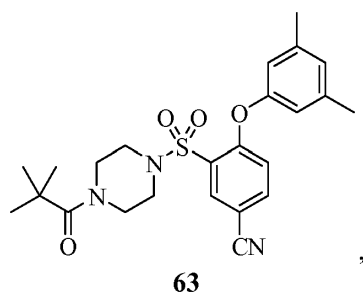
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son cloro o metilo; preferiblemente en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son cloro; o preferiblemente en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son metilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son cloro o metilo; preferiblemente en el que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son cloro; o preferiblemente en el que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son metilo.

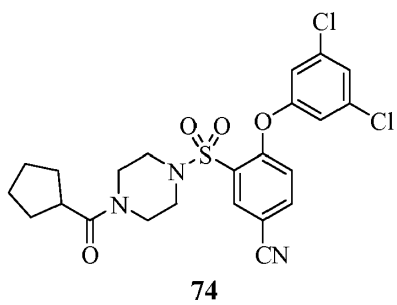
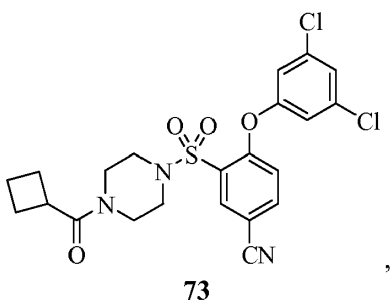
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.

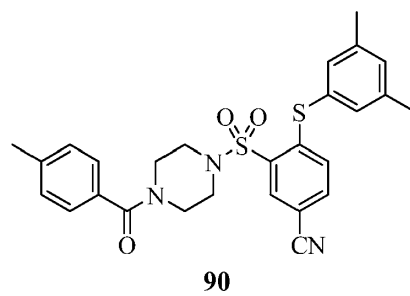
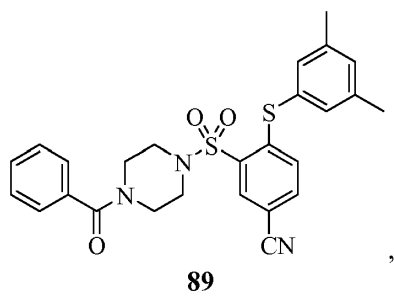
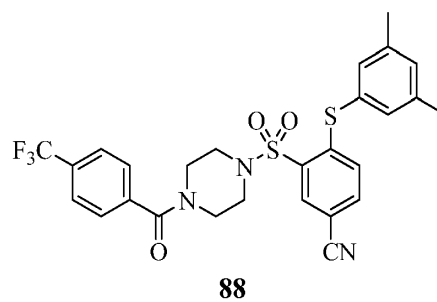
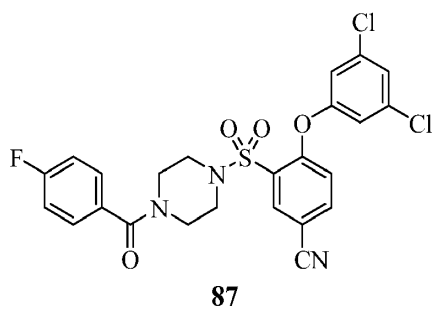
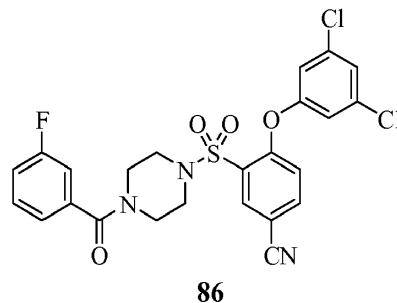
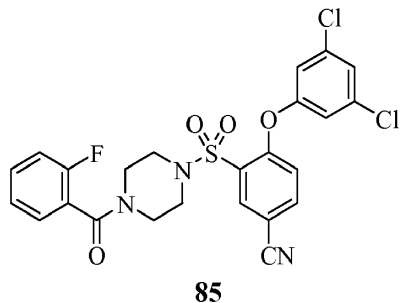
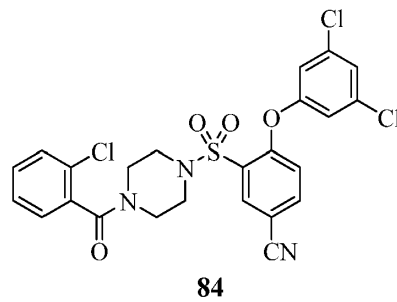
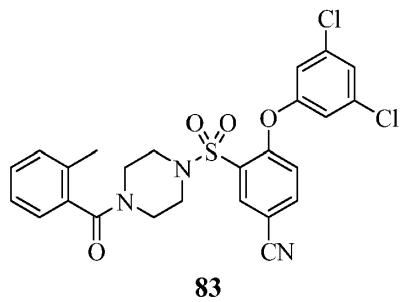
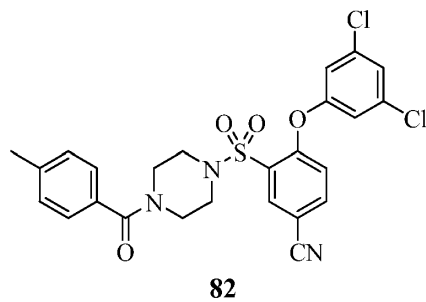
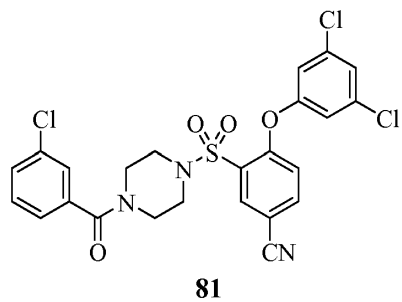
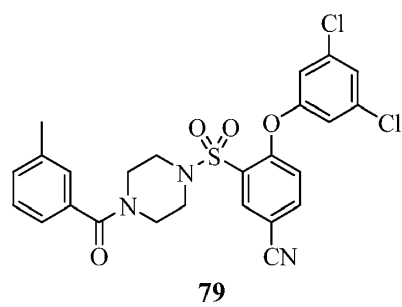
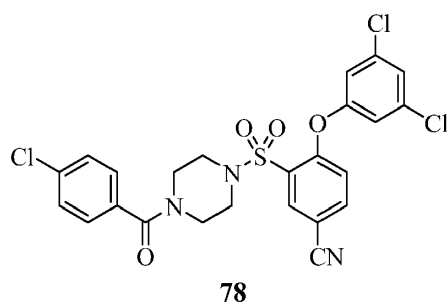
7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

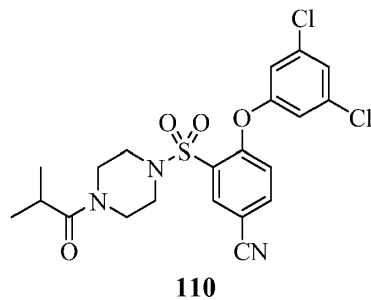
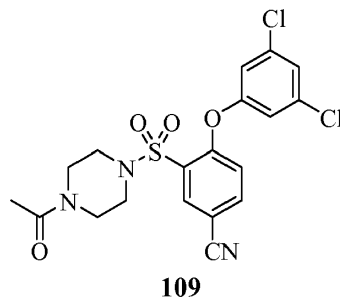
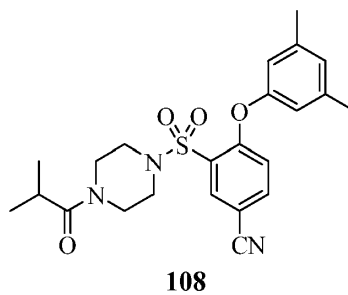
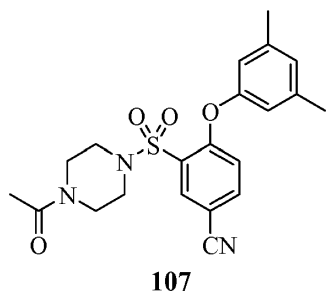
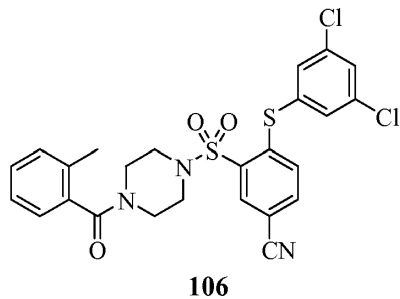
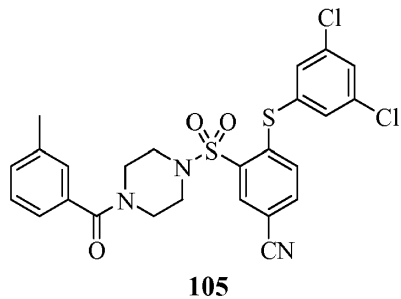
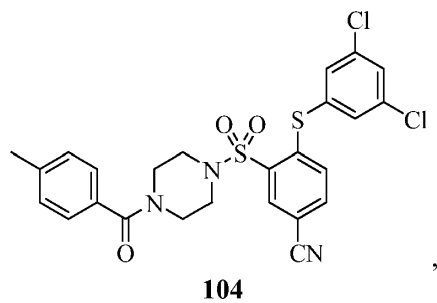
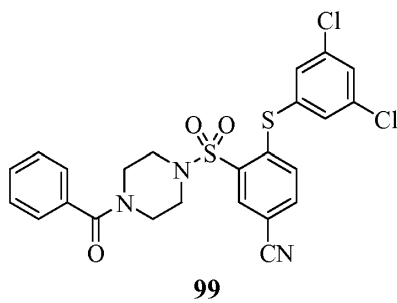
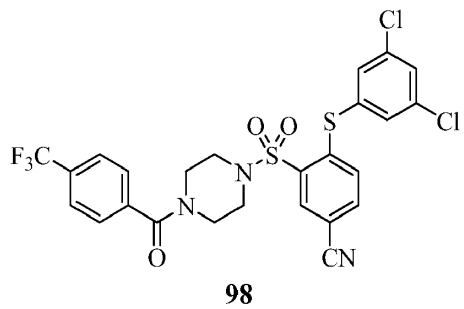
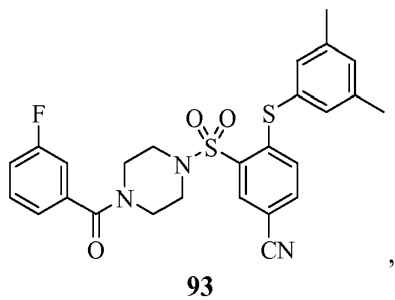
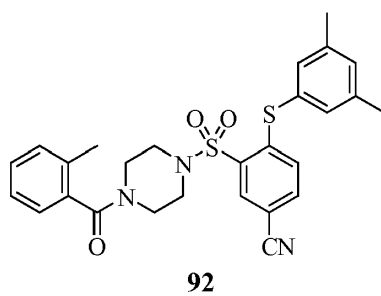
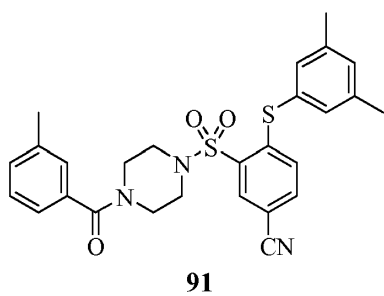


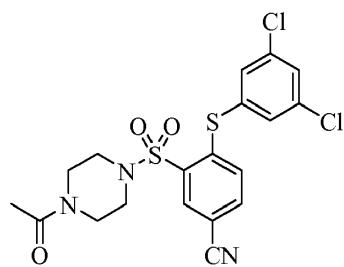


5

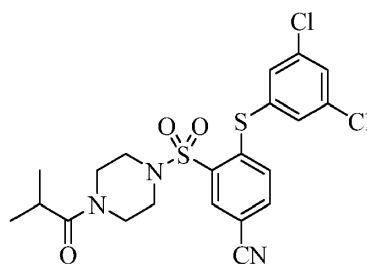




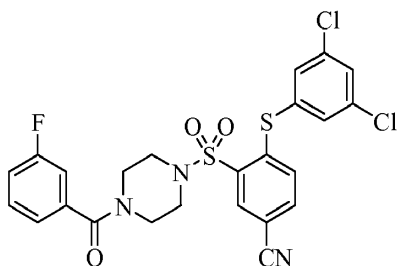




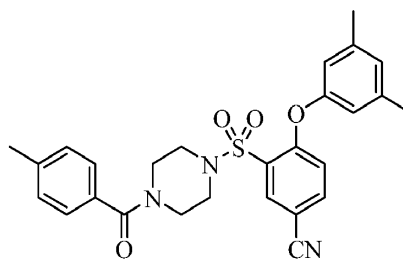
111



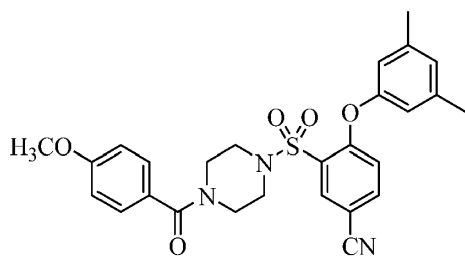
112



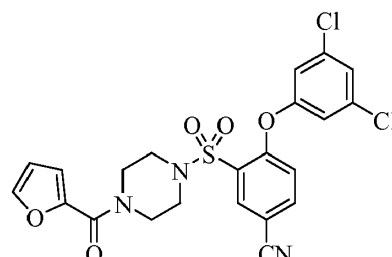
113



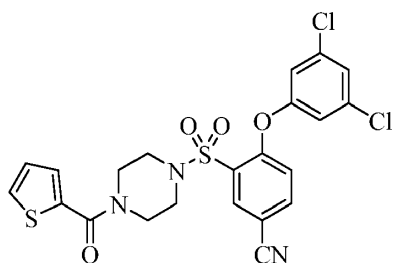
114



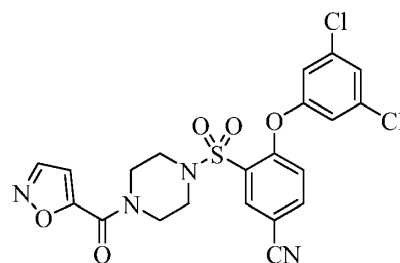
117



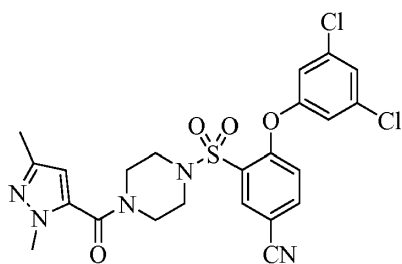
122



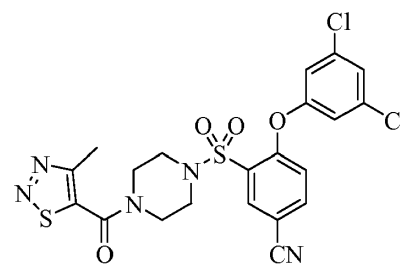
123



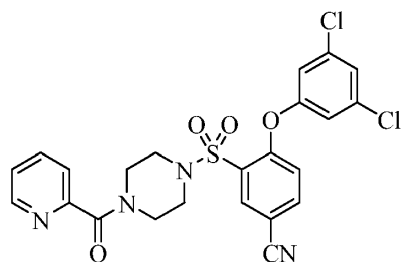
124



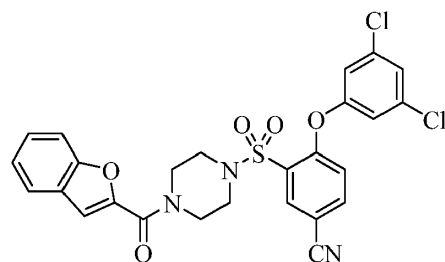
126



127

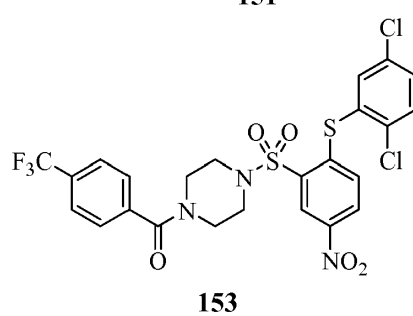
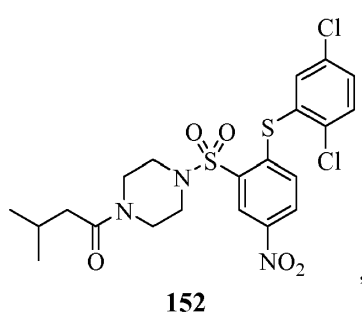
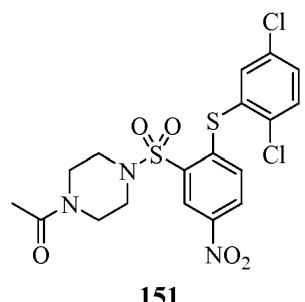
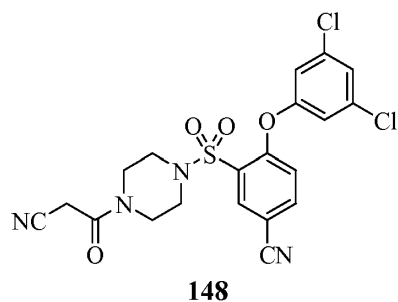
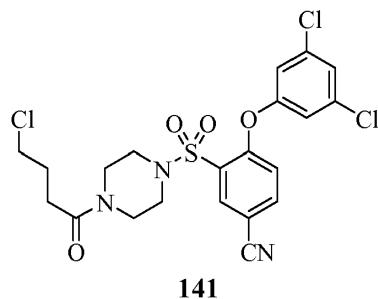
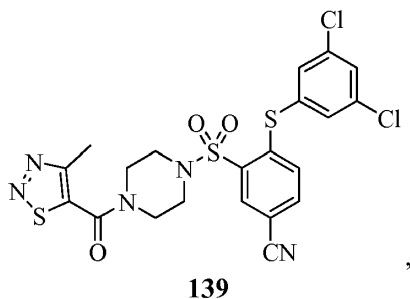
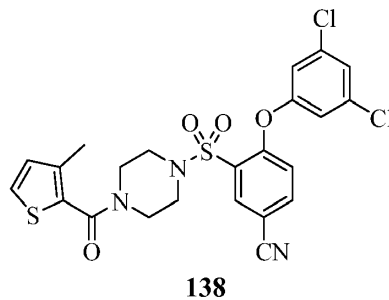
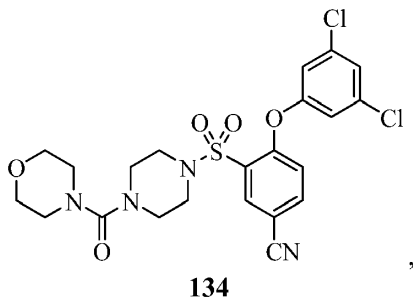
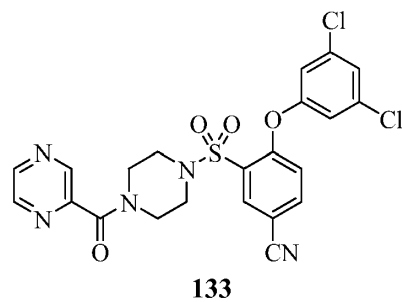
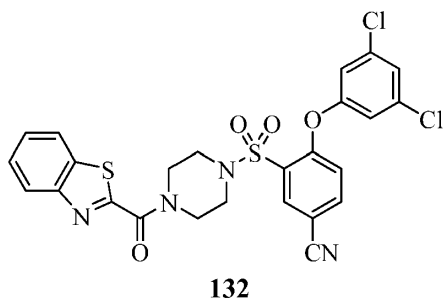
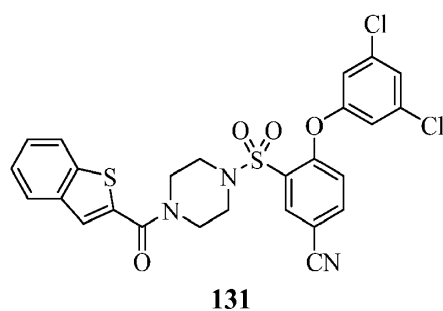
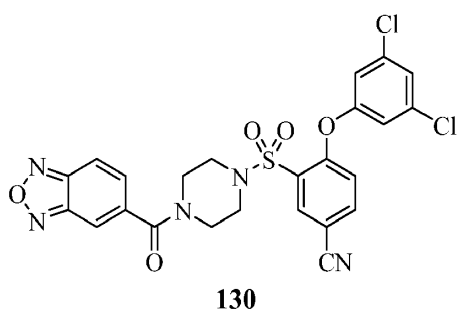


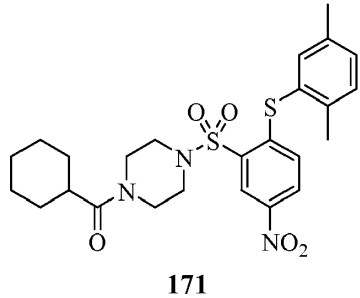
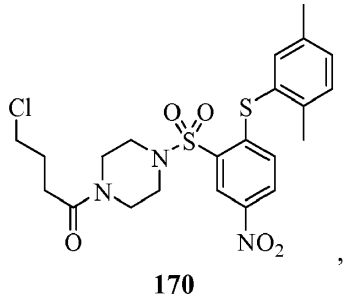
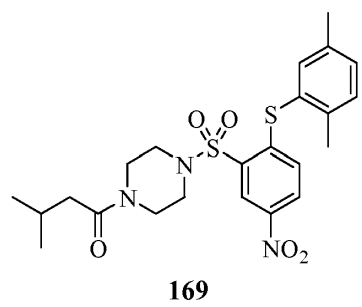
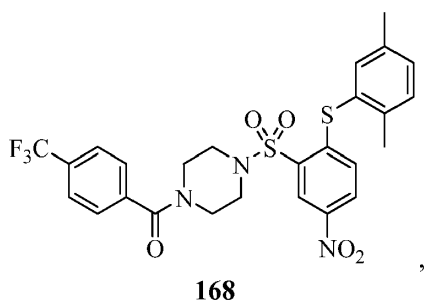
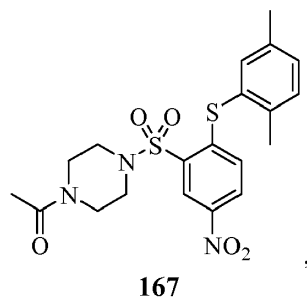
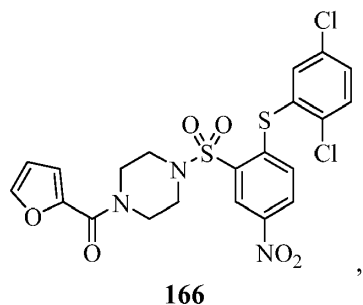
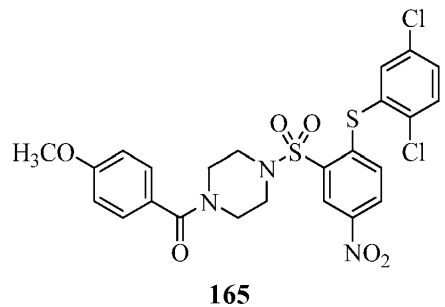
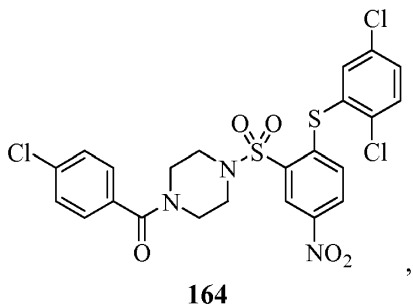
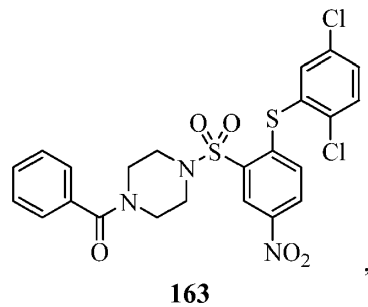
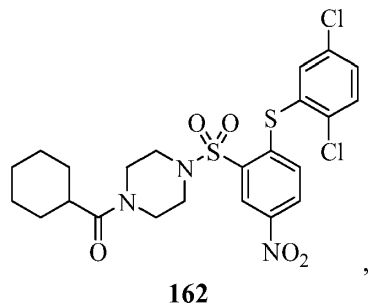
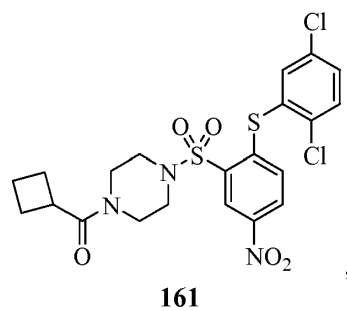
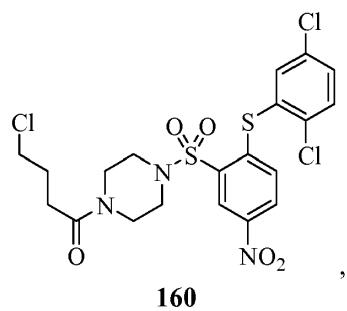
128

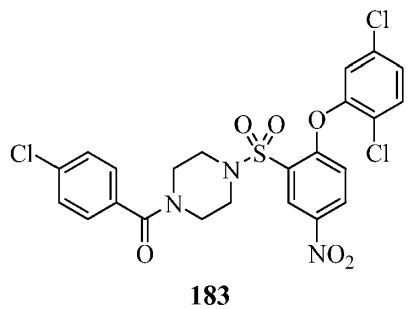
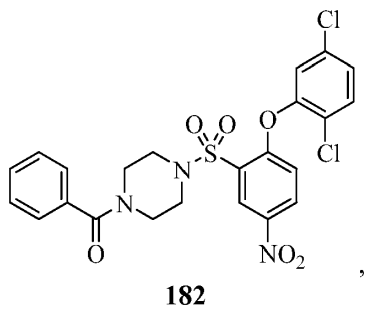
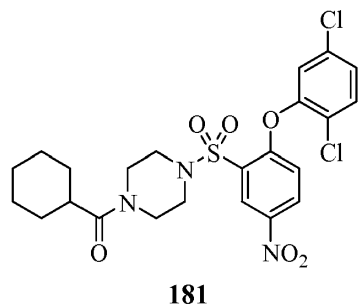
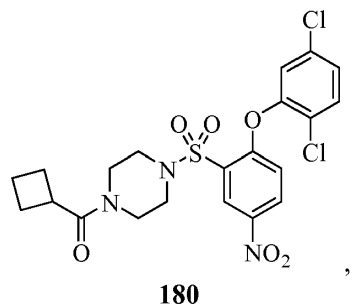
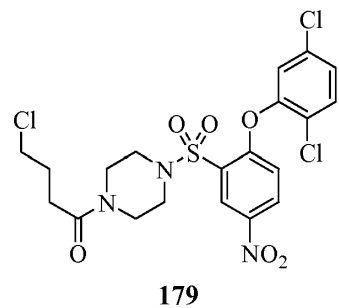
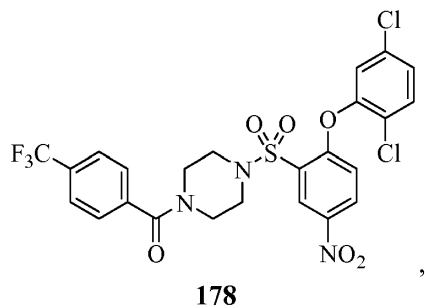
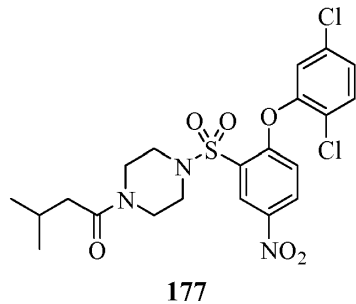
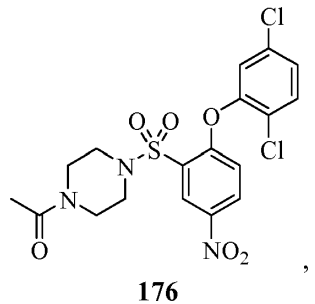
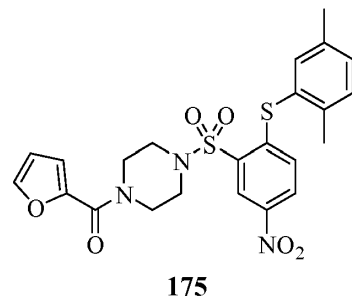
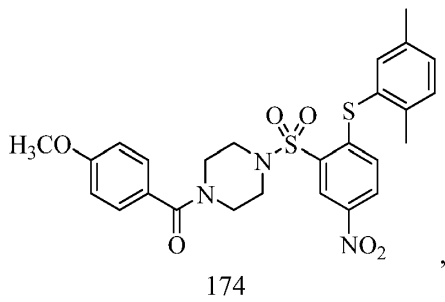
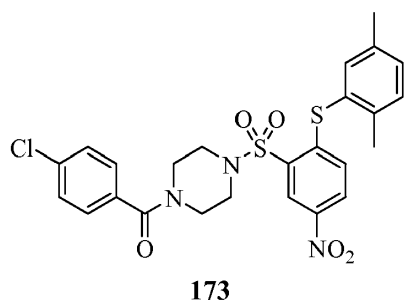
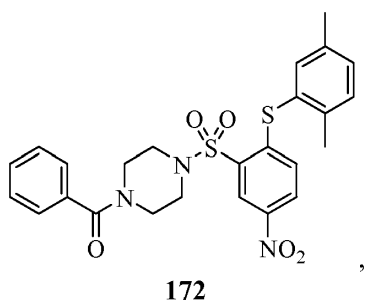


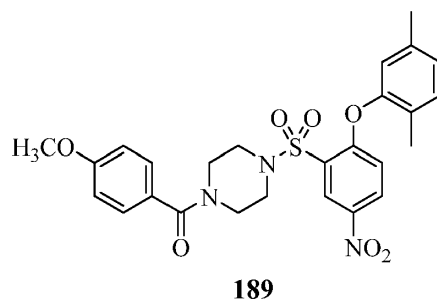
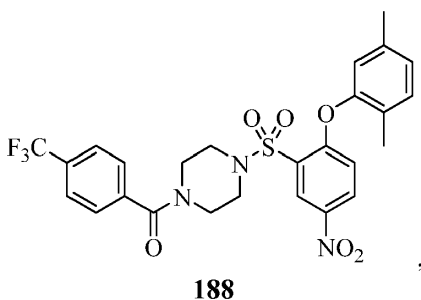
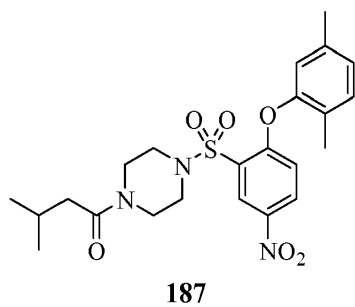
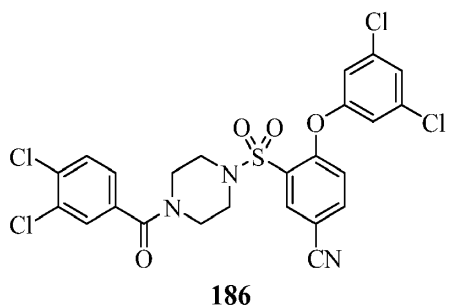
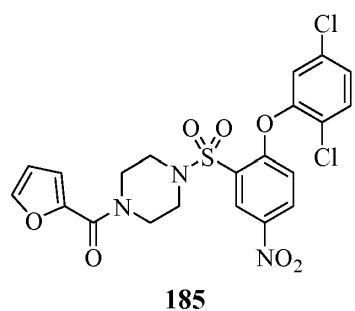
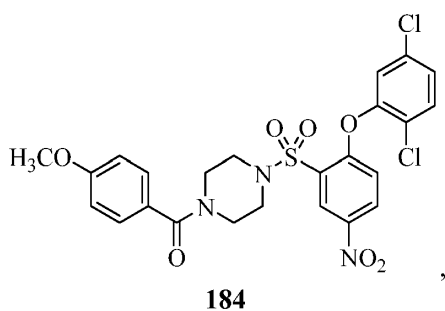
129



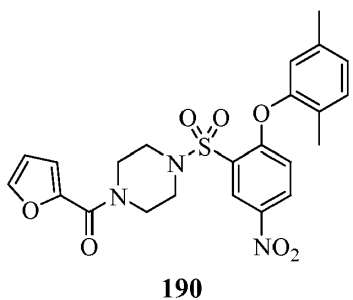








y



5

y enantiómeros, mezclas de enantiómeros, mezclas de dos o más diastereómeros, tautómeros, y mezclas de dos o más tautómeros de los mismos; y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto es una sal clorhidrato.

15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, o tautómero del mismo; y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables; y que además comprende opcionalmente un segundo agente terapéutico.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición se formula para administración de una sola dosis; en la que la composición opcionalmente se formula como forma de dosificación oral, parenteral, o intravenosa; en la que la forma de dosificación oral es preferentemente un comprimido o cápsula.

20 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10 para uso en un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección mediado por CCR3.

25 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10 para uso en:

- un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con eosinófilos; o  
un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con basófilos; o  
5 un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o afección relacionado con mastocitos.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 o  
10 para uso en un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria.
14. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13,  
en el que el trastorno, enfermedad, o afección se selecciona entre el grupo que consiste en asma, asma alérgica,  
15 asma inducida por 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 eosinófila, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de  
Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus sistémico eritematoso, psoriasis, acné, esclerosis múltiple,  
rechazo a aloinjerto, lesión por reperfusión, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria  
20 crónica, leucocitosis basofílica, eccema, EPOC (trastorno pulmonar obstructivo crónico), artritis, artritis reumatoide,  
artritis psoriática, osteoartritis, y trastornos cardiovasculares; o  
en el que el trastorno, enfermedad, o afección es asma, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis  
atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o conjuntivitis alérgica.
15. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14,  
25 en el que el compuesto es para su administración por vía oral, por vía parenteral, o por vía tópica; y/o  
en el que el compuesto es para su administración en combinación con un segundo agente terapéutico.