(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 664 984**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010** **E 14161287 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 2749554**

(54) Título: **Arilsulfonamidas 2,5-disustituidas antagonistas de CCR3**

(30) Prioridad:

22.04.2009 US 171626 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2018

(73) Titular/es:

SMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
6185 E. Cornerstone Court 106
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

LY, TAI WEI y
POTTER, GARRETT THOMAS

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 664 984 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

Arilsulfonamidas 2,5-disustituidas antagonistas de CCR3

Campo

En el presente documento, se proporcionan arilsulfonamidas 2,5-disustituidas que son útiles para modular la actividad de CCR3, y composiciones farmacéuticas de las mismas. También se proporcionan en el presente documento compuestos y composiciones para su uso en métodos para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de un trastorno, una enfermedad o una afección mediada por CCR3.

Antecedentes

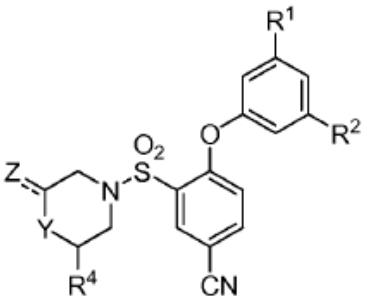
El receptor de quimiocinas CC 3 (CCR3) es un receptor acoplado a proteína G de 7 dominios transmembrana, que se une a una variedad de quimiocinas C-C, incluyendo eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y RANTES (CCL5). Se sabe que CCR3 es un receptor de quimiocinas principal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

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

La solicitud de patente europea EP1849469 se refiere a derivados de sulfonamida, y la solicitud de patente europea EP1997495 se refiere a derivados de bencenosulfonamida que tienen actividad antagonista CCR3 y pueden usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de CCR3, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica y otros trastornos inflamatorios/inmunológicos.

Sumario de la divulgación

En el presente documento, se proporciona una arilsulfonamida 2,5-disustituida de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma:



II

Y y Z son

(i) Y es NR^5; y Z es =O; o

(ii) Y es O, S o SO_2; y Z es hidrógeno;

R^1 y R^2 son independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};
R^4 es hidrógeno; y
R^5 es hidrógeno.

También se proporciona en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además, en el presente documento, se proporciona un compuesto desvelado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de modulación de la actividad de CCR3.

Además, en el presente documento, se proporciona un compuesto desvelado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, de prevención o de mejora de uno o más síntomas de un trastorno, una enfermedad o una afección mediados por CCR3 en un sujeto.

Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la divulgación expuesta en el presente documento, a continuación, se define una serie de términos.

En general, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio de Química orgánica, Química médica y Farmacología descritos en el presente documento son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento en general tienen el mismo significado comúnmente entendido por el 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, prevalecerán las del presente apartado, a menos que se establezca lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación, 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 en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

Los términos "tratan", "tratar" y "tratamiento" pretenden incluir el alivio o la eliminación de un trastorno, una enfermedad o una afección, o de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, la enfermedad o la afección; o el alivio o la erradicación de la/s causa/s del propio trastorno, enfermedad o afección.

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

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

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, una composición o un 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 el resto de ingredientes de una formulación farmacéutica, y es adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación de beneficio/riesgo razonable. Véase, Remington: “The Science and Practice of Pharmacy”, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins:

Filadelfia, 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”, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

El término "aproximadamente" significa un error aceptable para un determinado valor según lo determinado por un experto habitual en la materia, que depende, en parte, de cómo se mida o determine el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa en 1, 2, 3 o 4 desviaciones típicas. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa en el 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 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, un trastorno o una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "principio activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en el presente documento.

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

El término "alquilo" se refiere a radical de hidrocarburo monovalente saturado, un lineal o ramificado, en el que el alquileno puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "alquilo" también abarca alquilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C_{1-20}), de 1 a 15 (C_{1-15}), de 1 a 10 (C_{1-10}) o de 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo C_{1-6} lineales y alquilo C_{3-6} ramificados también se denominan "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isómeras), *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_{1-6} se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "alquenilo" también engloba radicales que tienen configuraciones "*cis*" y "*trans*" o, como alternativa, configuraciones "*Z*" y "*E*", como aprecian los expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" engloba tanto alquenilo lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, alquenilo C_{2-6} se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquenilo es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), de 2 a 15 (C_{2-15}), de 2 a 10 (C_{2-10}) o de 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}) o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. El término "alquinilo" también engloba alquinilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquinilo es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), de 2 a 15 (C_{2-15}), de 2 a 10 (C_{2-10}) o de 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH_2C≡CH). Por ejemplo, alquinilo C_{2-6} se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

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

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo de hidrocarburo aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a

15 (C_{6-15}), o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos 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 pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, arilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o de uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea cuatro o inferior, 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 monocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. En ciertas realizaciones, heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico y/o sistema de anillos multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en el que uno o más de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos seleccionado independientemente de O, S o N; y el resto de átomos del anillo 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. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillos condensado o unido, 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 aromáticos.

El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzoisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidiopiranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y 1,3,5-tritinilo. En ciertas realizaciones, heterocíclico también puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, en el que R es, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, *n*-propoxi, 2-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi y 2-naftiloxi. En ciertas realizaciones, el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, alcoxi es alquil C_{1-6}-oxi.

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

El término "opcionalmente sustituido" pretende significar que un grupo, tal como un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o alcoxi, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre, por ejemplo, (a) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, 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 ($-NO_2$), $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$,

$-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ y $-S(O)_2NR^bR^c$, en los que cada R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo $_{C2-6}$, cicloalquilo C_{3-7}, arilo C_{6-14}, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, 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, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q. Como se usan en el presente documento, todos los grupos que pueden ser sustituidos están "opcionalmente sustituidos", a menos que se especifique lo contrario.

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

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

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

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

La expresión "de origen natural" o "natural" cuando se usa en relación con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedadoras y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y que no están manipulados por la mano del hombre. De igual manera, "de origen no natural" o "no natural" se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido modificado estructuralmente o sintetizado por el ser humano.

El término "CCR3" se refiere al receptor de quimiocina CC 3, o una variante del mismo, que es capaz de mediar una respuesta celular para una variedad de quimiocinas, incluyendo, pero sin limitación, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y RANTES (CCL5). Las variantes de CCR3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un CCR3 natural, es decir, proteínas que tienen una o más eliminaciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos naturales o no naturales (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de CCR3) en comparación con la secuencia de aminoácidos de un CCR3 natural. La secuencia de aminoácidos de una variante de CCR3 es al menos aproximadamente un 80 % idéntica, al menos aproximadamente un 90 % idéntica o al menos aproximadamente un 95 % idéntica a un CCR3 natural.

La expresión "antagonista de CCR3" se refiere a un compuesto que, por ejemplo, bloquea parcial o totalmente, reduce, previene, inhibe o regula por disminución la actividad de CCR3. La expresión "antagonista de CCR3" también se refiere a un compuesto que se une a, retrasa la activación de, inactiva o desensibiliza un receptor CCR3. Un antagonista de CCR3 puede actuar interfiriendo con la interacción de un receptor CCR3 y su ligando de quimiocina, incluyendo, pero sin limitación, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y/o RANTES (CCL5).

Las expresiones "enfermedad o trastorno mediado por CCR3" y "una afección, una enfermedad o un trastorno mediado por CCR3" se refieren a una afección, una enfermedad o un trastorno caracterizado por la actividad inadecuada de CCR3, por ejemplo, inferior o superior a la normal. La actividad funcional de CCR3 inadecuada puede deberse a la expresión de CCR3 en células que normalmente no expresan CCR3, al aumento de la expresión de CCR3 o al grado de activación intracelular, que conduce, por ejemplo, a enfermedades o trastornos inflamatorios

o inmunitarios; o a la reducción de la expresión de CCR3. Una afección, una enfermedad o un trastorno mediados por CCR3 pueden estar mediados total o parcialmente por la actividad de CCR3 inadecuada. En particular, una afección, una enfermedad o un trastorno mediado por CCR3 son aquellos en los que la modulación de un receptor CCR3 produce algún efecto en la afección o el trastorno subyacente, por ejemplo, un antagonista o agonista de CCR3 produce cierta mejora en al menos algunos de los pacientes que se tratan.

Compuestos

En el presente documento, se proporcionan arilsulfonamidas 2,5-disustituidas que son útiles para modular la actividad de CCR3. También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y los compuestos y las composiciones para su uso en los métodos de tratamiento de una enfermedad, una afección o un trastorno mediado por CCR3.

(ii) Y es O, S o SO_2; y Z es hidrógeno;
R^1 y R^2 son independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};
R^4 es hidrógeno;
R^5 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, Y es NR^5. En una realización de Fórmula II donde Y es NR^5, Z es =O. En ciertas realizaciones de Fórmula II donde Y es NR^5, R^5 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, Y es O, S o SO_2. En realizaciones de Fórmula II donde Y es O, S o SO_2, Z es hidrógeno. En ciertas realizaciones de Fórmula II, Y es O. En ciertas realizaciones de Fórmula II, Y es S. En ciertas realizaciones de Fórmula II, Y es SO_2.

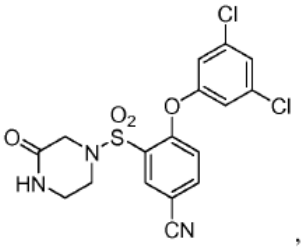
En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es halógeno. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es flúor o cloro. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es cloro. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es alquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es metilo. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es haloalquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 es trifluorometilo.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es halógeno. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es flúor o cloro. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es cloro. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es alquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es metilo. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es haloalquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^2 es trifluorometilo.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 y R^2 son diferentes. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 y R^2 son iguales. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 y R^2 son ambos cloro. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 y R^2 son ambos metilo. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^1 y R^2 son ambos trifluorometilo.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^4 es hidrógeno.

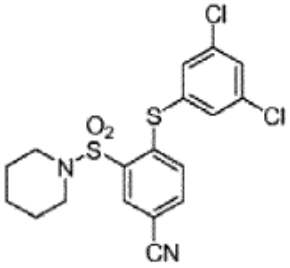
En ciertas realizaciones, en el presente documento, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



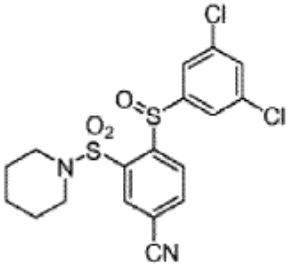
11

y sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

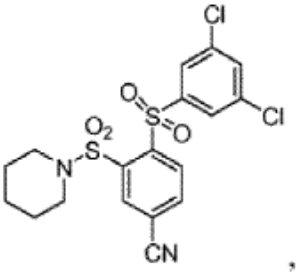
En el presente documento, se desvelan compuestos de referencia seleccionados del grupo que consiste en:



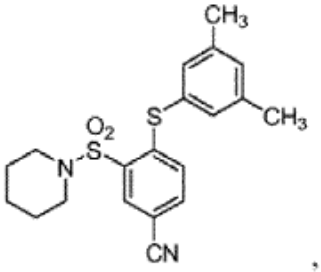
1 ,



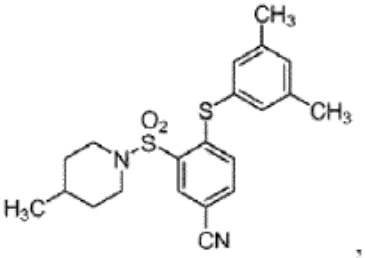
2 ,



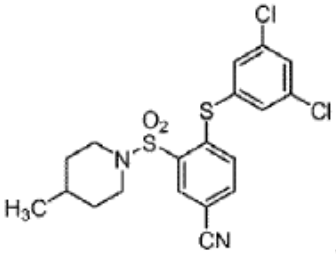
3 ,



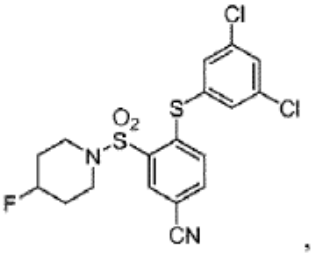
4 ,



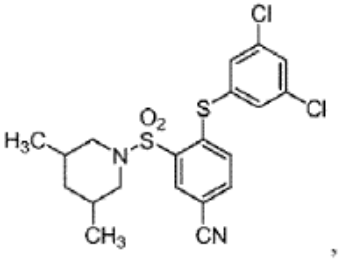
5 ,



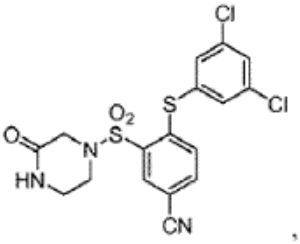
6 ,



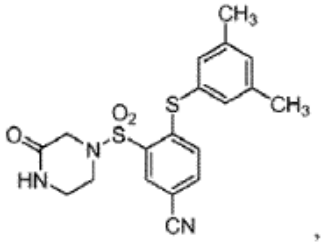
7 ,



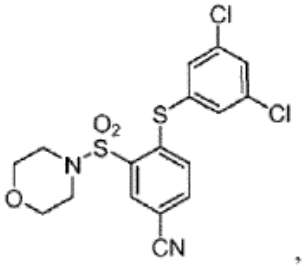
8 ,



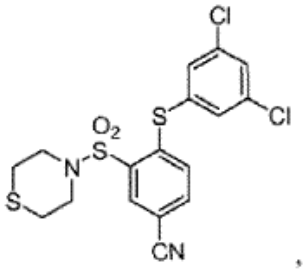
9 ,



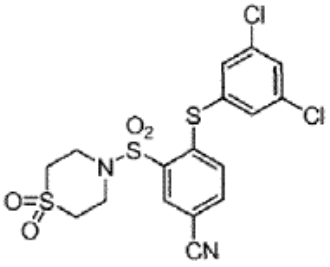
10 ,



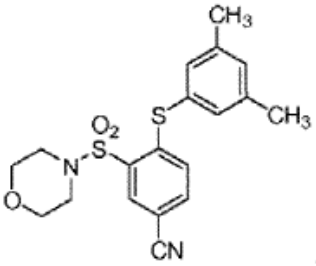
12



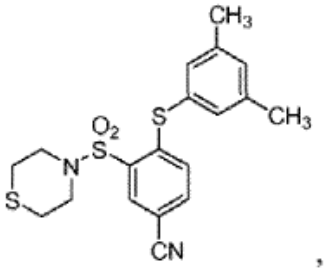
13



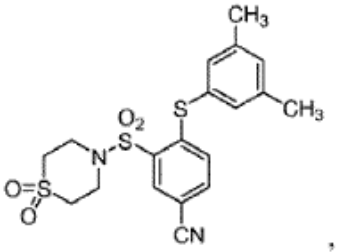
14



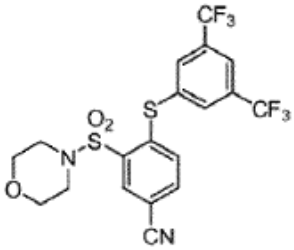
15



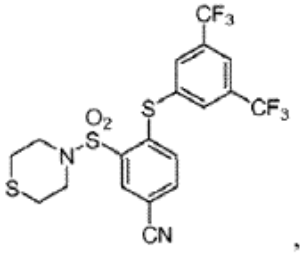
16



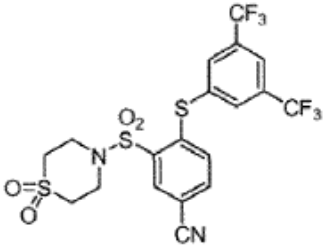
17



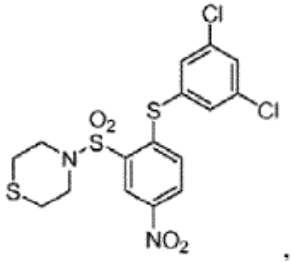
18



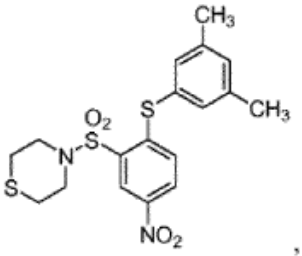
19



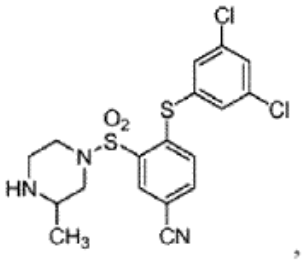
20



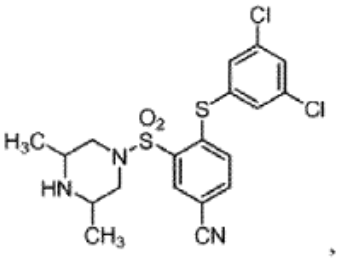
24



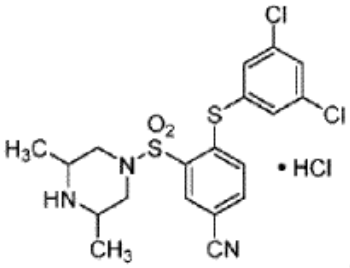
25



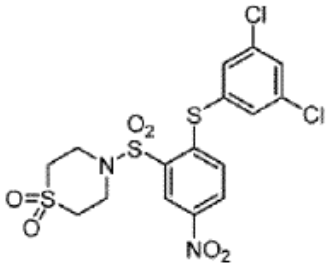
27



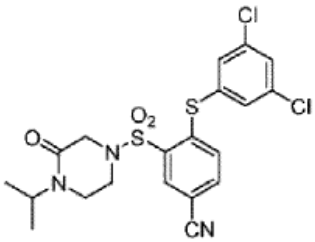
28



29

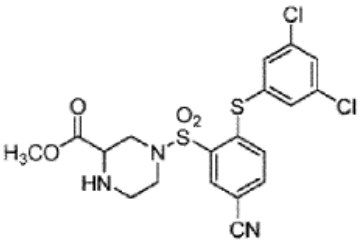


30



y

31



32

Los compuestos proporcionados en la presente invención pretenden englobar todos los posibles estereoisómeros, a menos que se especifique una estereoquímica en particular. Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como un isómero o como una mezcla de isómeros geométricos *cis*/*trans* (o *Z*/*E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un solo tautómero o una mezcla de tautómeros.

Esto puede adoptar la forma de tautomería protónica 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. De ello se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, tales como un solo enantiómero o un s6olo diastereoisómero, o pueden ser mezclas estereoisoméricas tales como una mezcla de

enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereoisómeros. Como tal, un experto en la materia reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para los compuestos sometidos a epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (*S*). Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor adecuado ópticamente puro, síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales o resolución de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de la sal diastereoisomérica o derivatización en aductos diastereoisoméricos seguida de separación.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden ser marcados isotópicamente en uno o más sitios en las moléculas. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden deuterarse selectivamente en un sitio que retarde la velocidad de desactivación metabólica para, por ejemplo, aumentar la semivida de circulación *in vivo*.

Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene un resto ácido o básico, también se puede proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable (véase, Berge *et al., J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl 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 (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1*S*)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-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-salicíclico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

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

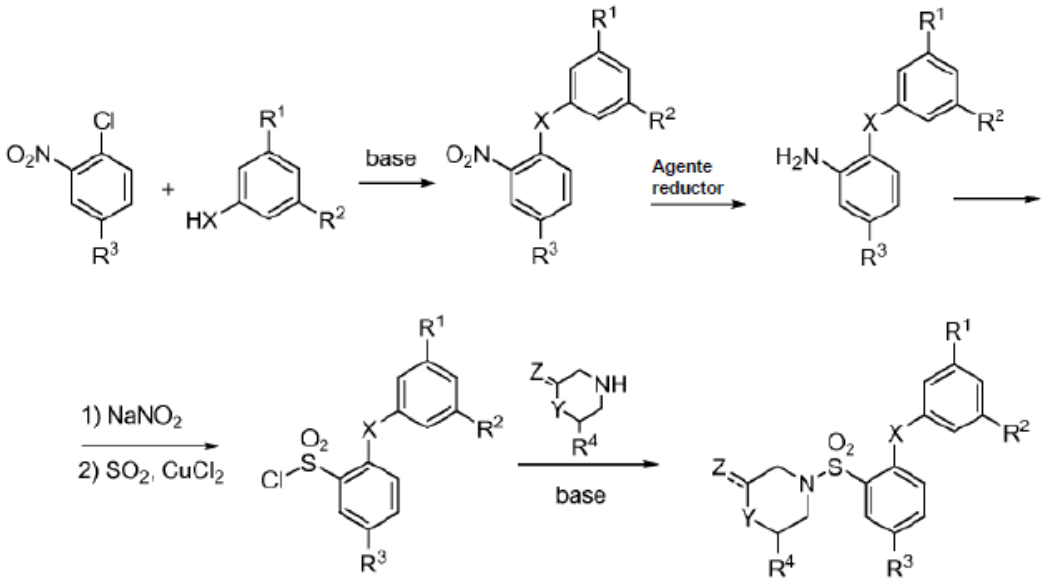
En el presente documento, se desvela un compuesto proporcionado en el presente documento también se puede proporcionar en forma de un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula I o Fórmula II, y se puede convertir fácilmente en el compuesto precursor *in vivo*. Los profármacos suelen ser útiles, porque, en algunos casos, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto precursor. Pueden ser, por ejemplo, biodisponibles mediante la administración oral, mientras que el compuesto precursor no lo es. El profármaco también puede tener una mayor solubilidad en las composiciones farmacéuticas frente al compuesto precursor. Un profármaco se puede convertir en el fármaco precursor mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase, Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.,* en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., *APHA Acad. Pharm. Sci.* 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., *APHA Acad. Pharm. Sci.* 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al., Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti *et al., Adv. Drug. Delivery Rev*. 1997, 27, 235-256; Mizen *et al., Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gaignault *et al., Pract. Med. Chem*. 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems", Amidon *et al.*, Ed., Marceli Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al*., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev*. 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20,1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev*. 1992, 8, 1-38; Fleisher *et al., Adv. Drug Delivery Rev*. 1996, 19, 115-130; Fleisher *et al., Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar *et al., J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman *et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun*. 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar *et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs,* 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella *et al, Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan *et al., Adv. Drug Delivery Rev*. 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev*. 1996, 19, 131-148; Valentino y

Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; y Waller *et al., Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497-507.

Métodos de síntesis

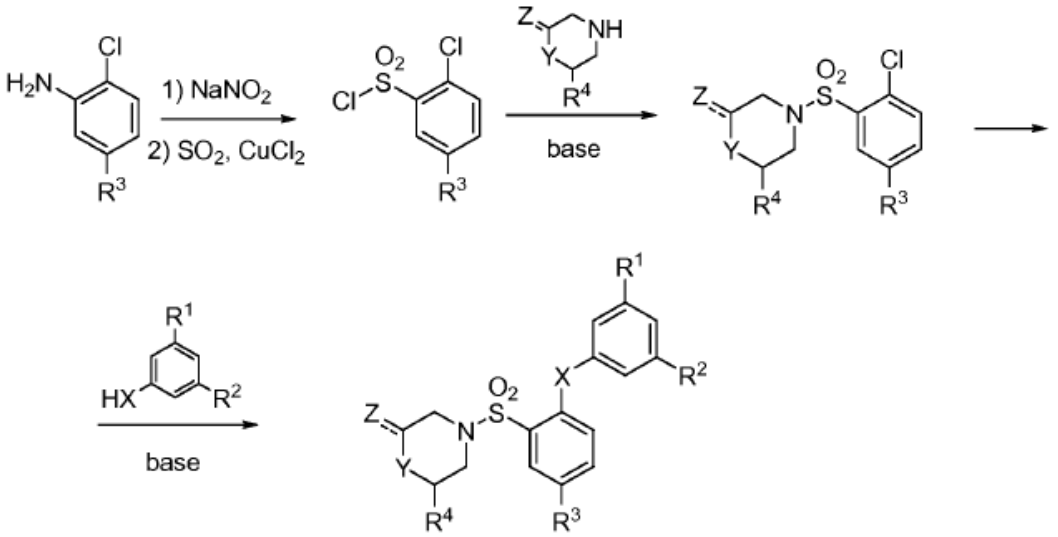
Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar, aislar u obtener mediante cualquier método conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula II se puede preparar mediante un esquema de síntesis análogo al que se ilustra en el Esquema 1; en el que X es O y R3 es CN. En una primera etapa, un nitrobenceno reacciona con un benceno 1,3,5-trisustituido en presencia de una base (tal como carbonato potásico o hidruro de sodio) a través de una reacción de sustitución aromática. El producto de nitroarilo se reduce con un agente reductor (tal como $TiCl_2$ o hidrosulfito de sodio), a una anilina, que luego se convierte en un cloruro de sulfonilo a través de una reacción de Sandmeyer. Un compuesto de Fórmula II se forma haciendo reaccionar el cloruro de sulfonilo con un heterociclo que contiene nitrógeno apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina.

Esquema 1



Un compuesto de Fórmula II también se puede preparar mediante el esquema de síntesis análogo al ilustrado en el Esquema 2; en el que X es O y R^3 es CN. En la primera etapa, primero se convierte una anilina en un cloruro de sulfonilo a través de una reacción de Sandmeyer. Seguidamente, se hace reaccionar el cloruro de sulfonilo con un heterociclo que contiene nitrógeno apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, formando una sulfonamida 2-cloro-5-sustituida, que luego se hace reaccionar con un benceno 1,3,5-trisustituido apropiado mediante la reacción de sustitución aromática en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio, formando un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula I.

Esquema 2



Composiciones farmacéuticas

En el presente documento, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo; en combinación con un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto proporcionado en el presente documento se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos proporcionados en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación modificada, incluyendo formas farmacéuticas de liberación retardada, ampliada, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada, y de retención gástrica. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la materia (véase, “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, *supra*; “Modified-Release Drug Deliver Technology”, Rathbone *et al.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2003; Vol. 126).

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración oral que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para la administración tópica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas 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 diferenciada adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de uno o varios principios activos, que es suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, una jeringa, un comprimido y una cápsula envasados individualmente.

Una forma de dosificación unitaria se puede administrar en fracciones o en múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente

para su administración en formas de dosificación unitarias separadas. Los ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, un bote de comprimidos o de cápsulas, o un bote de de mililitros o litros.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar una vez o múltiples veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis exacta y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y el estado del paciente que se esté tratando, y se puede determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o mediante extrapolación a partir de ensayos in vivo o *in vitro*, o datos de diagnóstico. Además se entiende que para cualquier individuo en particular, se han de ajustar pautas de dosificación específicas a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que esté administrando o supervisando la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para la administración oral se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Como se usa en el presente documento, la administración oral incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, trociscos, grageas, pastillas, obleas, microgránulos, gomas de mascar medicinales, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, cápsulas dispersables, elixires y jarabes. Además del uno o varios principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración del colorante, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

Los aglutinantes y granuladores confieren cohesión a un comprimido para garantizar que el comprimido permanezca intacto tras la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero sin limitación, 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 algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes del aproximadamente 50 al aproximadamente 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y azúcar en polvo. Algunos diluyentes tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en suficiente cantidad, pueden conferir propiedades a algunos comprimidos fabricados por compresión que permiten la disgregación en la boca por masticación. Dichos comprimidos fabricados por compresión se pueden usar como comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, agar; bentonita; celulosas tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas tales como croscarmelosa; polímeros reticulados tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato cálcico; celulosa microcristalina tal como glicolato de almidón sódico, 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. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden contener del aproximadamente 0,5 al aproximadamente 15 % o del aproximadamente 1 al aproximadamente 5 % en peso de un disgregante.

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

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA) y talco exento de asbestos. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes certificados y aprobados FD&C

hidrosolubles y FD&C no hidrosolubles suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas colorantes, y mezclas de los mismos. Una laca colorante es la combinación por adsorción de un colorante hidrosoluble en un óxido hidratado de un metal pesado, que produce una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen un sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico (TWEEN® 20), monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina.

Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábiga, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y lauriléter de polioxietileno. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico.

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para la administración oral se pueden proporcionar en forma de comprimidos fabricados por compresión, comprimidos triturados, grageas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos múltiples fabricados por compresión o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento de azúcar o comprimidos con recubrimiento de película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos fabricados por compresión recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal, pero que se disuelven o se disgregan en el intestino, protegiendo así los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniada y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos fabricados por compresión rodeados de un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso en el enmascaramiento de sabores u olores desagradables y en la protección de los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos fabricados por compresión que están cubiertos de una capa fina o una película de un material hidrosoluble. Los recubrimientos de película incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película confiere las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos fabricados por compresión múltiples son comprimidos fabricados por compresión elaborados mediante más de un ciclo de compresión, entre los que se incluyen comprimidos en capas, y comprimidos recubiertos por prensado y recubiertos en seco.

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar en forma de cápsulas blandas o duras que se pueden hacer de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga seca (DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando así por completo el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los descritos en el presente documento, incluyendo metil- y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en el presente documento se pueden encapsular en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. Nº 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también se pueden recubrir, como es sabido por los expertos en la materia, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema bifásico, en el que se dispersa un líquido en forma de pequeños glóbulos en otro líquido, que puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y un conservante. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable tal como un di(alquil inferior)acetal de un (alquil inferior)-aldehído, por ejemplo, dietilacetal del acetaldehído; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como

propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones hidroalcohólicas, transparentes y edulcoradas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, se puede diluir, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirlo convenientemente para su administración.

Otras formas farmacéuticas líquidas o semisólidas útiles incluyen, pero sin limitación, las que contienen el/los principio/s activo/s proporcionado/s en el presente documento, y un mono- o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, en los que 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hiroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito sódico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para la administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. Nº 6.350.458.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden formular junto con otros principios activos que no afecten a la acción terapéutica deseada o con sustancias que complementen la acción deseada.

B. Administración parenteral

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

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

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

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero sin limitación, 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, dextrosa e inyección de Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitación, aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero sin limitación, etanol, 1,3-butanodiol,

polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, cloruro sódico, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los anestésicos locales incluyen, pero sin limitación, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son como los descritos en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen como los descritos en el presente documento, incluyendo monolaurato de sorbitán polioxietilénico, monooleato de sorbitán polioxietilénico 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero sin limitación, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero sin limitación, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclodextrinas, incluyendo α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden formular para la administración de una sola dosis o de múltiples dosis. Las formulaciones de dosificación unitaria están envasadas en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para la reconstitución con un vehículo antes de su uso.

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

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

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

Las matrices interiores adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato o polivinilcloruro plastificado o no plastificado, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen, pero sin limitación, 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, polivinilcloruro, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, polietilentereftalato ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden formular en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración tópica para obtener un efecto local o sistémico, incluyendo

emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizados, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

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

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden proporcionar en forma de pomadas, cremas y geles. Los vehículos para pomadas adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, incluyendo 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 hidroxiestearina y lanolina anhidra; vehículos eliminables con agua, tales como pomada hidrófila; vehículos de pomada hidrosolubles, incluyendo polietilenglicoles de diversos pesos moleculares; vehículos para emulsión, bien emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, *supra*). Estos vehículos son emolientes, pero, en 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 pueden ser lavables con agua y contener una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa se también se denomina fase "interna", que, en general, se compone de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase oleosa en volumen y, en general, contiene un humectante. El emulsionante de 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 sustancialmente de forma uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar mediante trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o prevaginal, en forma de supositorios, pesarios, tubos, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, escayolas, anticonceptivos, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizados o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden fabricar usando procesos convencionales según lo descrito en “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, *supra*.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos que se insertan en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales, pero que se funden o se ablandan a la temperatura corporal para liberar el/los principio/s activo/s dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados 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 proporcionadas en el presente documento; y antioxidantes según lo descrito en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito sódico. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao (aceite de theobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina de glicerina. Se pueden usar combinaciones de diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante el método de compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación hacia el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o una solución para su administración usando un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador, tal como un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una bruma 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 el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo chitosán o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación prolongada del principio activo proporcionado en 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 proporcionadas en el presente documento se pueden micronizar a 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 de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluidizado, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas, los blísteres y los cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas 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 magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol o levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica.

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

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se usa en el presente documento, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o el sitio de liberación del/de los principio/s activo/s es diferente del de la forma farmacéutica inmediata administrada por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas de liberación retardada, ampliada, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada, y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo, pero sin limitación, dispositivos de liberación controlada con matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del/de los principio/s activo/s también se puede modificar variando el tamaño de partícula y el polimorfismo del/de los principio/s activo/s.

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

1. Dispositivos de liberación controlada con matriz

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, que son polímeros hinchables, erosionables o solubles en agua, entre los que se incluyen polímeros sintéticos y polímeros naturales y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para la formación de una matriz erosionable incluyen, pero sin limitación, quitina, chitosán, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, 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 celulósicos tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácido graso y glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El/los principio/s activo/s se disuelve/n o dispersa/n en una matriz inerte y se libera/n principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para su uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero sin limitación, plásticos insolubles tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, polivinilcloruro, 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, polietilentereftalato ionómero, caucho de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nailon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos y copolímeros de carbonato de silicona; y polímeros hidrófilos tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, por el tipo de polímero usado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el/los principio/s activo/s, la proporción del/de los principio/s activo/s con respecto al polímero, y otros excipientes o vehículos de las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden preparar mediante métodos conocidos para el experto en la materia, incluyendo la compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, granulación de fusión seguida de compresión.

2. Dispositivos osmóticos de liberación controlada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo osmótico de liberación controlada, incluyendo sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo, que contiene el/los principio/s activo/s; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el flujo de entrada de agua hacia el núcleo desde un medio acuoso de uso, de modo que genera la liberación del fármaco por extrusión a través del/de los puerto/s de administración.

Además del/de los principio/s activo/s, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico que crea una fuerza motriz para el transporte del agua desde el medio de uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrófilos que se hinchan en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", que incluyen, pero sin limitación, polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato cálcico, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(2-hidroxietil-metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón sódico.

La otra clase de agentes osmóticos son osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar al gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero sin limitación, sales inorgánicas tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, cloruro potásico y sulfato sódico; azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, 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 emplear agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en la rapidez en que el/los principio/s activo/s es/son administrado/s inicialmente desde la forma farmacéutica. 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 el efecto terapéutico deseado de inmediato, 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 período de tiempo prolongado. En este caso, el/los principio/s activo/s se libera/n a una velocidad que permite la reposición de la cantidad del principio activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos descritos en el presente documento para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica o potenciar la estabilidad o el procesamiento.

Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua y no hidrosolubles a los pH fisiológicamente relevantes, o se vuelven no hidrosolubles mediante alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación del recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, sucinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo y CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, *p*-toluenosulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de β-glucano, triacetato de β-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 polimetacrílicos, y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, chitosán, 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 sustancialmente llenos de un gas y no se mojan con el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se desvela en la patente de EE.UU. Nº 5.798.119. Por lo general, dicha membrana hidrófoba, pero permeable al vapor de agua, se compone de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

El/los puerto/s de suministro de la membrana semipermeable se puede/n formar tras el recubrimiento por perforación mecánica o con láser. El/los puerto/s de suministro también se puede/n formar *in situ* mediante la erosión de un tapón de material hidrosoluble o mediante la rotura de una parte más fina de la membrana sobre una muesca del núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como es el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo desvelado en las patentes de EE.UU. Nº 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del/de los principio/s activo/s liberado/s y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica osmótica de liberación controlada pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales adicionales según lo descrito en el presente documento para potenciar el rendimiento o el procesamiento de la formulación.

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

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se formulan como formas farmacéuticas de liberación controlada AMT, que comprenden una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el/los principio/s activo/s y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, la patente de EE.UU. Nº 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas

de liberación controlada AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por el experto en la materia, entre los que se incluyen la compresión directa, la granulación en seco, la granulación en húmedo y un procedimiento de recubrimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se formulan como formas farmacéuticas de liberación controlada ESC, que comprenden una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el/los principio/s activo/s, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de multipartículas

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

Se pueden combinar otros excipientes o vehículos descritos en el presente documento con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y a la formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartículas o se pueden recubrir con diversos materiales filmógenos tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua e hidrosolubles. Las multipartículas se pueden procesar además como una cápsula o un comprimido.

4. Administración dirigida

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también se pueden formular para ser dirigidas a un determinado tejido, receptor u otra zona del cuerpo del sujeto que se vaya a tratar, e incluyen sistemas de administración de liposomas, eritrocitos liberados y basados en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los desvelados en las patentes de EE.UU. Nº 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

Usos en los métodos

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno asociado con CCR3 en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno que es sensible a la modulación de la actividad de CCR3 en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno mediado por un receptor CCR3 en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno relacionado con los eosinófilos en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno relacionado con los basófilos en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento,

prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno relacionado con los mastocitos en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

Los trastornos, enfermedades o afecciones que se pueden tratar con un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato o un estereoisómero o un tautómero del mismo, incluyen, pero sin limitación: (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, entre las que se incluyen anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias alimentarias (incluyendo la enfermedad celiaca y similares) y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias del intestino, entre las que se incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis; (3) vasculitis y síndrome de Behcet; (4) soriasis y dermatosis inflamatoria, incluyendo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, patologías cutáneas víricas incluyendo las derivadas de la infección por el virus del papiloma humano, VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, entre las que se incluyen asma alérgico, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmuntiarias, entre las que se incluyen artritis (incluyendo reumatoide y soriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Grave y glomerulonefritis; (7) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra hospedador); por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) enfermedades cardiovasculares, entre las que se incluyen insuficiencia cardiaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, restenosis y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, entre los que se incluyen lesión cerebral por traumatismo, apoplejía, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis, (13) afecciones genitales y reproductoras, entre las que se incluyen la disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, entre los que se incluyen gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y vómitos; (15) trastornos neurológicos, entre los que se incluyen la enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, entre los que se incluyen insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, entre los que se incluyen el glaucoma; y (20) enfermedades infecciosas, entre las que se incluyen el VIH.

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

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

En ciertas realizaciones, el trastorno, la enfermedad o la afección es una enfermedad inflamatoria o inmunorreguladora. En ciertas realizaciones, el trastorno, la enfermedad o la afección es asma, rinitis, una enfermedad alérgica o una patología autoinmune. En ciertas realizaciones, el trastorno, la enfermedad o la afección es VIH, granuloma pulmonar o enfermedad de Alsheimer.

En diversas realizaciones, los métodos de tratamiento de los trastornos, las enfermedades o las afecciones mencionados anteriormente comprenden el tratamiento de un sujeto con una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Dependiendo del trastorno, de la enfermedad o de la afección que se vaya a tratar, y del estado del sujeto, los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento se pueden administrar por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, interperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y se pueden formular, solos o conjuntamente, en una unidad de

dosificación adecuada con excipientes, materiales de soporte, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. También se proporciona la administración de los compuestos o de las composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera durante un período de tiempo predefinido.

En el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas del asma, rinitis alérgica, eczema, soriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematosos sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer u otras afecciones, trastornos o enfermedades asociados con un receptor CCR3, un nivel de dosificación adecuado, en general, está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del sujeto 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 dosis 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 dosis varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis está varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el nivel de dosis varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg al día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas proporcionadas 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 dosis al paciente que se vaya a tratar. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día, incluyendo, una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces al día.

No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar, y dependerán de una variedad de factores, entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el tratamiento aplicado al hospedador.

También se proporcionan en el presente documento métodos de modulación de la actividad de CCR3, que comprenden poner en contacto un receptor CCR3 con un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereoisómeros, un tautómero o una mezcla de dos o más tautómeros del mismo; o una sal, un solvato, un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el receptor CCR3 es expresado por una célula.

Los compuestos proporcionados en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato o un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, también se pueden combinar o usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades o afecciones para los que los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles, entre los que se incluyen asma, rinitis alérgica, eczema, soriasis, dermatitis atópica, fiebre, septicemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer, enfermedades infecciosas y las patologías anteriormente indicadas.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden combinar con uno o más fármacos esteroideos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden combinar con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorina, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina,

diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacina, ertepenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, levofloxacino, 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, estreptomicina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden combinar con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye acenocumarol, argatrobano, bivalirrudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatrano.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden combinar con uno o más trombolíticos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el grupo que incluye anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activasa), estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden combinar con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, aceclofenaco, acemetacina, amoxiprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, 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, sulfinpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden combinar con uno o más agentes antiplaquetarios conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina y tirofibina.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de la enzima conversora de endotelina (ECE) tales como fosforamidona; antagonistas del receptor de tromboxano tales como ifetrobano; abridores de canales de potasio; inhibidores de trombina tales como hirudina; inhibidores del factor del crecimiento tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofibán), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular tales como enoxaparina; inhibidores del Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) tales como omapatrilato y gemopatrilato; inhibidores de HMG CoA reductasa tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (anteriormente conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares tales como cuestrano; niacina; agentes antiateroscleróticos tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueantes de los canales del calcio tales como besilato de amlodipina; activadores de los canales del potasio; agentes α-adrenérgicos; agentes β-adrenérgicos tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de 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-γ; antagonistas del receptor mineralocorticoide tales como espironolactona y eplerenona; secretores de la hormona del crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasa tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil); inhibidores de proteínas tirosina quinasas; antiinflamatorios; antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato de mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos tales como antagonistas de folatos, análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos tales

como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas tales como L-asparaginasa; inhibidores de la farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes desorganizadores de microtúbulos tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos tales como pacitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos de origen vegetal tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasas; inhibidores de prenil proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-α tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib y rofecoxib; y diversos agentes tales como hidroxiurea, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

Dichos otros agentes o fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas comúnmente para los mismos, de forma simultánea o secuencial con los compuestos proporcionados en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, incluyendo un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereoisómeros del mismo; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando un compuesto proporcionado en el presente documento se usa a la vez que uno o más de otros fármacos, se puede utilizar una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto proporcionado en el presente documento, pero no es necesario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto proporcionado en el presente documento.

La proporción en peso de un compuesto proporcionado en el presente documento con respecto al segundo principio activo puede variar, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así pues, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en el presente documento se combina con un AINE, la proporción en peso del compuesto con respecto al AINE puede variar de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000 o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento y otros principios activos también estarán, en general, dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se deberá usar una dosis eficaz de cada principio activo.

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

También se proporcionan en el presente documento kits que, cuando son usados por el médico tratante, pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de principios activos a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit proporcionado en el presente documento incluye un recipiente y una forma farmacéutica de un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el kit incluye un recipiente que comprende una forma farmacéutica del compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente que comprende uno o más de otros agentes terapéuticos descritos en el presente documento.

Los kits proporcionados en el presente documento incluyen además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, jeringas, inyectores 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 además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si un principio activo se proporciona en forma sólida que se debe reconstituir para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que se pueda disolver el principio activo para formar una solución estéril exenta de partículas que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: vehículos acuosos, incluyendo, pero sin limitación, agua para inyección USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua, incluyendo pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, incluyendo, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La divulgación se comprenderá mejor con los siguientes ejemplos no limitantes.

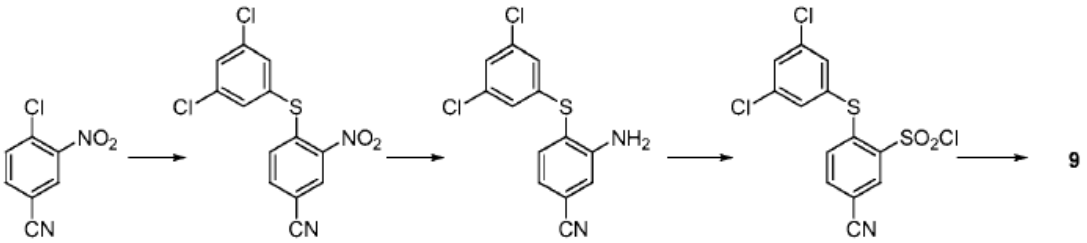
Ejemplos

Como se usan en el presente documento, los símbolos y las convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una determinada abreviatura, coinciden con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society* o J*ournal of Biological Chemistry*. En concreto, pero sin limitación, en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva, se pueden usar las siguientes abreviaturas: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); µl (microlitros); mM (milimolar); µM (micromolar); nM (nanomolar); eq. (equivalente); Hz (hercios); MHz (megahercios); mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electropulverización); TLC (cromatografía en capa fina); Tr (tiempo de retención); SiO_2 (sílice); THF (tetrahidrofurano); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); $CHCl_3$ (cloroformo); DMF (N,N-dimetilformamida); MeOH (metanol); HCl (ácido clorhídrico); LiOH (hidróxido de litio); $MgSO_4$ (sulfato magnésico); NaH (hidruro sódico); NaOH (hidróxido de sodio); $NaHCO_3$ (bicarbonato sódico); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); TEA (trietilamina); DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno); CDI (carbonIldiimidazol); TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); Me (metilo); Et (etilo); *t*Bu (*terc*-butilo); Boc (*terc*-butoxilcarbonilo); Bn (bencilo); TsO (toxilato); DIAD (diisopropilazodicarboxilato), DEAD (dietilazodicarboxilato), PPh_3 (trifenilfosfina), PNBA (ácido *p*-nitrobenzoico) y PNB (*p*-nitrobenzoilo).

Para todos los ejemplos que figuran a continuación, se pueden utilizar métodos de tratamiento y purificación convencionales conocidos por el experto en la materia. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en ºC (grados centígrados). Todas las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente, salvo que se indique lo contrario. Las metodologías sintéticas ilustradas en el presente documento pretenden ilustrar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no indican el alcance de la divulgación.

Ejemplo de referencia 1

Preparación del Compuesto 9



1) Preparación de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo - se disolvió 3,5-diclorotiofenol (11,772 g, 65,74 mmol) en THF (80 ml), se enfrió en un baño de hielo, y se añadió NaH (2,629 g, 109,56 mmol). Se agitó la mezcla de reacción así obtenida durante 5 minutos antes de la introducción de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (10,000 g, 54,78 mmol), luego se agitó 15 minutos más antes de calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 3 días, se condensó la mezcla de reacción al vacío para eliminar el disolvente orgánico. Se filtró la suspensión resultante y se enjuagaron los sólidos filtrados con agua, proporcionando el producto en forma de un polvo amarillo. (17,200 g, pureza de la HPLC del 86,5 %, rendimiento del 96,6 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,77 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,89 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9 Hz, 1H).

2) Preparación de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-aminobenzonitrilo – se disolvió hidrosulfito de sodio (35,000 g, 201,02 mmol) en agua mínima (150 ml), a lo que se añadió una solución de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo (17,200 g, 52,90 mmol) en THF (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción así obtenida y se mantuvo a 90 ºC durante 18 h, tras lo que se retiraron las sustancias volátiles al vacío. Se recogieron los sólidos separados por succión y se enjuagaron con agua, proporcionando el producto en forma de un polvo amarillo. (15,387 g, pureza según la HPLC del 93,3 %, rendimiento del 98,5 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1 Hz, 2H), 6,96 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H).

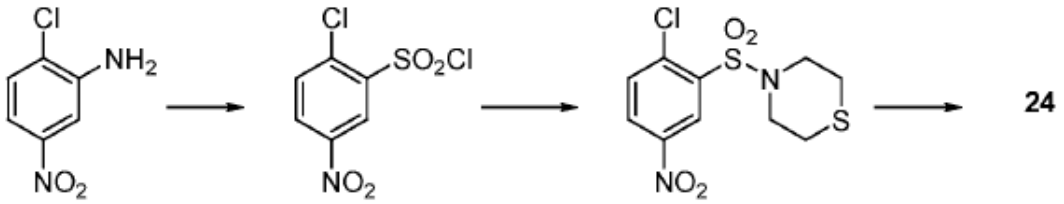
3) Preparación de cloruro de 5-ciano-2-(3,5-diclorofeniltio)benceno-1-sulfonilo - Se suspendió 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-aminobenzonitrilo (8,000 g, 27,10 mmol) en 50 ml de agua y 50 ml de HCl concentrado, y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (5,610 g, 81,30 mmol) en 50 ml de agua a la suspensión de ácido agitada. Se agitó la mezcla de reacción así obtenida durante una hora en un baño de hielo. En un recipiente separado, se burbujeó SO_2 en ácido acético (150 ml) durante una hora, a lo que se añadió luego cloruro de cobre (II) (2,310 g, 13,55 mmol). A continuación, se agitó la solución de cloruro de cobre (II) durante 10 minutos, tras lo que la solución se volvió azul verdosa, indicando una saturación total. Se enfrió la mezcla de reacción azul verdosa en un baño de hielo. Se añadió la primera mezcla de reacción (la

solución de diazo) gota a gota a la segunda mezcla de reacción (ácido acético saturado) mientras se seguía burbujeando SO_2. Se retiró la fuente de gas SO_2, se agitó la mezcla de reacción así obtenida durante una hora hasta que cesó el desprendimiento de gas, y luego se vertió la solución lentamente en agua con hielo agitada vigorosamente. A continuación, se filtró la suspensión resultante y se enjuagaron los sólidos filtrados con agua, proporcionando el producto en forma de un polvo amarillo. (6,850 g, pureza según RMN de ^{1}H del 90 %, rendimiento del 66,8 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,05 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,72 (t, $J_1 = J_2$ = 1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H).

4) Preparación del Compuesto 9 - Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-ciano-2-(3,5-diclorofenil-tio)benceno-1-sulfonilo (1,500 g, 3,96 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 a una velocidad de 0,200 ml/min a una solución agitada de 2-piperazinona (0,396 g, 3,96 mmol) y trietilamina (0,823 ml, 5,94 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2. Se agitó la mezcla de reacción así obtenida durante 17 horas, tras lo que se observó un precipitado blanco en una solución marrón. El sólido se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 mínimo, obteniéndose el compuesto 9 en forma de un polvo blanco. (1,071 g, pureza según HPLC del 92,3 %, rendimiento del 61,2 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,34 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7,84 (t, $J_1 = J_2$ = 2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,21 (m, 2H). ESI-MS: 414 $(M+1)^+$.

Ejemplo de referencia 2

Preparación del Compuesto 24



1) Preparación de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenceno-1-sulfonilo - A una solución de 2-cloro-5-nitroanilina (5,000 g, 28,97 mmol) en 45 ml de ácido acético, se añadieron 35 ml de HCl. Se enfrió la solución resultante en un baño de hielo, al que, con agitación, se añadió una solución de nitrito de sodio (5,997 g, 86,91 mmol) en 15 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción así obtenida en un baño de hielo durante 1 hora. En un recipiente separado, se burbujeó SO_2 en ácido acético (40 ml). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de cobre (II) (1,435 g, 14,49 mmol) y la solución se volvió azul verdosa oscura, indicando una saturación total. La mezcla de reacción azul verdosa se enfrió en un baño de hielo. Se añadió la primera mezcla de reacción (la solución de diazo) gota a gota a la segunda mezcla de reacción (ácido acético saturado) mientras seguía burbujeando SO_2. Se retiró la fuente de gas de SO_2, se agitó la mezcla de reacción así obtenida durante una hora hasta que cesó el desprendimiento de gas, y luego se vertió la solución lentamente en agua con hielo agitada vigorosamente. A continuación, se agitó la solución resultante hasta que el hielo se derritió, y se filtró, obteniéndose un polvo rosa. Se lavó el polvo con abundante agua, proporcionando el producto en forma de un polvo rosa claro. (4,902 g, pureza según HPLC del 87,3 %, rendimiento del 66,2 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,61 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,16 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 1H).

2) Preparación de 4-(2-cloro-5-nitrofenilsulfonil)tiomorfolina - a una solución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenceno-1-sulfonilo (0,200 g, 0,78 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2, se añadió tiomorfolina (0,111 ml, 1,17 mmol) y trietilamina (0,162 ml, 1,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción así obtenida a temperatura ambiente durante 18 horas, y se purificó por cromatografía en columna (8 % → 15 % → 20 % de EtOAc en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se condensaron al vacío, luego se trituraron con EtOAc y Hexanos. Se filtraron los sólidos, obteniéndose el producto en forma de un polvo amarillo claro. (0,139 g, pureza según HPLC del 99,6 %, rendimiento del 55,2 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,62 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

3) Preparación del Compuesto 24 – se enfrió una solución de 3,5-diclorotiofenol (0,047 g, 0,26 mmol) en 8 ml de THF en un baño de hielo. A esta solución, se añadió NaH (0,011 g, 0,44 mmol). La solución se agitó después durante 5 minutos, tras lo que se añadió 4-(2-cloro-5-nitrofenilsulfonil)tiomorfolina (0,0700 g, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción así obtenida durante 10 minutos, se calentó hasta la temperatura ambiente, y luego se agitó durante 18 horas más. Se condensó la mezcla de reacción al vacío, y se trituró con EtOAc y Hexanos. Se filtraron los sólidos, obteniéndose el producto en forma de un polvo blanco. (0.096 g, pureza según HPLC del 97,1 %, rendimiento del 93,7 %). RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,52 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,29 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,88 (t, $J_1 = J_2$ = 1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,70 (m, 4H).

Ejemplo 3

Datos de caracterización física

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos a los establecidos anteriormente para los compuestos 9 y 24.

Compuesto de referencia 1 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,84 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), ESI-MS: 427 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 2 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,83 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 2H), 3,19 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), ESI-MS: 358 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 3 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,03 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1 Hz, 2H), 3,27 (m, 4H), 1,50 (m, 6H), ESI-MS: 459 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 4 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,18 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 1,56 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), ESI-MS: 343 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 5 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,22 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,89 (d, J = 7 Hz, 3H), ESI-MS: 441 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 6 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,23 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,88 (d, J = 7 Hz, 3H), ESI-MS: 441 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 7 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,27 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,87 (m, 0,5H), 4,78 (m, 0,5H), 3,40 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), ESI-MS: 335 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 8 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J_1 = 5 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,84 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,32 (t, J_1 = J_2 = 12 Hz, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 0,84 (d, J = 7 Hz, 6H), 0,68 (m, 1H), ESI-MS: 455 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 10 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,29 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), ESI-MS: 443 $(M+1)^+$.

Compuesto 11 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), ESI-MS: 467 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 12 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), ESI-MS: 369 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 13 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,68 (m, 4H).

Compuesto de referencia 14 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,34 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), ESI-MS: 475 $(M-1)^-$.

Compuesto de referencia 15 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,33 (m, 6H), ESI-MS: 343 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 16 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,69 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), ESI-MS: 343 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 17 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) 8,30 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), ESI-MS: 500 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 18 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,36 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,29 (m, 4H).

Compuesto de referencia 19 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,33 (s, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,91 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,70 (m, 4H).

Compuesto de referencia 20 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,37 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,30 (m, 4H).

Compuesto 21 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,28 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,12 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,56 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

Compuesto 22 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,24 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), ESI-MS: 327 $(M+1)^+$.

Compuesto 23 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,33 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,14 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,57 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), ESI-MS: 526 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 25 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,52 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), ESI-MS: 363 $(M+1)^+$.

Compuesto 26 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,29 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), ESI-MS: 484 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 27 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,23 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,85 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6 Hz, 3H), ESI-MS: 442 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 30 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,57 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,89 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), ESI-MS: 495 $(M-1)^-$.

Compuesto de referencia 31 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,22 (s, 1H), 7,92 (dd, , J_1 = 8 Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), ESI-MS: 469 $(M+1)^+$.

Compuesto de referencia 32 - RMN de ^{1}H: (500 MHz, DMSO-d_6) 8,26 (d, J = 1Hz, 1H), 7,93 (dd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 1Hz, 1H), 7,86 (t, J_1 = J_2 = 1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), ESI-MS: 376 $(M-1)^-$.

Ejemplo 4

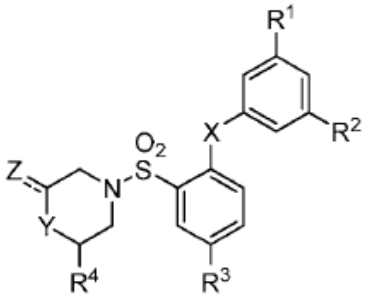
Ensayo de unión al receptor CCR3

Se lavaron las células una vez con PBS y se volvieron a suspender en un tampón de unión (HEPES 25 mM, pH 7,6, $MgCl_2$ 5 mM, $CaCl_2$ 1 mM, BSA al 0,5 %, NaN_3 al 0,1 %). Se mezclaron 100 ml de suspensión celular (2 x 10^5 células/pocillo) y eotaxina/CCL11 humana marcada con [^{125}I] 0,1 nM (actividad específica de 2.000 Ci/mmol) en una placa de polipropileno de fondo en U de 96 pocillos, y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente para la reacción de unión. A continuación, se transfirió la suspensión celular a una placa de filtración (#MAFB, Millipore), y se lavó 3 veces con el tampón de unión que contenía NaCl 0,5 M, se añadió agente de centelleo y se contó la radiactividad en un aparato TopCount (Packard). Para la determinación de la unión inespecífica, se incubaron la suspensión celular y eotaxina/CCL11 humana marcada con [^{125}I] en presencia de eotaxina/CCL11 humana sin marcar 500 nM. Véase, Iino *et al*., "Molecular cloning and functional characterization of cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) CC chemokine receptor, CCR3", *Cytokine* 2002, 19, 276-286.

En la Tabla 1, se resumen los resultados biológicos, 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.
.

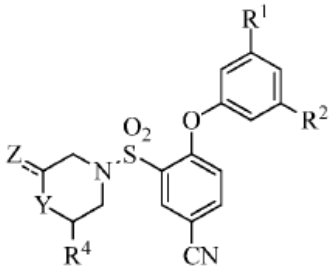
TABLA1

Los compuestos de referencia están marcados con *					
Comp. n.º	K_i	Comp. n.º	K_i	Comp. n.º	K_i
1*	B	12*	A	23	A
2*	D	13*	A	24*	D
3*	D	14*	A	25*	D
4*	A	15*		26	D
5*	D	16*	D	27*	A
6*	D	17*	A	28*	A
7*	A	18*	C	29*	A
8*	D	19*	D	30*	A
9*	A	20*	D	31*	A
10*	A	21	B	32*	A
11	A	22	D		



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II, o una sal, un solvato, un hidrato, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



II

en la que

Y y Z son

(i) Y es NR^5; y Z es =O; o
(ii) Y es O, S o SO_2; y Z es hidrógeno;

R y R^2 son cada uno independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};
R^4 es hidrógeno; y
R^5 es hidrógeno.

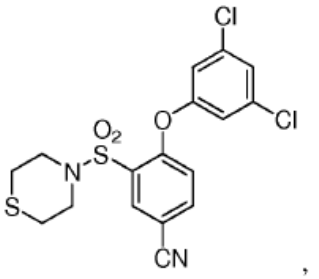
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es NR^5.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^5 es H; y Z es =O.

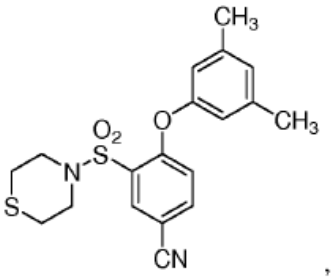
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es O, S o SO_2; y Z es H.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 y R^2 son Cl, CH_3 o CF_3.

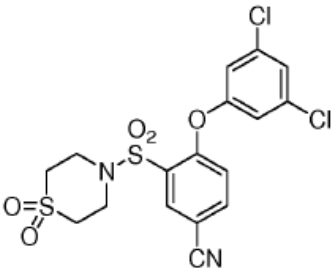
6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



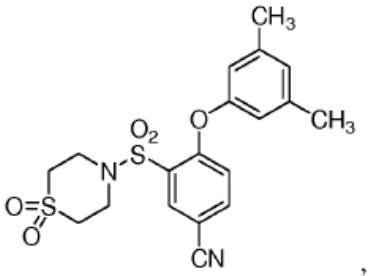
,



,

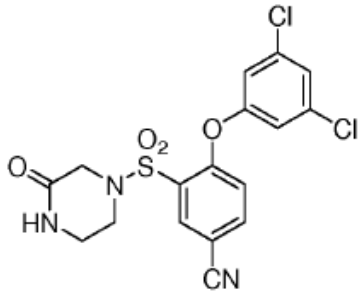


,



,

y



y sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición de la reivindicación 7 para su uso en un método de tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, una enfermedad o una afección relacionados con CCR3.

9. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 8, en la que el trastorno o la enfermedad es un trastorno o una enfermedad inflamatorio o inmunorregulador, o en la que el trastorno o la enfermedad es asma, rinitis, una enfermedad alérgica o una patología autoinmune, o en la que el trastorno o la enfermedad es VIH, granuloma pulmonar o enfermedad de Alzheimer.

10. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 8 o 9, en la que el compuesto o la composición se va a administrar por vía oral, parenteral o tópica; opcionalmente, en la que el compuesto o la composición se va a administrar en combinación con un segundo agente terapéutico.