



No. 11-159332- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:29:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ANTAGONISTAS DE OCR3 DE ARILSULFONAMIDA 2,5-DISUSTITUIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211.96

71. SOLICITANTE AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, E.U.A.

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D.C., 22 NOV. 2011



No. 11-159332- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:29:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 10835 Road To The Cure

Nacionalidad o domicilio: San Diego, Estado de California, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

OTRO

☐

Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Tai Wey LI - Garrett Thomas POTTER

Dirección 10824 Caminito Colorado - 4205 Camino Ticino

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, CA. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/031832

Fecha: 21/04/2010

Publicación Internacional No. WO 2010/123959 A3

Fecha: 28/10/2010

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE CCR3 DE ARILSULFONAMIDA 2,5-DISUSTITUIDA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 211/96

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
22.04.2009

(31) Número de Solicitud
61/171,626

9

Comprobante de pago N°:

113314

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

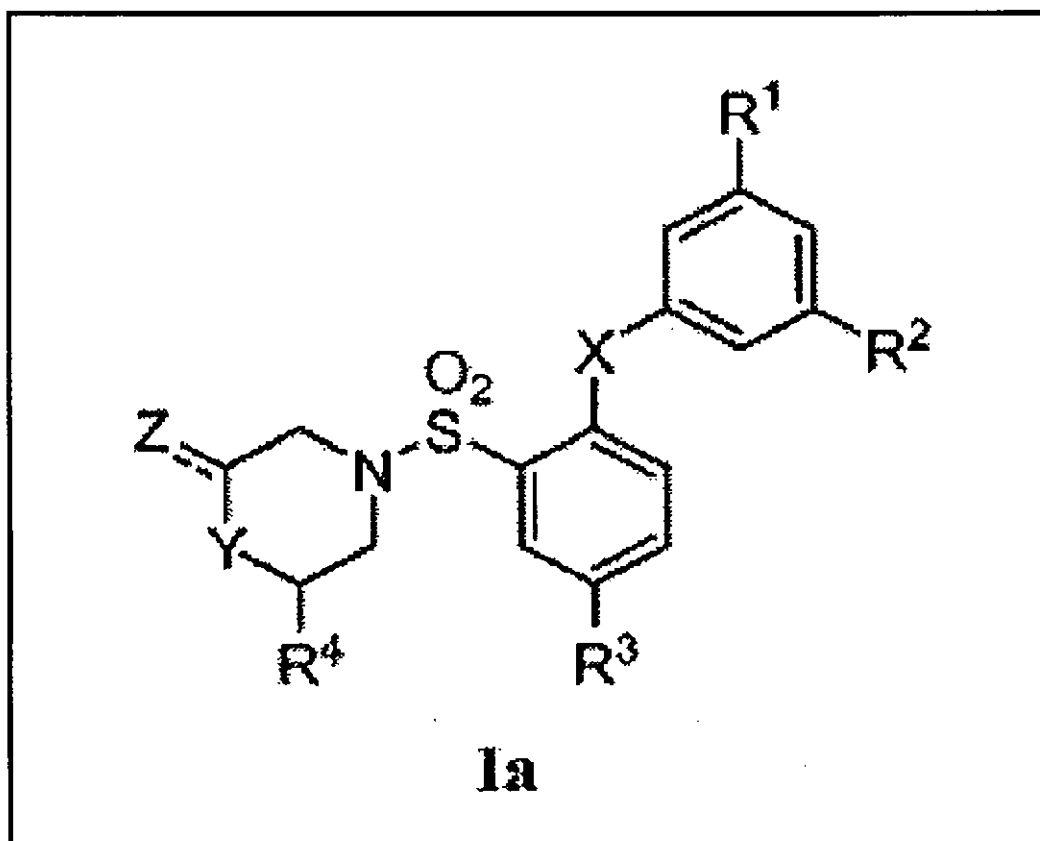
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

FIRMA:

C.C. 79'397.879
de BogotáT.P. 68.995
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

ANTAGONISTAS DE CCR3 DE ARILSULFONAMIDA 2,5-

DISUSTITUIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5

En la presente se proveen arilsulfonamidas 2,6-disustituidas que son útiles para modular actividad de CCR, y composiciones farmacéuticas de las mismas. También se proveen en la presente métodos de su uso para tratar, prevenir o mejorar uno o más
10 síntomas de un trastorno, enfermedad o condición mediada por CCR.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor 3 de CC quimiocina (CCR) es un receptor
15 acoplado de proteína G de siete transmembranas, que se une a una variedad de C-C quimiocinas, incluyendo eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). CCR3 es conocida como un receptor de quimiocina principal en células inflamatorias alérgicas, incluyendo eosinófilos, basófilos, mastocitos,
20 y células CD4⁺ de tipo T ayudador-2 (Combardiere y otros, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 16491-16494; Post y otros, *J. Immunol.* **1995**, 155, 5299-5305). Los eosinófilos han sido implicados en la patogénesis de un número de enfermedades alérgicas, tal como asma bronquial (Durham y Kay, *Clin. Allergy* **1985**, 15, 411-418; Kroegel y otros, *J.*
25 *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 y otros, *Am J. Gastro.* **1999**, 94, 3521-3529). Se ha demostrado que los eosinófilos activados liberan
30 proteína básica principal (MBP), que bloquea receptores muscarínicos de M2 inhibidores (M2Rs) en nervios, aumentando la

liberación de acetilcolina, y potenciando broncoconstricción vagamente mediada (Evans y otros, *J. Clin. Invest.* **1997**, *100*, 2254-2262).

5 Numerosos reportes indican que CCR3 juega papeles importantes en condiciones alérgicas. Por ejemplo, se ha reportado que, en ambos pacientes de asma atópica y no atópica, que son aumentos tanto en niveles de mRNA como de proteína de CCR3 y sus ligandos, eotaxina, eotaxina-2, RANTES, y MCP-4 (Ying y otros, *J. Immunol.* **1999**, *99*, 6321-6329). También se ha demostrado que la

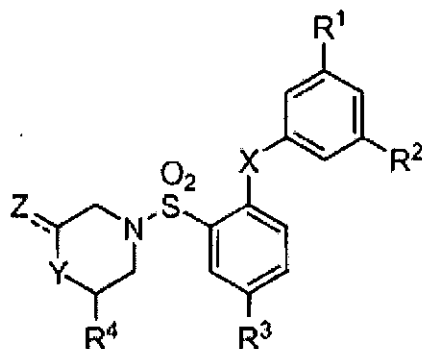
10 omisión de gen de CCR impide el reclutamiento de eosinófilo en un modelo agudo de asma experimental (Humbles y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 1479-1484; Ma y otros, *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 621-628; Pope y otros, *J. Immunol.* **2005**, *175*, 5341-5350; Fulkerson y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16418-

15 16423). Además, estudios han mostrado que antagonistas de CCR3, tales como anticuerpos monoclonales anti-CCR3, unión de bloque de CCR3-ligandos a transfectantes de CCR3 o eosinófilos, así bloqueando quimiotaxis de eosinófilos inducidos por C-C quimiocinas, tales como eotaxina, RANTES, o MCP-3 (Heath y otros,

20 *J. Clin. Invest.* **1997**, *99*, 178-184; Grimaldi y otros, *J. Leukocyte Biol.* **1999**, *65*, 846-853; Justice y otros, *Am. J. Physiol.* **2003**, *284*, L168-L178). Por lo tanto, los antagonistas de CCR3 son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como rinitis alérgica y asma alérgica. Además,

25 los antagonistas de CCR3 también son potencialmente útiles bloqueando infección de CCR3 expresando células por algunos microorganismos, tal como VIH, ya que CCR3 es conocido como un co-receptor de entrada para algunos microorganismos.

En la presente se provee una arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula Ia:



Ia

5

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma;

en donde

X es S, SO o SO₂;

10 Y y Z son

(i) Y es NR⁵; y Z es =O, CO₂R⁶, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo; o

(ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₆;

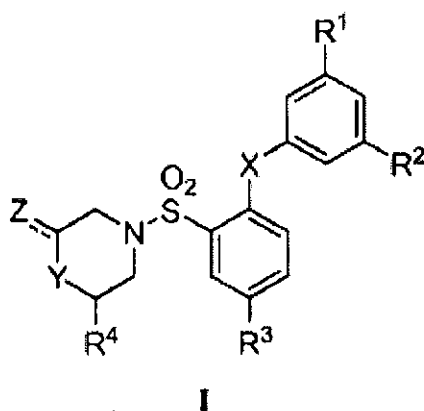
R³ es CN o NO₂;

20 R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y

R⁶ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

También se provee en la presente una arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula I:



o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero
5 farmacéuticamente aceptable de la misma;
en donde

X es S, SO o SO₂;

Y y Z son

(i) Y es NR⁵; y Z es =O o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente
10 sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo; o

(ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno
o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi,
alcoxi, carbamoilo o halo;

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o
15 haloalquilo de C₁₋₆;

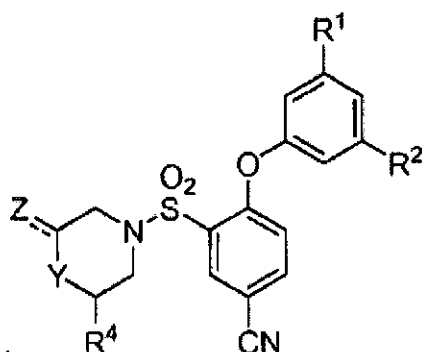
R³ es CN o NO₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por
arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

20

También se provee en la presente una arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero de la misma:

**II**

Y y Z son

(i) Y es NR^5 ; y Z es $=\text{O}$ o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo; o

(ii) Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O, S o SO_2 ; y Z es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R^1 y R^2 son independientemente halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

con la condición de que cuando Y es CH_2 , por lo menos uno de Z y R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo.

También se provee en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I, o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además en la presente se provee un método para modular actividad de CCR3, que comprende contactar un CCR3 con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la

presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente se provee en la presente un método para tratar, 5 prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición mediada con CCR3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, 10 estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Para facilitar el entendimiento de la descripción establecida en 15 la presente, se define más adelante un número de términos.

Por lo general, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en la presente son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se defina lo 20 contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente por lo general tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la cual pertenece esta descripción. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término usado en la presente, aquellos en esta sección 25 prevalecen a menos que se mencione lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación a, un primate (por ejemplo, humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de manera intercambiable en la 30 presente en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una modalidad, un humano.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" deben incluir un método de retardar y/o prevenir el comienzo de un trastorno, enfermedad o condición, y/o sus síntomas acompañantes; prohibir a un sujeto que adquiriera un trastorno, enfermedad o
5 condición; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o condición.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" debe incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar a cierto grado, uno o más de
10 los síntomas del trastorno, enfermedad o condición siendo tratada. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o
15 humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor médico o clínico.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material,
20 composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, solvente o material encapsulador. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usarse en
25 contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo. Ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins:
30 Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5a edición, Rowe y otros, Eds., "The Pharmaceutical Press and the

American Pharmaceutical Association": 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3a edición, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

5 El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por un experto en la técnica, el cual depende en parte de cómo el valor es medido o determinado. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 ó 4 desviaciones
10 estándar. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% o 0.05% de un valor o rango dado.

Los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se
15 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 condición, trastorno o enfermedad. Como se usa en la presente, "ingrediente activo" y "sustancia activa" puede ser un isómero
20 ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente.

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 condición, trastorno o
25 enfermedad.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en donde el alquileo opcionalmente se puede sustituir como se describe en la presente. El término "alquilo" también abarca tanto alquilo lineal como ramificado,
30 a menos que se especifique lo contrario. En ciertas modalidades, el alquilo es un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal

que tiene 1 a 20 (C_{1-20}), 1 a 15 (C_{1-15}), 1 a 10 (C_{1-10}), o 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 10 (C_{3-10}) o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Como se usa en la presente, los grupos de alquilo de C_{1-6} lineal y C_{3-6} ramificado también son referidos como "alquilo menor". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo de 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 modalidad, uno a cinco, enlaces dobles de carbono-carbono. El alquenilo se puede sustituir opcionalmente como se describe en la presente. El término "alquenilo" también abarca radicales que tienen configuraciones "*cis*" y "*trans*", o alternativamente, configuraciones "Z" y "E", como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. Como se usa en la presente, el término "alquenilo" abarca tanto alquenilo lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, alquenilo de 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 modalidades, el alquenilo es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 10 (C_{2-10}), o 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 10 (C_{3-10}) o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Ejemplos de

grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, 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
5 modalidad, uno a cinco, enlaces triples de carbono-carbono. El alquinilo se puede sustituir opcionalmente como se describe en la presente. El término "alquinilo" también abarca tanto alquinilo lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas modalidades, el alquinilo es un radical de hidrocarburo monovalente
10 lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 10 (C_{2-10}), o 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 10 (C_{3-10}) o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$). Por ejemplo,
15 alquinilo de 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
20 monovalente en puente y/o no en puente saturado cíclico, que se pueden sustituir opcionalmente como se describe en la presente. En ciertas modalidades, 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. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a,
25 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo y adamantilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente multicíclico que contienen por lo menos un anillo de hidrocarburo aromático. En ciertas modalidades,
30 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 de anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se

limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, o aromático, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas modalidades, arilo puede ser opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático multicíclico que contienen por lo menos un anillo aromático, en donde por lo menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados a partir 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 uno a cuatro átomos de N, siempre y cuando el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga por lo menos un átomo de carbono. En ciertas modalidades, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. En

ciertas modalidades, heteroarilo también se puede sustituir opcionalmente cómo se describe en la presente.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico y/o sistema de anillo multicíclico que contiene por lo menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos de anillo no aromático son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O, S o N; y los átomos de anillo restantes son átomos de carbono. En ciertas modalidades, 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 de anillo. En ciertas modalidades, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillo fusionado o en puente, y en donde los átomos de nitrógeno o azufre se pueden oxidar opcionalmente, los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente, y algunos anillos pueden ser parcial o completamente saturados o aromáticos. El heterociclilo se puede fijar a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en la creación de un compuesto estable. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzoisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benztetrahidrofuranilo, benztetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, venzo- triazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, venzo- tiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenciso- tiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, 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, isocoumarinilo, 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, pterifidinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y 1,3,5-tritiano. En ciertas modalidades, heterocíclico también se puede sustituir opcionalmente como se describe en la presente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, en donde R es, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en la presente. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, *n*-propoxi, 2-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *ter*-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi y 2-naftiloxi. En ciertas modalidades, alcoxi se puede sustituir opcionalmente como se describe en la presente. En ciertas modalidades, alcoxi es alquiloxi de C₁₋₆.

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

El término "opcionalmente sustituido" debe significar que un grupo, tal como un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o alcoxi, se puede sustituir con uno o más sustitutos independientemente seleccionados a partir de, por

ejemplo, (a) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustitutos Q; y (b) halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), -C(O)R^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 donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustitutos Q; o (iii) R^b y R^c juntos con el átomo de N al que se fijan forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustitutos Q. Como se usa en la presente, todos los grupos que se pueden sustituir son "opcionalmente sustituidos", a menos que se especifique lo contrario.

En una modalidad, cada Q se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de (a) ciano, halo y nitro; y (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, 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, -OR^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, -ser, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada R^e, R^f, R^g y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que se fijan forman heterociclilo.

En ciertas modalidades, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente 50%, no menos de alrededor de 70%, no menos de aproximadamente 80%, no menos de alrededor de 90%, no menos de aproximadamente 91%, no menos de alrededor de 92%, no menos de aproximadamente 93%, no menos de alrededor de 94%, no menos de aproximadamente 94%, no menos de alrededor de 95%, no menos de aproximadamente 96%, no menos de alrededor de 97%, no menos de aproximadamente 98%, no menos de alrededor de 99%, no menos de aproximadamente 99.5% o no menos de alrededor de 99.8%. En ciertas modalidades, el compuesto comprende aproximadamente 95% o más del enantiómero deseado y alrededor de 5% o menos del enantiómero menos preferido con base en el peso total del racemato en cuestión.

Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). El (+) y (-) se usan para denotar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en donde un plano de luz polarizada es rotada por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levógiro, es decir, el compuesto rota el plano de luz polarizada a la izquierda o en el sentido contrario a las manecillas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrógiro, es decir, el compuesto rota el plano de luz polarizada a la derecha o en sentido de las manecillas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-) no se relaciona con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

El término "solvato" se refiere a un compuesto provisto en la presente o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas

intermoleculares no covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

El término "que ocurre de manera natural" o "nativo" cuando se usa en conexión con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células huésped y similares, se refiere a materiales que se encuentran en naturaleza y no son manipulados por hombre. De manera similar, "que ocurre de manera no natural" o "no nativo" se refiere a un material que no se encuentra en naturaleza o que se ha modificado estructuralmente o sintetizado por hombre.

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

El término "antagonista de CCR3" se refiere a un compuesto que, por ejemplo, bloquea, disminuye, previene, inhibe o regula descendente parcial o totalmente la actividad de CCR3. El término "antagonista de CCR3" también se refiere a un compuesto que une a, retrasa la activación de, inactiva, o desensibiliza un receptor de CCR3. Un antagonista de CCR3 puede actuar al interferir con la interacción de un receptor de CCR3 y su ligando de quimiocina, pero

sin limitación a, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) y/o RANTES (CCL5).

Los términos "trastorno o enfermedad mediada por CCR3" y "una condición, trastorno o enfermedad mediada por CCR3" se refieren a una condición, trastorno o enfermedad caracterizada por actividad de CCR3 inapropiada, por ejemplo, menos de o más de lo normal. La actividad funcional de CCR3 inapropiada puede surgir como resultado de expresión de CCR3 en células que normalmente no expresan CCR3, expresión de CCR3 aumentada o grado de activación intracelular, conduciendo a, por ejemplo, trastornos o enfermedades inflamatorias e inmunes; o expresión de CCR3 disminuida. Una condición, trastorno o enfermedad mediada por CCR3 se puede mediar completa o parcialmente por actividad de CCR3 inapropiada. En particular, una condición, trastorno o enfermedad mediada por CCR3 es una en donde la modulación de un receptor de CCR3 resulta en algún efecto en la condición o trastorno fundamental, por ejemplo, un antagonista o agonista de CCR3 resulta en alguna mejora en por lo menos algunos de los pacientes siendo tratados.

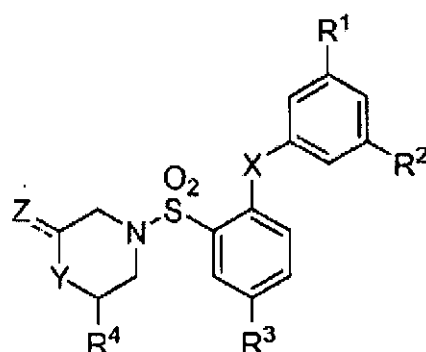
20

Compuestos

En la presente se proveen arilsulfonamidas 2,5-disustituidas que son útiles para modular actividad de CCR3. También se provee en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o condición mediada por CCR3.

En una modalidad, en la presente se provee una arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula Ia:

30

**1a**

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma;

5 en donde

X es S, SO o SO₂;

Y y Z son

(i) Y es NR⁵; y Z es =O, OC₂R⁶, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo; o

(ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₆;

R³ es CN o NO₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y

20 R⁶ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

En ciertas modalidades de la fórmula 1a, X es S. En ciertas modalidades de la fórmula 1a, X es SO. En ciertas modalidades de la fórmula 1a, X es SO₂.

En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es NR^5 . En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , Z es $=\text{O}$ o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En una modalidad de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , Z es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo. En una modalidad de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , Z es $-\text{CH}_3$. En una modalidad de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , Z es CO_2R^6 . En una modalidad de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 y Z es COR^2 , R^6 es CH . En una modalidad de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , Z es CO_2CH_3 . En otra modalidad de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , Z es $=\text{O}$. En varias modalidades de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , R^5 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , R^5 es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , R^5 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es NR^5 , R^5 es isopropilo.

En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 . En modalidades de la fórmula Ia en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es CH_2 . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es CHF . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es CHCH_3 . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es O . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es S . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, Y es SO_2 .

En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es halógeno. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es flúor o cloro. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es cloro. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 es trifluorometilo.

En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es halógeno. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es flúor o cloro. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es cloro. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^2 es trifluorometilo.

En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 y R^2 son diferentes. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 y R^2 son los mismos. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 y R^2 son ambos cloro. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 y R^2 son ambos metilo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^1 y R^2 son ambos trifluorometilo.

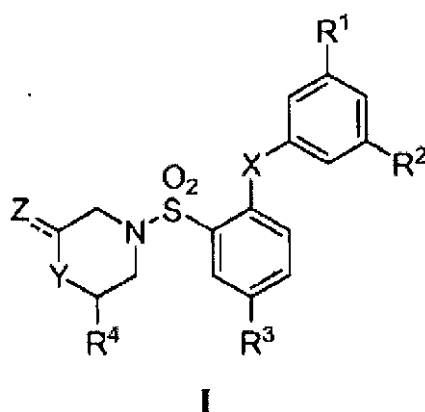
En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^3 es ciano. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^3 es nitro.

En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^4 es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxí, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo. En ciertas modalidades de la fórmula Ia, R^4 es metilo.

23

En otra modalidad, en la presente se provee una arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula I o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma:

5



en donde

X es S, SO o SO₂;

10 Y y Z son

(i) Y es NR⁵; y Z es =O o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo; o

(ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₆;

R³ es CN o NO₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

En ciertas modalidades de la fórmula I, X es S. En ciertas modalidades de la fórmula I, X es SO. En ciertas modalidades de la fórmula I, X es SO₂.

24

En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es NR^5 . En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es NR^5 , Z es $=\text{O}$ o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En una modalidad de la fórmula I en donde Y es NR^5 , Z es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo. En una modalidad de la fórmula I en donde Y es NR^5 , Z es $-\text{CH}_3$. En una modalidad de la fórmula I en donde Y es NR^5 , Z es CO_2R^6 . En una modalidad de la fórmula I en donde Y es NR^5 y Z es COR^6 , R^6 es CH . En una modalidad de la fórmula I en donde Y es NR^5 , Z es CO_2CH_3 . En otra modalidad de la fórmula I en donde Y es NR^5 , Z es $=\text{O}$. En varias modalidades de la fórmula I en donde Y es NR^5 , R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es NR^5 , R^5 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es NR^5 , R^5 es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es NR^5 , R^5 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es NR^5 , R^5 es isopropilo.

En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 . En modalidades de la fórmula I en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo. En ciertas modalidades de la fórmula I en donde Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O , S o SO_2 , Z es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es CH_2 . En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es CHF . En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es CHCH_3 . En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es O . En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es S . En ciertas modalidades de la fórmula I, Y es SO_2 .

25

En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es halógeno. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es flúor o cloro. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es cloro. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 es trifluorometilo.

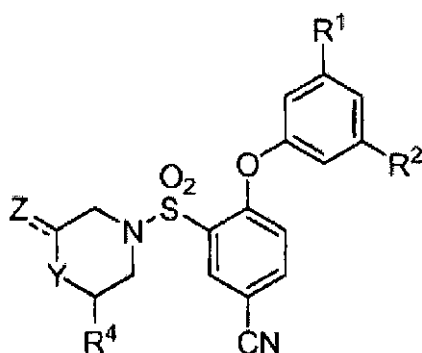
En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es halógeno. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es flúor o cloro. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es cloro. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula I, R^2 es trifluorometilo.

En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 y R^2 son diferentes. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 y R^2 son los mismos. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 y R^2 son ambos cloro. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 y R^2 son ambos metilo. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^1 y R^2 son ambos trifluorometilo.

En ciertas modalidades de la fórmula I, R^3 es ciano. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^3 es nitro.

En ciertas modalidades de la fórmula I, R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^4 es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxí, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo. En ciertas modalidades de la fórmula I, R^4 es metilo.

En otra modalidad, en la presente se provee una arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula II o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma:



II

5

en donde

Y y Z son

(i) Y es NR^5 ; y Z es $=\text{O}$ o alquilo de C_{1-6} opcionalmente
10 sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo; o

(ii) Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O, S o SO_2 ; y Z es hidrógeno
o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo,
alcoxi, carbamoilo o halo;

R^1 y R^2 son independientemente halógeno, alquilo de C_{1-6} o
15 haloalquilo de C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por
arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

con la condición de que cuando Y es CH_2 , por lo menos uno de
20 Z y R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo,
carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo.

En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es NR^5 . En ciertas
modalidades de la fórmula II en donde Y es NR^5 , Z es $=\text{O}$ o alquilo de
25 C_{1-6} opcionalmente sustituido. En una modalidad de la fórmula II en

27

donde Y es NR^5 , Z es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo. En una modalidad de la fórmula II en donde Y es NR^5 , Z es $-\text{CH}_3$. En una modalidad de la fórmula II en donde Y es NR^5 , Z es CO_2R^6 . En una modalidad de la fórmula II en donde Y es NR^5 y Z es COR^6 , R^6 es CH. En una modalidad de la fórmula II en donde Y es NR^5 , Z es CO_2CH_3 . En otra modalidad de la fórmula II en donde Y es NR^5 , Z es $=\text{O}$. En varias modalidades de la fórmula II en donde Y es NR^5 , R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es NR^5 , R^5 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es NR^5 , R^5 es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es NR^5 , R^5 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es NR^5 , R^5 es isopropilo.

En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es CH_2 , CHF, CHCH_3 , O, S o SO_2 . En modalidades de la fórmula II en donde Y es CH_2 , CHF, CHCH_3 , O, S o SO_2 , Z es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es CH_2 , CHF, CHCH_3 , O, S o SO_2 , Z es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es CH_2 , CHF, CHCH_3 , O, S o SO_2 , Z es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo. En ciertas modalidades de la fórmula II en donde Y es CH_2 , CHF, CHCH_3 , O, S o SO_2 , Z es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es CH_2 . En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es CHF. En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es CHCH_3 . En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es O. En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es S. En ciertas modalidades de la fórmula II, Y es SO_2 .

En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es halógeno. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es flúor o cloro. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es cloro. En

28

ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 es trifluorometilo.

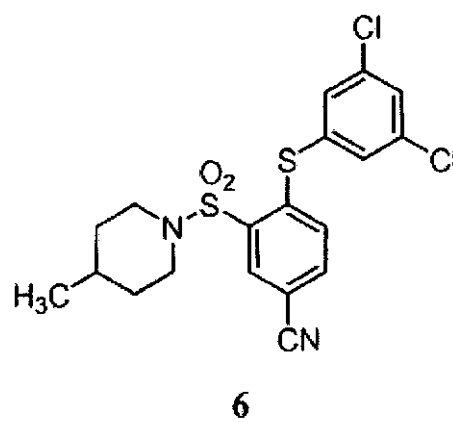
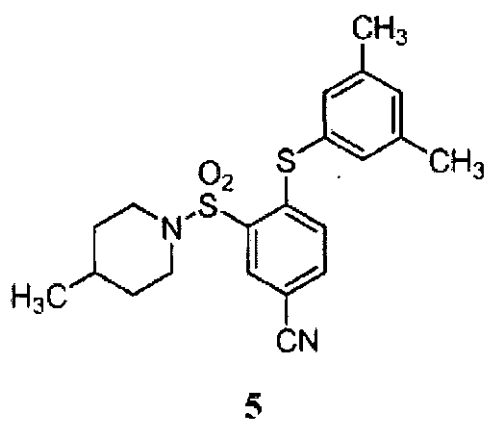
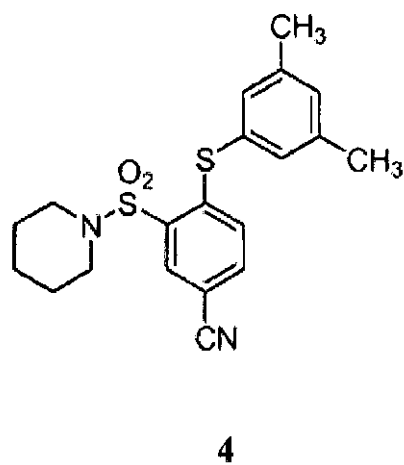
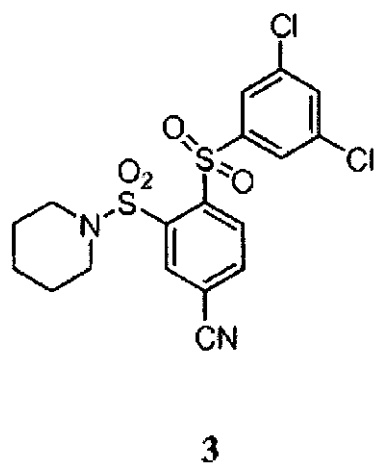
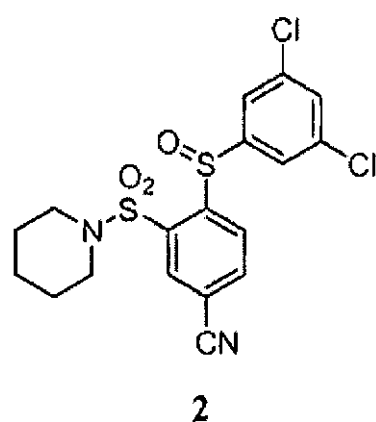
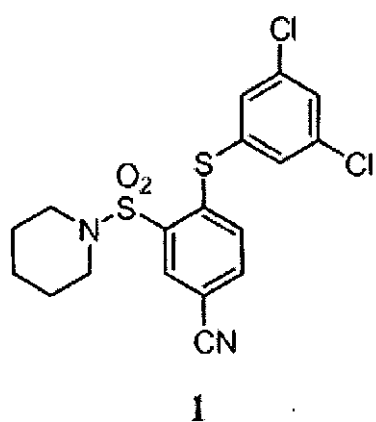
5 En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es halógeno. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es flúor o cloro. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es cloro. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas
10 modalidades de la fórmula II, R^2 es metilo. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es haloalquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades de la fórmula II, R^2 es trifluorometilo.

En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 y R^2 son diferentes. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 y R^2 son los mismos. En
15 ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 y R^2 son ambos cloro. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 y R^2 son ambos metilo. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^1 y R^2 son ambos trifluorometilo.

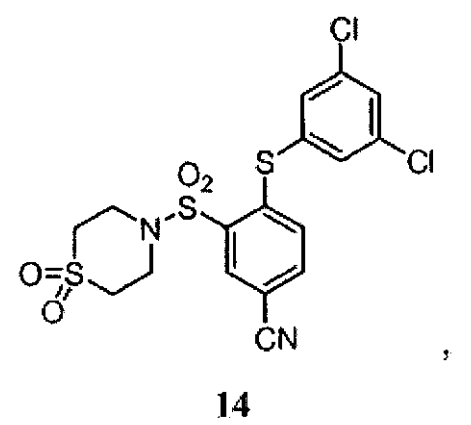
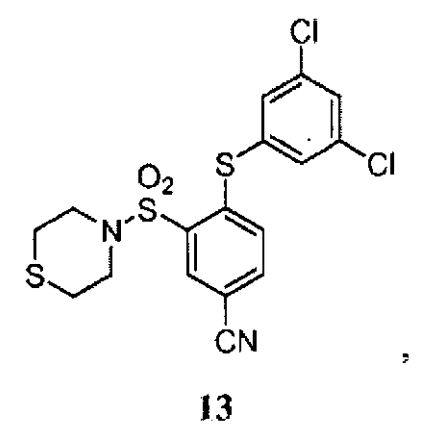
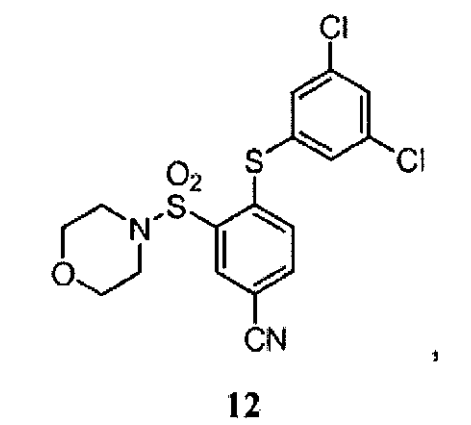
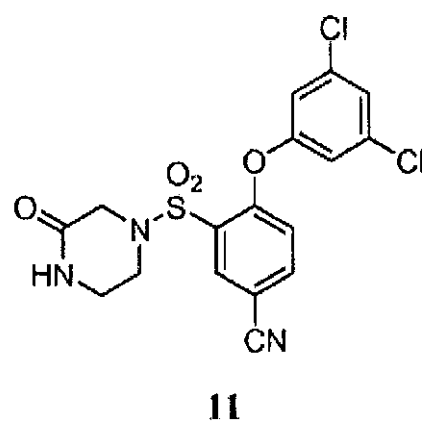
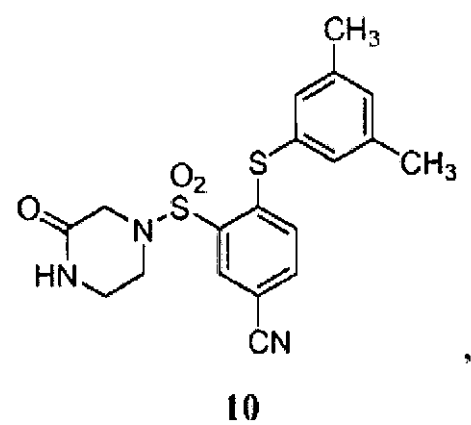
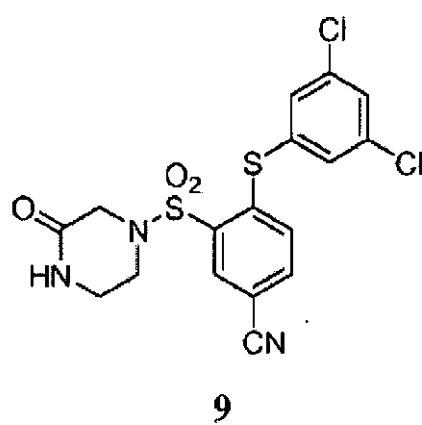
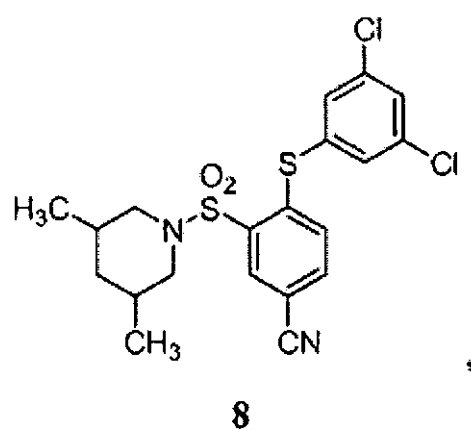
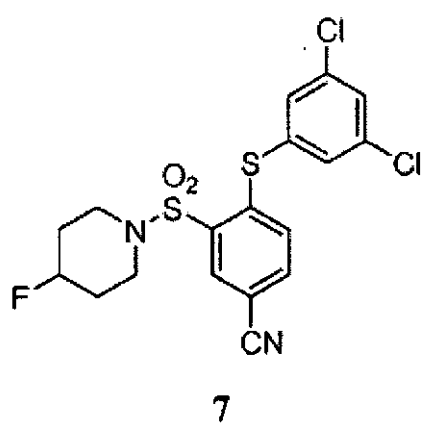
En ciertas modalidades de la fórmula II, R^4 es hidrógeno o
20 alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^4 es hidrógeno. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxí, carboxí, alcoxi, carbamoilo o halo. En ciertas modalidades de la fórmula II, R^4 es metilo.

25 En ciertas modalidades, en la presente se provee un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de:

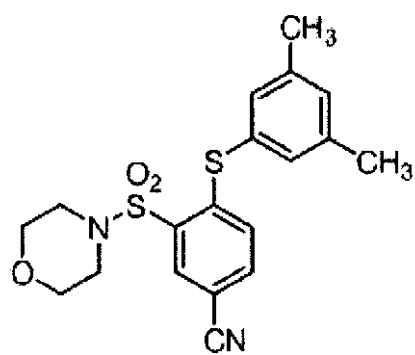
29



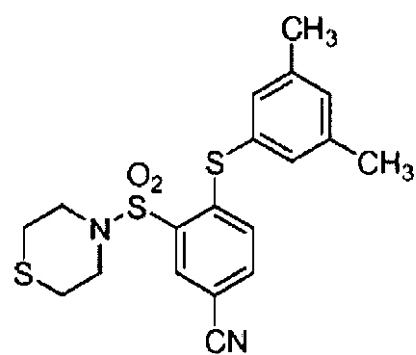
30



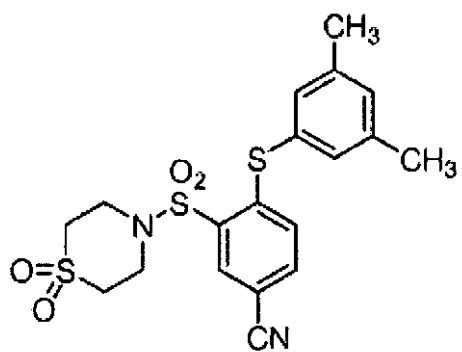
31



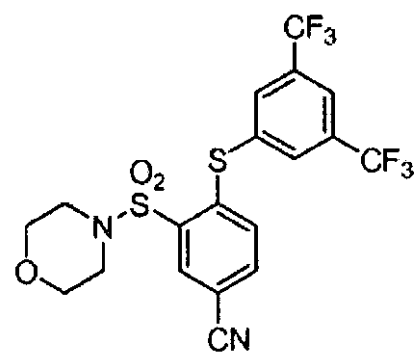
15



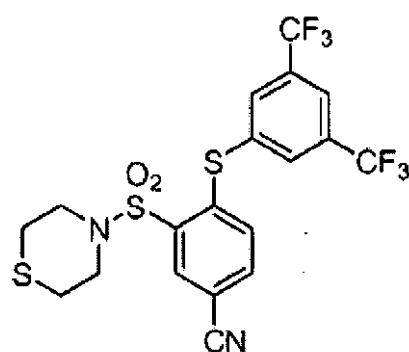
16



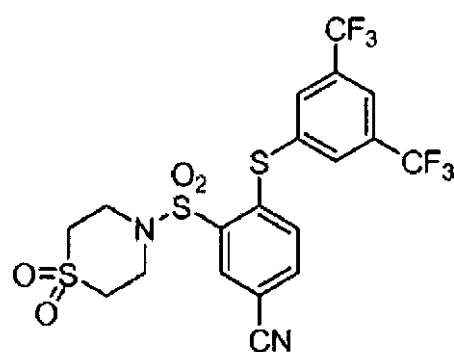
17



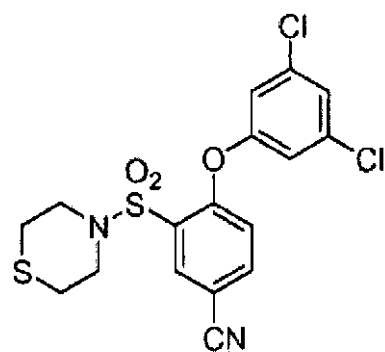
18



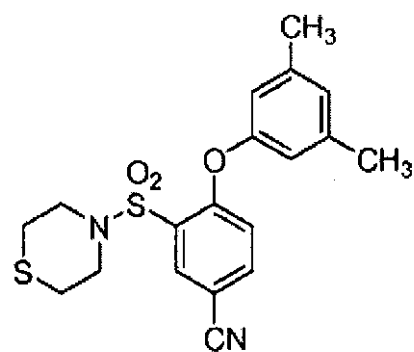
19



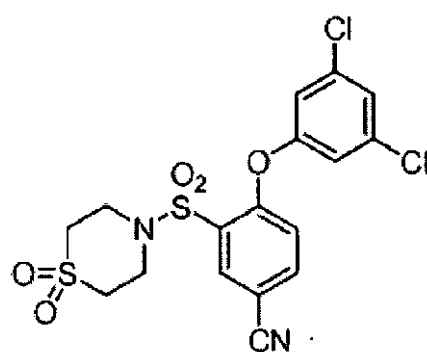
20



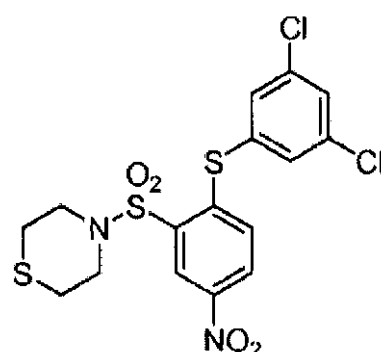
21



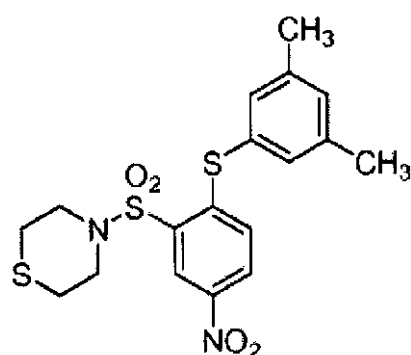
22



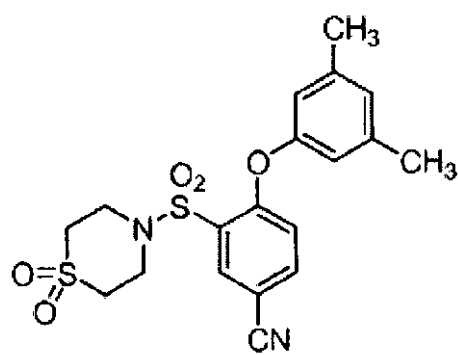
23



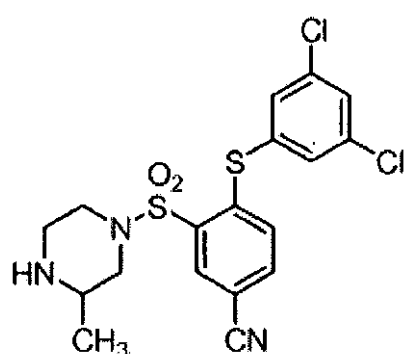
24



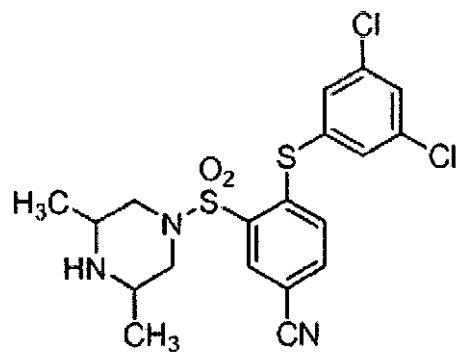
25



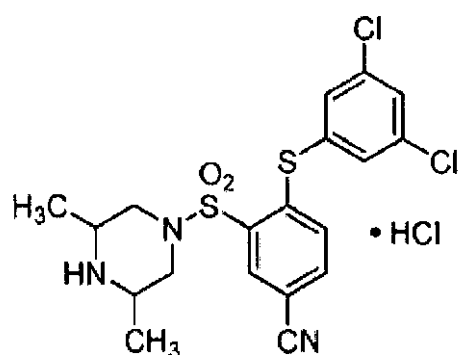
26



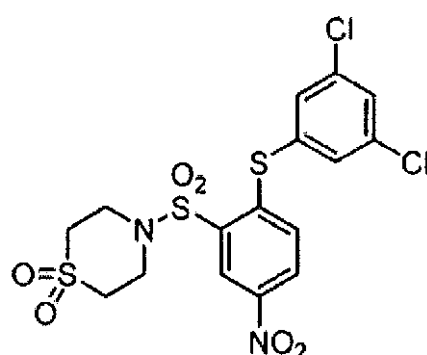
27



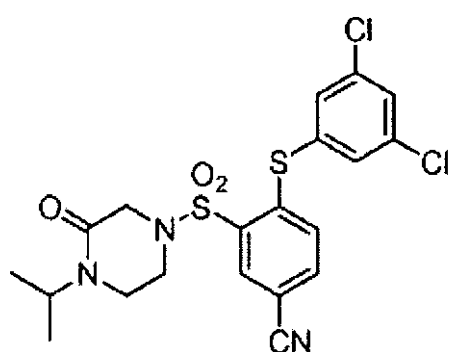
28



29

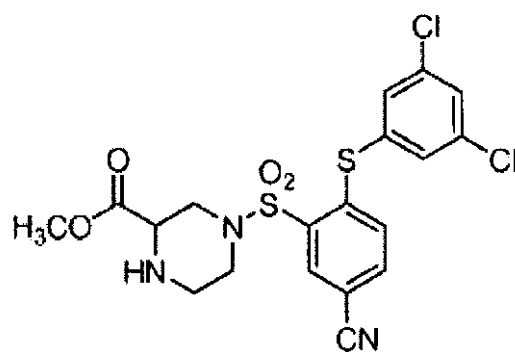


30



y

31



32

5

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos provistos en la presente deben abarcar todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. En donde el compuesto provisto en la presente contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como uno o mezcla de isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. En donde los isómeros estructurales son interconvertibles vía una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un solo tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede adoptar la forma de tautomerismo de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o tan llamado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene una porción aromática. Sigue que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

34

Los compuestos provistos en la presente pueden ser enantioméricamente puros, tal como un solo enantiómero o un solo diastereómero, o ser mezclas estereoisoméricas, tal como una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereómeros. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para compuestos que pasan por epimerización *in vivo*, para administración del compuesto en su forma (*S*). Las técnicas convencionales para la preparación/solución de enantiómeros individuales incluyen síntesis de un precursor ópticamente puro adecuado, síntesis asimétrica de materiales de partida aquirales, o resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica, o derivación en aductos diastereoméricos seguido por separación.

Los compuestos provistos en la presente también se pueden etiquetar isotópicamente en uno o más sitios en las moléculas. En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente pueden ser deuterados selectivamente en un sitio que retarda la velocidad de desactivación metabólica para, por ejemplo, aumentar la vida media de circulación *in vivo*.

Cuando el compuesto provisto en la presente contiene una porción ácida o básica, también se puede proveer como una sal farmacéuticamente aceptable (ver, Berge y otros, *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 usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, amino ácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido

bórico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-
alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico,
ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido
ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-
5 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-
10 láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido
maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico,
ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-
1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido
nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico,
15 ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-
piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-
salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido
sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido
p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

20 Las bases adecuadas para usarse en la preparación de sales
farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación a,
bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de
calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y
bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias,
25 terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-
arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina,
dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-
(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilenodiamina,
isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-
30 lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina,
piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina,

38

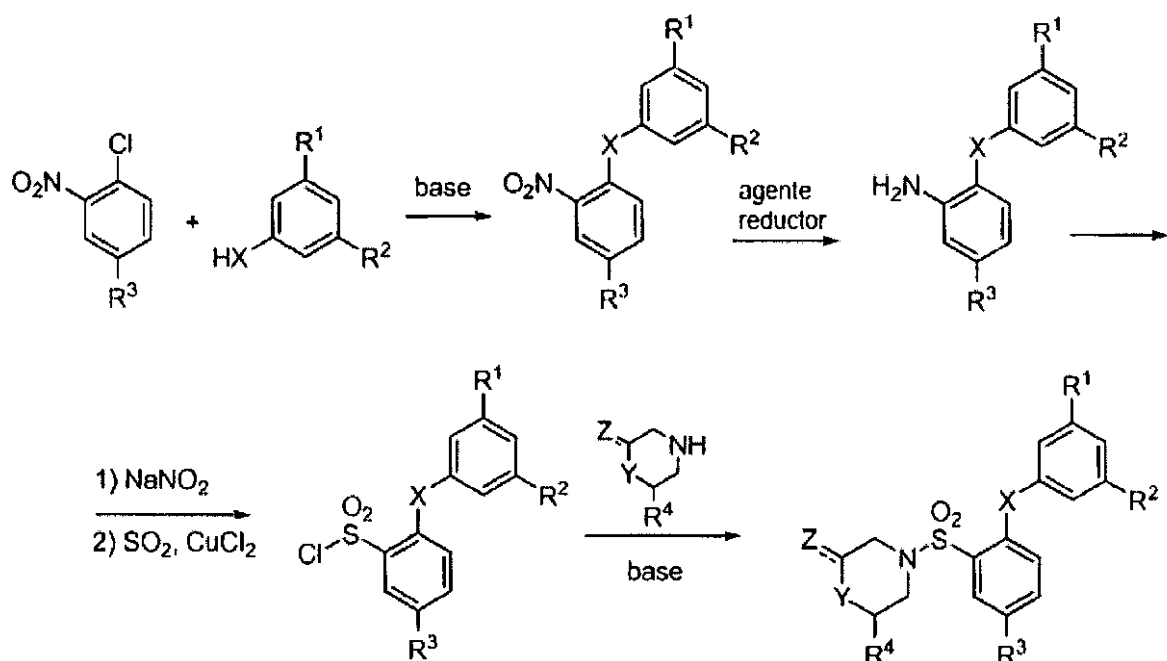
piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

El compuesto provisto en la presente también puede proveerse
5 como un profármaco, el cual es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de la fórmula I o fórmula II y es prontamente convertible en el compuesto origen *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles ya que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto origen. Por ejemplo, pueden estar
10 biodisponibles por administración oral mientras que el compuesto origen no lo está. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el compuesto origen. Un profármaco se puede convertir en el fármaco origen por varios mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis
15 metabólica. Ver Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich y otros 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
20 Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang y otros, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287; Pauletti y otros, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizen y otros, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Gagnault y otros, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems",
25 Amidon y otros, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant y otros, *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-
30 96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38; Fleisher y otros, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130; Fleisher y otros,

- Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381; Farquhar y otros, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325; Freeman y otros, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59; Gangwar y otros, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs*
5 *Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273; Stella y otros, *Drugs* **1985**, 29, 455-73; Tan y otros, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today*
10 **1997**, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80; y Waller y otros, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, 28, 497-507.

Métodos de Síntesis

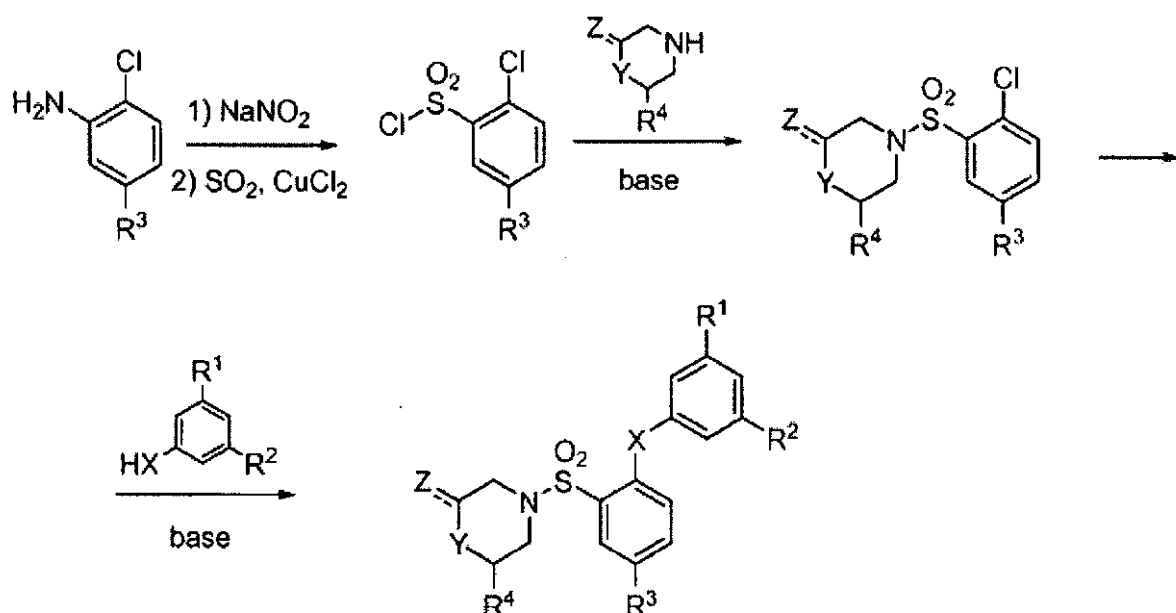
- 15 Los compuestos provistos en la presente se pueden preparar, aislar u obtener por cualquier método conocido a un experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia o fórmula I se puede preparar por un esquema sintético como se ilustra en el esquema 1. En el primer paso, un nitrobenceno reacciona con un
20 benceno 1,3,5-trisustituido en presencia de base (tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio) vía una reacción por sustitución aromática. El producto nitroarilo se reduce con un agente reductor (tal como TiCl_2 o hidrosulfito de sodio) a una anilina, que después se convierte en un cloruro de sulfonilo vía una reacción de Sandmeyer.
25 Un compuesto de la fórmula Ia o fórmula II se forma al hacer reaccionar el cloruro de sulfonilo con un heterociclo que contiene nitrógeno apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina.



Un compuesto de la fórmula II se puede preparar por un
5 esquema sintético análogo a aquél ilustrado en el esquema 1.

Un compuesto de la fórmula Ia o Fórmula I también se pueden
preparar por el esquema sintético ilustrado en el esquema 2. En el
primer paso, una anilina primero se convierte en un cloruro de
sulfonilo vía una reacción de Sandmeyer. Posteriormente, el cloruro
10 de sulfonilo se hace reaccionar con un heterociclo apropiado que
contiene nitrógeno en presencia de una base, tal como trietilamina,
para formar una sulfonamida 2-cloro-5-sustituída, que después se
hace reaccionar con un benceno 1,3,5-trisustituído apropiado por
reacción de sustitución aromática en presencia de una base, tal
15 como carbonato de potasio o hidrato de sodio, para formar un
compuesto de la fórmula Ia o fórmula I.

Esquema 2



Un compuesto de la fórmula II se puede preparar por un esquema sintético análogo a aquél ilustrado en el esquema 2.

5

Composiciones Farmacéuticas

En la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo, en combinación con un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

El compuesto provisto en la presente se puede administrar solo, o en combinación con uno o más compuestos provistos en la presente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, se pueden formular en varias formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo

liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, de pulso, controlada, acelerada y rápida, focalizada, programada y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas a aquellos expertos en la técnica (ver, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone y otros, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2003; vol. 126).

10 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen en una forma de dosificación para administración oral, las cuales comprenden un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable
15 del mismo, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

 En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen en una forma de dosificación para administración parenteral, las cuales comprenden un compuesto provisto en la presente, por
20 ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

 Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen en una forma de dosificación para administración tópica, las
25 cuales comprenden un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes o portadores
30 farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se usa en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta
5 adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y empacada individualmente como es sabido en la técnica. cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente(s) activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos
10 requeridos. Ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolleta, jeringa y tableta y cápsula empacadas individualmente. Una forma de dosificación unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación
15 unitaria idéntica en un solo contenedor a ser administrada en forma de dosificación unitaria segregada. Ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un frasco, botella de tabletas o cápsulas, o botella de pintas o galones.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se
20 pueden administrar una vez o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración de tratamiento puede variar con la edad, peso y condición del paciente siendo tratado y se puede determinar empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de prueba *in vivo* o *in vitro* o
25 datos diagnósticos. Además se entiende que para un individuo particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar en el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona administrando o supervisando la administración de las formulaciones.

30

A. Administración Oral

✓
X

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer en formas de dosificación sólidas, semi-sólidas o líquidas para administración oral. Como se usa en la presente, la administración oral incluye administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, de rápida absorción, tabletas masticables, cápsulas, píldoras, jeringas, pastillas, bolsitas, goma de mascar medicada, polvos, polvos efervescentes o no efervescentes o gránulos, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, virutas, elixires y jarabes. Además del ingrediente(s) activo, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación a aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de tinte, agente edulcorantes y agentes saborizantes.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una tableta para asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes y granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de papa, almidón de maíz y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de moho irlandés, goma de panwar, goma ghatti, mucilage de moho isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC),

hidroxipropilmetil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Los rellenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolina, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno puede estar presente de alrededor de 50 a 99% en peso en las composiciones farmacéuticas provistas en la presente.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolina, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten desintegración en la boca al mascar. Dichas tabletas comprimidas se pueden usar como tabletas masticables.

Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio de cationes; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa cítrica; celulosas entrelazadas, tal como croscarmelosa; polímeros entrelazados, tal como crospovidona; almidones entrelazados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón de sodio; poliacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca y almidón pre-gelatinizado; arcillas; alineaciones; y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas provisto en la presente varía sobre el tipo de formulación, y es prontamente discernible a aquellos expertos

44

en la técnica. Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden contener de alrededor de 0.5 a aproximadamente 15% o de alrededor de 1 a aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.

- 5 Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietileno glicol (PEG); ácido esteárico; laurilo sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, 10 incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; estearato de zinc; etilo oleato; etilo laureato; 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); 15 y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden contener de alrededor de 0.1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

- Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloide, CAB-O-SIL® (Cabot Co. De Boston, MA), y talco libre de asbestos.
- 20 Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes aprobados, certificados, solubles en agua FD&C, y tintes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lagos de color y mezclas de los mismos. Un lago de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, 25 resultando en una forma insoluble del tinte. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, 30 jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartame. Los agentes emulsores adecuados incluyen gelatina,

145

acacia, tragacanto, bentonita y agentes tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán de polioxietileno (TWEEN® 20), monooleato de sorbitán de polioxietileno 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen

5 carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los conservadores incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, aditivo benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilen glicol,

10 monooleato de sorbitán, monolaurato de dietileno glicol y éter laurílico de polioxietileno. Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las

15 fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos portadores y excipientes pueden servir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se

20 pueden proveer como tabletas comprimidas, triturados de tableta, pastillas masticables, tabletas que se disuelven con rapidez, múltiples tabletas comprimidas, o tabletas de capa entérica, tabletas con cubierta de azúcar o con cubierta de película. Las tabletas con capa entérica son tabletas comprimidas cubiertas con sustancias que

25 resisten la acción de ácido estomacal pero se disuelven o desintegran en el intestino, así protegiendo los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Las capas entéricas incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, shellac, shellac amoniado, y ftalatos de acetato de celulosa. Las

30 tabletas con capa de azúcar son tabletas comprimidas rodeadas por un recubrimiento de azúcar, lo que puede ser benéfico en cubrir

sabores u olores objeccionables y en proteger las tabletas de oxidación. Las tabletas con capa de película son tabletas comprimidas y están cubiertas con una capa o película delgada de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietileno glicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales como recubrimiento de azúcar. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión, incluyendo tabletas en capas, y tabletas revestidas en prensa o en seco.

Las formas de dosificación de tableta se pueden preparar a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalinas o granulares, solas o en combinación con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente, incluyendo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son en especial útiles en la formación de tabletas y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer como cápsulas suaves o duras, lo que se puede hacer a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como la cápsula rellena en seco (DFC), consiste de dos secciones, una deslizándose sobre la otra, así encerrando por completo el ingrediente activo. La cápsula elástica suave (SEC) es una cubierta suave, globular, tal como una cubierta de gelatina, que está plastificada por la adición de glicerina, sorbitol y un poliol similar. Las cubiertas de gelatina suave pueden contener un conservador para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservadores adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluyendo

metil- y propil-parabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquida, semi-sólida y sólida provistas en la presente se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquida y semisólida adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en 5 carbonato de propileno, aceites vegetales y triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en la patente de E.U.A. No. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Las cápsulas también se pueden revestir como es conocido por aquellos expertos en la técnica a fin de modificar o 10 sostener disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer en formas de dosificación líquida y semisólida, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en donde un líquido se 15 dispersa en la forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido, lo que puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsor y conservador. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y 20 conservador. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo menor)acetal de un aldehído de alquilo menor, por ejemplo, dietilo acetal de acetaldehído; y un solvente miscible en agua teniendo uno o más grupos hidroxilo, tal como propileno glicol y etanol. Los 25 elixires son soluciones claras, dulces e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservador. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en polietileno glicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un 30 portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, a medirse de manera conveniente para administración.

KS

Otras formas de dosificación líquida y semisólida útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen el ingrediente(s) activo provisto en la presente, y un mono- o poli-
alquilen glicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima,
5 triglima, tetraglima, éter dimetílico de polietileno glicol-350, éter
dimetílico de polietileno glicol-550, éter dimetílico de polietileno
glicol-750, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular
promedio aproximado del polietileno glicol. Estas formulaciones
pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como
10 hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propilo
galato, vitamina E, hidroquinona, hidroxycoumarinas, etanolamina,
lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido
fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y
sus ésteres, y ditiocarbamatos.

15 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente para
administración oral también se pueden proveer en las formas de
liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de
dosificación micelar se pueden preparar como se describe en la
patente de E.U.A. No. 6,350,458.

20 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se
pueden proveer como gránulo y polvos no efervescentes o
efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación
líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables
usados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir
25 diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores 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 saborizantes se pueden usar en todas
30 las formas de dosificación anteriores.

49

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, a pulso, controlada, focalizada y programada.

- 5 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden co-formular con otros ingredientes activos que no impiden la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementan la acción deseada.

10

B. Administración Parenteral

- Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar parenteralmente por inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracarnial, intramuscular, intrasínovial, intravesical y subcutánea.

- Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular en cualquiera de las formas de dosificación que son adecuadas para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de inyección. Dichas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos a aquellos expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (ver, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra).

Las composiciones farmacéuticas destinadas para administración parenteral pueden incluir uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, 5 vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsores, agentes 10 de complejación, agentes secuestradores o queladores, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes ajustadores de pH y gases inertes.

Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina regulada 15 de fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y Ringer lactada. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite 20 de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soya hidrogenado y triglicéridos de cadena mediana de aceite de coco y aceite de semilla de palmera. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietileno 25 glicol líquido (por ejemplo, polietileno glicol y polietileno glicol 400), propileno glicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida y sulfóxido de dimetilo.

Los agentes antimicrobianos o conservadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol 30 bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de

bencetonio), metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes reguladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes
5 adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaina. Los agentes adecuados de suspensión y dispersión son aquellos como se describe en la presente, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio,
10 hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsores adecuados incluyen aquellos descritos en la presente, incluyendo monolaurato de sorbitán de polioxietileno, monooleato de sorbitán de polioxietileno 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestradores y queladores adecuados incluyen, pero no se limitan
15 a EDTA. Los agentes ajustadores de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes de complejación adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -
20 ciclodextrina y sulfobutiléter-7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular para administración de dosificación individual o múltiple. Las formulaciones de dosificaciones individuales se
25 empacan en una ampolla, un frasco o una jeringa. Las formulaciones parenterales de múltiple dosificación deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como es sabido y practicado en la técnica.

30 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como soluciones estériles listas para usarse. En otra modalidad, las

composiciones farmacéuticas se proveen como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, para reconstituirse con un vehículo antes de usarse. Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como suspensiones estériles listas para usarse. Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como productos insolubles secos estériles para reconstituirse con un vehículo antes de usarse. Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como emulsiones estériles listas para usarse.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, a pulso, controlada, focalizada y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico, para administración como un depósito implantado. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero permite que el ingrediente activo se difunda en las composiciones farmacéuticas.

Las matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutil-metacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato plastificado de polietileno, hule natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, hules de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrelazado y polivinilo acetato parcialmente hidrolizado entrelazado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilo acrilato, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, hules de silicona, siloxanos de polidimetilo, hule de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con vinilo acetato, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno de ionómero, hules de epiclorohidrina de hule de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímeros de etileno/vinilo acetato/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración Tópica

15

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

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular en cualquiera de las formas de dosificación que sean adecuadas para administración tópica para efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos para espolvorear, vendajes, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, aerosoles, supositorios, vendas, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas provistas en la presente también puede comprender

liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usarse en las formulaciones tópicas provistas en la presente incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsores, agentes de complejación, agentes secuestradores o queladores, potenciadores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

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

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer en las formas de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüento adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, incluyendo manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, petrolato blanco; vehículos que se pueden emulsionar o de absorción, tales como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidrida; vehículos removibles en agua, tal como ungüento hidrofílico; vehículos de ungüento solubles en agua, incluyendo polietileno glicoles de peso molecular variante; vehículos de emulsión, ya sea emulsiones de agua-en-aceite (W/O) o emulsiones de aceite-en-agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoesterearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (ver, *Remington: The Science and Practice*

of Pharmacy, supra). Estos vehículos son emolientes pero por lo general requieren adición de antioxidantes y conservadores.

La base de crema adecuada puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Los vehículos de crema pueden ser lavables con agua, y
5 contienen una fase de aceite, un emulsor y una fase acuosa. La fase de aceite también es llamada la fase "interna", que por lo general está comprendida de petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no de forma
10 contiene un humectante. El emulsor en una formulación de crema puede ser un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

Los geles son sistemas del tipo de suspensión semisólida. Los geles de fase individual contienen macromoléculas orgánicas
15 distribuidas sustancialmente de manera uniforme a través del portador líquido. Los agentes de gelificación adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico entrelazado, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-
20 polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma de xantán; alginato de sodio; y gelatina. A fin de preparar un gel uniforme, se pueden agregar
25 agentes de dispersión tal como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación e puede dispersar por trituration, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar rectal, uretral, vaginal o perivaginalmente en las
30 formas de supositorios, pesarios, bujías, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, vendajes, cremas, yesos, anticonceptivos, ungüentos,

soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aspersores o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar usando procesos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

5 Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o ablandan a temperatura corporal para liberar el ingrediente(s) activo dentro de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en
10 supositorios rectales y vaginales incluyen bases y vehículos, tales como agentes de entumecimiento, los cuales producen un punto de fundición en la proximidad de temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas provistas en la presente; y antioxidantes como se describe en la presente,
15 incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, mantequilla de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietileno glicol), spermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono- di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles,
20 tal como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerada. Se pueden usar combinaciones de los varios vehículos. Se pueden preparar supositorios rectales y vaginales por el método comprimido o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de alrededor de 2 a aproximadamente
25 3 g.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar oftálmicamente en las formas de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, injertos oculares e implantes.

30 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar intranasalmente o por inhalación al tracto

respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proveer en la forma de un aerosol o solución para administrar usando un contenedor presurizado, bomba, aspersor, atomizador, tal como un atomizador usando electrohidrodinámica para producir un vapor fino, o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluorotano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proveer como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosán y ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para usarse en un contenedor presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender liberación del ingrediente activo provisto en la presente, un propulsor como solvente; y/o un agente tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden micronizar a un tamaño adecuado para administración por inhalación, tal como alrededor de 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar usando un método de trituración conocido a aquellos expertos en la técnica, tal como molienda por chorro espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a presión alta, o secado por aspersión.

Se pueden formular cápsulas, ampollas o cartuchos para usarse en un inhalador o insuflador para contener una mezcla de polvo de las composiciones farmacéuticas provistas en la presente; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de

desempeño, tal como /-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidrida o en la forma del monohidrato. Otros excipientes o portadores adecuados incluyen dextrán, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tal como sacarina y sodio de sacarina.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata o liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, a pulso, controlada, focalizada y programada.

D. Liberación Modificada

15

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada. Como se usa en la presente, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en donde la velocidad o lugar de liberación del ingrediente(s) activo es diferente de aquella de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, a pulso, controlada, acelerada y rápida, focalizada, programada y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos a aquellos expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación a, dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada de

micropartícula, resinas de intercambio de iones, capas entéricas, recubrimientos de multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del ingrediente(s) activo también se puede modificar al variar los
5 tamaños de partícula y polimorfismo del ingrediente(s) activo.

Ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de E.U.A. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,433; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480;
10 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.

15 1. Dispositivos de Liberación Controlada de Matriz

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada de matriz
20 conocido a aquellos expertos en la técnica (ver, Takada y otros en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada
25 se formula usando un dispositivo de matriz erosionable, que se puede hinchar en agua, erosionable, o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos, y polímeros que ocurren de manera natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles en formar una matriz erosionable
30 incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosán, dextrán y pululán; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma

tragacanto, carragenos, goma ghatti, goma guar, goma xantán y escleroglucán; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tal como pectina; fosfatidas, tal como lecitina; alginatos; alginato de propileno glicol; gelatina; colágeno; y
5 celulósicos, tales como etil celulosa (EC), metiletil celulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), HPMCP,
10 HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxi etilcelulosa (EHEC); polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácido graso de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc.,
15 Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico degradable-ácido glicólico; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato,
20 etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente(s) activo se disuelve o dispersa en una matriz inerte y se
25 libera primariamente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para usarse como un dispositivo de matriz no erosionable incluyó, pero no se limita a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo,
30 copolímeros de metilo acrilato-metilo metacrilato, copolímeros de

etileno-vinilo acetato, copolímeros de etileno/propileno, copolímero de etileno/etilo acrilato, copolímeros de cloruro de vinilo con vinilo acetato, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno de ionómero, hules de epiclorohidrina de hule de butilo, 5 copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/vinilo acetato/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, hule natural, hules de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y polímeros hidrofílicos, tales 10 como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrelazado; y compuestos grasos, tales como cera carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, vía el tipo de 15 polímero empleado, la viscosidad de polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el ingrediente(s) activo, la relación del ingrediente(s) activo contra el polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en 20 una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar por métodos conocidos a aquellos expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación seca o húmeda seguida por compresión, granulación fundida seguido por compresión.

25 2. Dispositivos de Liberación Controlada Osmótica

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, 30 incluyendo un 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 ingrediente(s) activo; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de administración, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un ambiente acuoso de uso para así causar liberación de fármaco por extrusión a través del puerto(s) de administración.

Además del ingrediente(s) activo, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, lo cual crea una fuerza de impulso para transportar agua desde el ambiente de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son polímeros hidrofílicos que se pueden hinchar en agua, que también son referidos como "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyendo, pero sin limitación a, polímeros vinílicos hidrofílicos y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietileno glicol (PEG), polipropileno glicol (PPG), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP entrelazado, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos tales como metilo metacrilato y vinilo acetato, poliuretanos hidrofílicos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa de sodio, carragena, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC) y carboxietil celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofil, gelatina, goma de xantán y glicolato de almidón de sodio.

La otra clase de agentes osmóticos es osmogenes, que son capaces de beber agua para afectar un gradiente de presión osmótica sobre la barrera del recubrimiento circundante. Los osmogenes adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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 de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Los agentes osmóticos de velocidades de disolución diferentes se pueden emplear para influir en la rapidez para administrar al inicio el ingrediente(s) activo de la forma de dosificación. Por ejemplo, los azúcares amorfos, tal como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) se pueden usar para proveer administración más rápida durante el primer par de horas para producir prontamente el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente liberar la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico sobre un periodo de tiempo extendido. En este caso, el ingrediente(s) activo se libera a tal velocidad para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una variedad amplia de otros excipientes y portadores como se describe en la presente para potenciar el desempeño de la forma de dosificación o para promover estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen varios grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables en agua e insolubles en agua a pHs fisiológicamente relevantes, o son susceptibles a hacerse insolubles en agua por alteración química, tal como entrelazamiento. Ejemplos de polímeros adecuados útiles para

formar el recubrimiento, incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), etilo carbamato de CA, CAP, metilo carbamato de CA, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etilo carbonato de CA, cloroacetato de CA, etilo oxalato de CA, metilo sulfonato de CA, butilo sulfonato de CA, p-tolueno sulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, beta glucán acetato, beta glucán triacetato, 5 dimetilo acetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarroba, 10 etileno-vinilacetato hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, ácidos y ésteres (metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrán, dextrina, quitosán, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, 15 polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

Las membranas semipermeables también pueden ser una membrana microporosa hidrofóbica, en donde los poros se llenan sustancialmente con un gas y no se humedecen por el medio acuoso 20 pero son permeables a vapor de agua, como se describe en la patente de E.U.A. No. 5,798,119. Dicha membrana hidrofóbica pero permeable a vapor-agua típicamente está compuesta de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, 25 polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

El puerto(s) de administración en la membrana semipermeable se puede formar después del recubrimiento por perforación mecánica 30 o con láser. El puerto(s) de administración también se puede formar in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por

ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, se pueden formar puertos de administración durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las patentes de E.U.A. Nos. 5,612,059 y 5,698,220.

La cantidad total del ingrediente(s) activo liberado y la velocidad de liberación se puede modular sustancialmente vía el grosor y porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de administración.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales como se describe en la presente para promover el desempeño o procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas a aquellos expertos en la técnica (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus y Baker, *J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21; Verma y otros, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; Verma y otros, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se formulan como forma de dosificación de liberación controlada con AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que cubre un núcleo que comprende el ingrediente(s) activo y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Ver, patente de E.U.A. No. 5,612,059 y WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada por AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas a aquellos expertos en la

técnica, incluyendo compresión directa, granulación seca, granulación húmeda y un método de recubrimiento por sumersión.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se formulan como forma de dosificación de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que cubre un núcleo que comprende el ingrediente(s) activo, una hidroxietil celulosa y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de Liberación Controlada de Multipartícula

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se puede fabricar como un dispositivo de liberación controlada de micropartícula, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pastillas, variando de alrededor de 10 μm a aproximadamente 3 mm, alrededor de 50 μm a aproximadamente 2.5 mm, o de alrededor de 100 μm a aproximadamente 1 mm en diámetro. Dichas multipartículas se pueden hacer por los procesos conocidos a aquellos expertos en la técnica, incluyendo granulación húmeda y seca, extrusión/esferonización, compactación de rodillo, solidificación fundida y por recubrimiento por aspersión de núcleos de semilla. Ver, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994, y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o portadores como se describe en la presente se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar en procesar y formar las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de multipartícula o se pueden revestir por varios materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y solubles

en agua. Las multipartículas se pueden procesar más como una cápsula o una tableta.

4. Administración Focalizada

5

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente también se pueden formular para focalizarse a un tejido particular, receptor u otra área del cuerpo del sujeto a ser tratado, incluyendo sistemas de administración a base de liposoma, eritrocito resellado y anticuerpo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, patentes de E.U.A. Nos. 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.

15

Métodos de Uso

En una modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición asociada con CCR3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

En otra modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición responsiva a la modulación de actividad de CCR3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un

30

compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

5 Todavía en una modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición mediada por un receptor de CCR3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un
10 compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

En una modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o
15 mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionada con eosinófilo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o
20 tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

En una modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición
25 relacionada con basófilo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una
30 modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

En una modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionada con mastocito en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

En una modalidad, se provee un método de tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un humano.

Los trastornos, enfermedades o condiciones tratables con un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero no se limitan a, (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármaco, alergias a piquetes de insecto, alergias a alimentos (incluyendo enfermedad celíaca y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades del intestino inflamatorio, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, ileitis y enteritis; (3) vasculitis, y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, incluyendo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, urticaria, patologías cutáneas virales incluyendo aquellas derivadas de virus

de papiloma humano, infección por VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y otras por parásitos, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo asma alérgica, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis (incluyendo reumatoide y psoriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis; (7) rechazo a injerto (incluyendo rechazo a aloinjerto y enfermedad de injerto-v-huésped), por ejemplo, rechazo a injerto de piel, rechazo a trasplante de órgano sólido, rechazo a trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares, incluyendo fallo al corazón agudo, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto al miocardio, cardiomiopatía, fallo al corazón congestivo, aterosclerosis, enfermedad a la arteria coronaria, restenosis, y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, incluyendo daño cerebral traumático, embolia, daño por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cervix, 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 de tejido conector y sarcoidosis, (13) condiciones genitales y reproductivas, incluyendo disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, incluyendo gastritis, úlceras, náusea, pancreatitis y vómito; (15) trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, incluyendo insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea de sueño, y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, incluyendo glaucoma; y (20) enfermedades infecciosas, incluyendo VIH.

En ciertas modalidades, el trastorno, enfermedad o condición se selecciona a partir del grupo que consiste de asma, asma alérgica, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, 5 hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias a alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad del intestino inflamatorio, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, acné, esclerosis 10 múltiple, rechazo a aloinjerto, daño por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica, leucocitosis basofílica, psoriasis, eczema, COPD (trastorno pulmonar obstructivo crónico), artritis, artritis reumatoide, artritis psoriática y osteoartritis.

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

En ciertas modalidades, el trastorno, enfermedad o condición 20 es una enfermedad inflamatoria o inmunoreguladora. En ciertas modalidades, el trastorno, enfermedad o condición es asma, rinitis, una enfermedad alérgica o una patología autoinmune. En ciertas modalidades, el trastorno, enfermedad o condición es VIH, granuloma de pulmón o enfermedad de Alzheimer.

25 En varias modalidades, los métodos para tratar los trastornos, enfermedades o condiciones antes mencionadas comprenden tratamiento de un sujeto con una composición farmacéutica que comprende un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, 30 estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en combinación con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Dependiendo del trastorno, enfermedad o condición a tratarse, y la condición del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar por rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y se pueden formular, solas o juntas, en unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada ruta de administración. También se provee administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una formulación de depósito, en donde el ingrediente activo es liberado sobre un periodo de tiempo predefinido.

En el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo a trasplante, enfermedad del intestino inflamatorio, cáncer, u otras condiciones, trastornos o enfermedades asociadas con un receptor de CCR3, un nivel de dosificación apropiado por lo general está variando de alrededor de 0.001 a 100 mg por kg de peso corporal del sujeto por día (mg/kg por día), de alrededor de 0.01 a aproximadamente 75 mg/kg por día, de alrededor de 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de alrededor de 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de alrededor de 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día, que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Dentro de este rango, la dosificación puede estar variando de alrededor de 0.005 a aproximadamente 0.05, de alrededor de 0.05 a aproximadamente 0.5,

73

de alrededor de 0.5 a aproximadamente 5.0, de alrededor de 1 a aproximadamente 15, de alrededor de 1 a aproximadamente 20, o de alrededor de 1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosificación está variando de alrededor de 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosificación está variando de alrededor de 0.01 a aproximadamente 75 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosificación está variando de alrededor de 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosificación está variando de alrededor de 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosificación está variando de alrededor de 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular en la forma de tabletas conteniendo de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1,000 mg del ingrediente activo, en una modalidad, alrededor de 1, aproximadamente 5, alrededor de 10, aproximadamente 15, alrededor de 20, aproximadamente 25, alrededor de 50, aproximadamente 75, alrededor de 100, aproximadamente 150, alrededor de 200, aproximadamente 250, alrededor de 300, aproximadamente 400, alrededor de 500, aproximadamente 600, alrededor de 750, aproximadamente 800, alrededor de 900 y aproximadamente 1,000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces por día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la

actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la
5 severidad de la condición particular, y la terapia usada huésped.

También se provee en la presente métodos de modular actividad de CCR3, que comprenden contactar un receptor de CCR3 con un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, incluyendo un
10 enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el receptor de CCR3 es expresado por una célula.

15 Los compuestos provistos en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede combinar o usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención o mejora de uno o
20 más síntomas de los trastornos, enfermedades o condiciones para las cuales los compuestos provistos en la presente son útiles, incluyendo asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo a trasplante,
25 enfermedad del intestino inflamatorio, cáncer, enfermedades infecciosas y aquellas patologías notadas antes.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden combinar con uno o más fármacos esteroides conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación al grupos que
30 incluye aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol),

75

prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden combinar con uno o más agentes antibacteriales conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación al grupo que incluye amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamina, azitromicina, azteronam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorin, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloramfenicol, cilastina, ciprofloxacina, caritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacina, ertepenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazid, kanamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meorpenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontocil, pirazinamida, quinupristina, rifampina, roxitromicina, espectinomina, estreptomina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden combinar con uno o más agentes anti-fúngicos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación a, el grupo que incluye amorolfina, amfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol,

76
ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden formular con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, al grupo que incluye acenocoumarol, argatroban, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina y ximelagatran.

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

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden combinar con uno o más agentes anti-inflamatorios no esteroides conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación a, aceclofenac, acetaminofeno, amoxicilina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio de colina, diclofenac, diflunisal, etodolac, etoricoxib, fexofenadina, fenbutafeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfinpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden combinar con uno o más agentes anti-plaqueta conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación a, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidina y tirofibrina.

Los compuestos provistos en la presente también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos incluyendo, pero sin limitación a, inhibidores de enzima convertidora de endotelina (ECE), tal como fosforamidón; antagonistas receptores de tromboxano, tal como ifetroban; abridores de canal de potasio; inhibidores de trombina, tal como hidurina; inhibidores de factor de crecimiento, tales como moduladores de actividad de PDGF; antagonistas de factor activador de plaqueta (PAF); agentes anti-plaqueta, tales como bloqueadores GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tal como warfarina; heparinas de peso molecular bajo, tal como enoxaparina; inhibidores de factor VIIa e inhibidores de factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutral (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores de NEP-ACE dual), tal como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de reductasa HMG CoA, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (alias itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de sintetasa de escualeno; fibratos; secuestradores de ácido biliar, tal como questrán; niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de canal de calcio, tal como besilato de amlodipina; activadores de canal de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes anti-arritmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazina, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador de plasminogen de tejido

78

(tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de estreptoquinasa de plasminogen anisoilado (APSAC); agentes anti-diabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, 5 acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gama; antagonistas receptores de mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; 10 secretagogos de hormona del crecimiento; inhibidores de $\alpha P2$; 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 tirosina quinasa de proteína; anti-inflamatorios; anti-proliferantes, tales como 15 metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato mofetil; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anti-cáncer y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes de alquilación, tales como mostazas de nitrógeno, alquilo sulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, 20 análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tal como L-asparaginasa; inhibidores de transferasa de proteína de farnesilo; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/anti-estrógenos, andrógenos/anti-andrógenos, progestinas, y antagonistas 25 de hormona luteinizante-hormona liberadora, y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtúbulo, tal como ecteinascidinas; agentes estabilizadores de microtúbulo, tales como paclitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos derivados de planta, tales 30 como vinca alcaloides, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de transferasa de prenilo-proteína; y

29

ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tal como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes misceláneos tales como hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatina, satraplatina y carboplatina.

10 Dichos otros agentes, o fármacos, se pueden administrar, por una ruta o en una cantidad comúnmente usada, simultáneamente o en secuencia con los compuestos provistos en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de enantiómeros, o 15 una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando un compuesto provisto en la presente se usa contemporáneamente con uno o más otros fármacos, una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos 20 además del compuesto provisto en la presente se puede utilizar, pero no se requiere. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente incluyen aquellas que también contienen uno o más otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto provisto en la presente.

25 La relación de peso de un compuesto provisto en la presente al segundo ingrediente activo se puede variar, y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Por lo general, una dosis efectiva de cada uno se usará. De esta manera, por ejemplo, cuando un compuesto provisto en la presente se combina con un NSAID, la 30 relación de peso del compuesto del NSAID puede variar de alrededor de 1,000:1 a aproximadamente 1:1,000, o alrededor de 200:1 a

80

aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto provisto en la presente y otros ingredientes activos por lo general estarán dentro del rango antes mencionado, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

5 Los compuestos provistos en la presente también se pueden proveer en un artículo de fabricación usando materiales de empaque bien conocidos a aquellos expertos en la técnica, Ver, por ejemplo, patentes de E.U.A. Nos. 5,323,907; 5,052,558; y 5,033,252. Ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen, pero no se limitan
10 a, empaques de burbuja, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, frascos, contenedores, jeringas y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y modo destinado de administración y tratamiento.

En la presente se proveen equipos que, cuando se usan por el
15 médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas modalidades, el equipo provisto en la presente incluye un contenedor y una forma de dosificación de un compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o fórmula II, o
20 una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas modalidades, el equipo incluye un contenedor que comprende una forma de dosificación del compuesto provisto en la presente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula Ia, fórmula I o
25 fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en un contenedor que comprende uno o más otros agentes terapéuticos descritos en la presente.

Los equipos provistos en la presente pueden incluir además
30 dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a,

jeringas, bolsas de goteo inyectoras sin aguja, parches e inhaladores. Los equipos provistos en la presente también pueden incluir condones para la administración de los ingredientes activos.

Los equipos provistos en la presente pueden incluir además
 5 vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se provee en una forma sólida que se debe reconstituir para administración parenteral, el equipo puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en
 10 donde el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de partícula que es adecuada para administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, incluyendo, pero sin limitación a, agua para inyección USP, inyección
 15 de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua, incluyendo, pero sin limitación a, alcohol etílico, polietileno glicol y polipropileno glicol; y vehículos
 20 no acuosos, incluyendo, pero sin limitación a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, etilo oleato, isopropilo miristato y bencilo benzoato.

La descripción además será entendida por los siguientes ejemplos no limitantes.

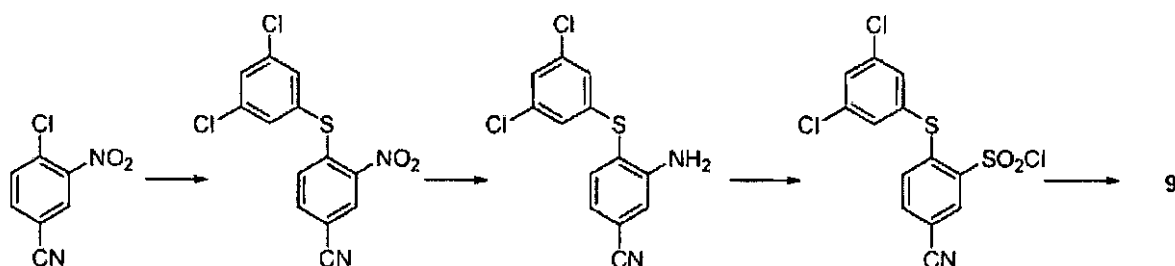
25

EJEMPLOS

Como se usa en la presente, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos, sin importar si una abreviación particular se define específicamente, son consistentes
 30 con aquellos en la literatura específica contemporánea, por ejemplo, el "Journal of the American Chemical Society" o el "Journal of

Biological Chemistry". Específicamente, pero sin limitación, las siguientes abreviaciones se pueden usar en los ejemplos y a lo largo de la especificación: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μ L (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); nM (nanomolar); eq. (equivalente); Hz (Hertz); MHz (megahertz); mmol (milimoles); hr o hrs (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masa); ESI (ionización por electroaspersión); TLC (cromatografía de capa delgada); R_t (tiempo de retención); SiO_2 (sílice); THF (tetrahidrofurano); CDCl_3 (cloroformo deuterado); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (etilo acetato); CHCl_3 (cloroformo); DMF (N,N-dimetilformamida); MeOH (metanol); HCl (ácido clorhídrico); LiOH (hidróxido de litio); MgSO_4 (sulfato de magnesio); NaH (hidrato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); NaHCO_3 (bicarbonato de sodio); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); TEA (triethylamina); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); CDI (carbonildimidazol); TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio); Me (metilo); Et (etilo); *t*Bu (*ter*-butilo); Boc (*ter*-butoxicarbonilo); Bn (bencilo); TsO (tosilato); DIAD (diisopropilazodicarboxilato); DEAD (dietilazodicarboxilato); PPh_3 (trifenilfosfina); PNBA (ácido *p*-nitrobenzoico) y PNB (*p*-nitrobenzoilo).

Para todos los siguientes ejemplos, los métodos estándar de formación y purificación conocidos a aquellos expertos en la técnica se pueden utilizar. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}\text{C}$ (grados Celsius). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente a menos que se señale lo contrario. Las metodologías estándar ilustradas en la presente deben ejemplificar la química aplicable a través del uso de ejemplos específicos y no son indicativos del alcance de la descripción.

EJEMPLO 1**Preparación del Compuesto 9**

5

1) Preparación de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo – 3,5-Diclorotiofenol (11.772 g, 65.74 mmol) se disolvió en THF (80 mL), enfriado en un baño de hielo y se agregó NaH (2.629 g, 109.56 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 5 minutos antes de la introducción de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (10.000 g, 54.78 mmol), entonces se agitó 15 minutos adicionales antes de calentar a temperatura ambiente. Después de 3 días, la mezcla de reacción se condensó al vacío para eliminar el solvente orgánico. La suspensión resultante se filtró y los sólidos filtrados se enjuagaron con agua para producir el producto como un polvo amarillo. (17.200 g, 86.5% pureza de HPLC, 96.6% rendimiento). ¹H-NMR: (500MHz, 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 cual se agregó una solución de 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo (17.200 g, 52.90 mmol) en THF (200 mL). La mezcla de reacción así obtenida se calentó y se mantuvo a 90°C durante 18 h, después de lo cual se eliminaron los volátiles al vacío. Los sólidos separados fueron recolectados por succión y se enjuagaron con agua para producir el producto como un

84

polvo amarillo. (15.387 g, 93.3% pureza de HPLC, 98.5% rendimiento). $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.51 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J_1 = J_2 = 1 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (dd, $J_1 = 8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$, 1H), 6.02 (s, 2H).

5 3) Preparación de cloruro de 5-ciano-2-(3,5-diclorofeniltio)-benceno-1-sulfonilo – Se suspendió 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-amino-benzonitrilo (8.000 g, 27.10 mmol) en 50 mL cada uno de agua y se concentró HCl y después se enfrió en un baño helado. Una solución de nitrito de sodio (5.610 g, 81.30 mmol) en 50 mL de agua se
10 agregó en forma de gotas en la suspensión ácida de agitación. La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante una hora mientras en baño helado. En un contenedor separado, SO_2 se burbujeó en ácido acético (150 mL) durante una hora, a lo que después se agregó cloruro de cobre (II) (2.310 g, 13.55 mmol). La solución de cloruro de
15 cobre (II) entonces se agitó durante 10 minutos, en donde la solución se tornó azul-verde, indicando saturación completa. La mezcla de reacción azul-verde se enfrió en un baño helado. La primera mezcla de reacción (la solución diazo) se agregó en forma de gotas en la segunda mezcla de reacción (ácido acético saturado) mientras que
20 SO_2 seguía burbujeando. La fuente de gas de SO_2 fue eliminada, la mezcla de reacción así obtenida se agitó durante una hora hasta que cesó la evolución de gas, y después se vertió solución lentamente en agua helada vigorosamente agitada. La suspensión resultante entonces se filtró y los sólidos filtrados se enjuagaron con agua para
25 producir el producto como un polvo amarillo. $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.05 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J_1 = J_2 = 1 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H).

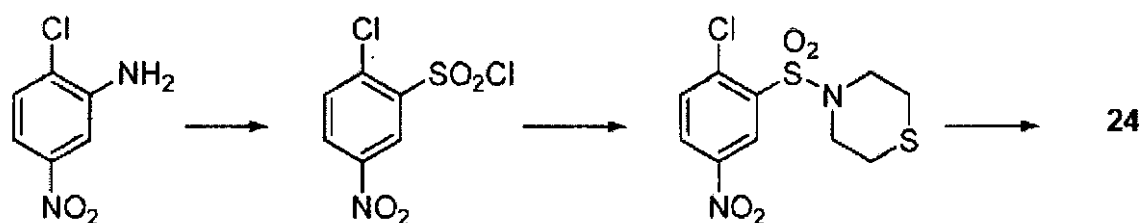
30 4) Preparación del compuesto 9 – Una solución de cloruro de 5-ciano-2-(3,5-diclorofeniltio)-benceno-1-sulfonilo (1.500 g, 3.96 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 se agregó en forma de gotas a una velocidad de

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 CH₂Cl₂. La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 17 horas, en donde se observó un precipitado café. El sólido se filtró y lavó con 5 CH₂Cl₂ mínimo para obtener el compuesto **9** como un polvo blanco. (1.071 g, 92.3% pureza por HPLC, 61.2% rendimiento). ¹H-NMR: (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)+.

15

EJEMPLO 2

Preparación del Compuesto 24



20

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 agregó 35 mL de HCl. La solución resultante se enfrió en un baño helado, a lo que con agitación se agregó una solución de nitrato de sodio (5.997 g, 86.91 mmol) en 15 mL de agua. La mezcla de reacción así obtenida se agitó en un baño helado durante 1 hora. En un contenedor separado, SO₂ burbujeó en ácido acético (40 mL). Después de 30 minutos, se agregó cloruro de cobre (II) (1.435 g, 14.49 mmol) y la solución se tornó azul-verde

25

oscuro, indicando saturación completa. La mezcla de reacción azul-verde se enfrió en un baño helado. La primera reacción (la solución diazo) se agregó en forma de gotas en la segunda mezcla de reacción (ácido acético saturado) mientras SO₂ todavía burbujeó. La

5 fuente de gas de SO₂ fue eliminada, la mezcla de reacción así obtenida se agitó durante una hora hasta que la evolución de gas cesó, y después se vertió solución lentamente en agua helada vigorosamente agitada. La solución resultante después se agitó hasta que el hielo se derritió, y se filtró para obtener un polvo rosa.

10 El polvo se lavó con agua copiosa, produciendo el producto como un polvo rosa claro. (4.902 g, 87.3% pureza por HPLC, 66.2% rendimiento). ¹H-NMR: (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

15 una solución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenceno-1-sulfonilo (0.200 g, 0.78 mmol) en 8 mL de CH₂Cl₂ se agregó tiomorfolina (0.111 mL, 1.17 mmol) y trietilamina (0.162 mL, 1.17 mmol). La mezcla de reacción así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se purificó vía cromatografía de columna (8% --□ 15% --□

20 20% EtOAc en Hexanos). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y condensaron al vacío, entonces se trituraron con EtOAc y Hexanos. Los sólidos se filtraron para obtener el producto como un polvo amarillo claro. (0.139 g, 99.6% pureza por HPLC, 55.2% rendimiento). ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.62 (d, *J*

25 = 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** – Una solución de 3,5-diclorotiofenol (0.047 g, 0.26 mmol) en 8 mL de THF se enfrió en un baño helado. A esta solución se agregó NaH (0.011 g, 0.44 mmol). La

30 solución entonces fue agitada durante 5 minutos, después de lo cual se agregó 4-(2-cloro-5-nitrofenilsulfonil)tiomorfolina (0.0700 g, 0.22

87

mmol). La mezcla de reacción así obtenida se agitó durante 10 minutos, calentó a temperatura ambiente, y después se agitó durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se condensó al vacío y trituró con EtOAc y Hexanos. Los sólidos se filtraron para obtener el
5 producto como un polvo blanco. (0.096 g, 97.1% pureza por HPLC, 93.7% rendimiento). $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

10

EJEMPLO 3

Datos de Caracterización Física

Los compuestos a continuación fueron preparados por
15 procedimientos análogos a aquellos establecidos antes para los compuestos 9 y 24.

Compuesto 1 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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,
20 4H), 1.49 (m, 2H). ESI-MS: 427 ($\text{M}+1$) $^+$.

Compuesto 2 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 Compuesto 3 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 Compuesto 4 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 8$

48

Hz, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 1.56 (m, 4H), 1.50 (m, 2H). ESI-MS: 343 (M+1)⁺.

Compuesto 5 - ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 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 6 - ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.23 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 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 7 - ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.27 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.85 (t, J₁ = J₂ = 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 8 - ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J₁ = 5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.84 (t, J₁ = J₂ = 1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.32 (t, J₁ = J₂ = 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 10 - ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.29 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 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 - ¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.33 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (t, J₁ = J₂ = 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 12 - ¹H-NMR: (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)⁺.

89

Compuesto 13 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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).

5 Compuesto 14 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 ($M+1$) $^+$.

10 Compuesto 15 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (2, 1H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.33 (m, 6H). ESI-MS: 343 ($M+1$) $^+$.

15 Compuesto 16 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 17 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 ($M+1$) $^+$.

20 Compuesto 18 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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).

25 Compuesto 19 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 20 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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).

30 Compuesto 21 - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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,

90

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** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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, 5 2H), 3.50 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.30 (s, 6H). ESI-MS: 327 ($M+1$) $^+$.

Compuesto **23** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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).

10 Compuesto **25** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 8.52 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.33 (s, 6H). ESI-MS: 363 ($M+1$) $^+$.

15 Compuesto **26** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.30 (s, 6H). ESI-MS: 484 ($M+1$) $^+$.

20 Compuesto **27** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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, 3H), 2.67 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6$ Hz, 3H). ESI-MS: 442 ($M+1$) $^+$.

25 Compuesto **30** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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 **31** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 8.22 (s, 1H), 7.92 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (m, 2H), 1.23 (m, 2H). ESI-MS: 469 ($M+1$) $^+$.

30 Compuesto **32** - $^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 8.26 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 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, 4H), 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)⁺.

5

EJEMPLO 4

Ensayo de Unión de Receptor de CCR3

Se lavaron células una vez PBS y se resuspendieron en un regulador de unión (25 mM HEPES pH 7.6, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.5% BSA, 0.1% NaN₃). 100 mL de suspensión celular (2 x 10⁵ células/pozo) y 0.1 nM eotaxina humana [¹²⁵I]-marcada/CCL11 (2000Ci/mmol actividad específica) se mezclaron en un plato de polipropileno de fondo U de 96 pozos, y se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente para la reacción de unión. La suspensión celular entonces se transfirió a un plato de filtración (#MAFB, Millipore), y se lavó 3 veces con el regulador de unión conteniendo 0.5 M NaCl, se agregó centelleante, y la radioactividad fue contada en un TopCount (Packard). Para la determinación de unión no específica, la suspensión celular y eotaxina humana [¹²⁵I]-marcada/CCL11 se incubó en presencia de 500 nM de eotaxina humana no marcada/CCL11. Ver, lino y otros, "Molecular cloning and functional characterization of cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) CC chemokine receptor, CCR3", *Cytokine* **2002**, 19, 276-286.

Los resultados biológicos se resumen en la tabla 1, en donde A representa un valor no mayor de 50 nM, y B representa un valor mayor de 50 nM pero no mayor de 500 nM, C representa un valor mayor de 500 nM pero no mayor de 5 µM; y D representa un valor mayor de 5 µM.

30

TABLA 1

92

Comp. #	K _i	Comp. #	K _i	Comp. #	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		

Los ejemplos establecidos antes se proveen para dar aquellos
5 de experiencia en la técnica con una descripción completa y
descripción de cómo hacer y usar las modalidades reclamadas, y no
deben limitar el alcance de lo que se describe en la presente. Las
modificaciones que son obvias a personas expertas en la técnica
deben estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.
10 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en
esta especificación se incorporan a la presente por referencia como
si cada dicha publicación, patente o solicitud de patente fuera
específica e individualmente indicada para incorporarse en la
presente por referencia.

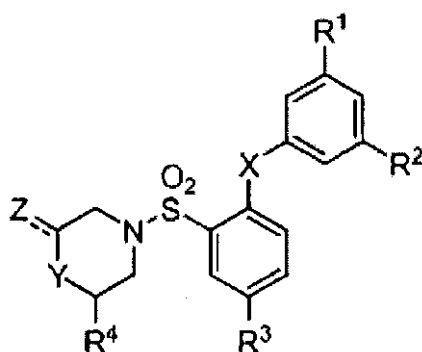
91

5



REIVINDICACIONES

- 1.- Un compuesto de la fórmula Ia, o una sal, solvato, hidrato,
5 estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:

**Ia**

en donde

10 X es S, SO o SO₂;

Y y Z son

(i) Y es NR⁵; y Z es =O, CO₂R⁶, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo; o

15 (ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₆;

20 R³ es CN o NO₂;

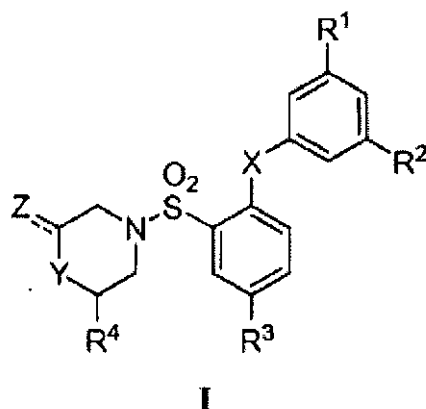
R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y

R⁶ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

95

2.- Un compuesto de la fórmula I, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde

X es S, SO o SO₂;

Y y Z son

(i) Y es NR⁵; y Z es =O o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo; o

10 (ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₆;

15 R³ es CN o NO₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo; y

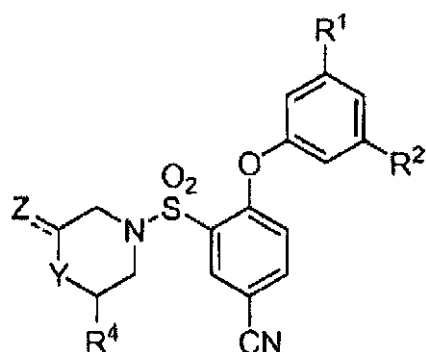
R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

20 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde X es S.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde R³ es CN.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde R³ es NO₂.

6.- Un compuesto de la fórmula II, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



II

5

en donde

Y y Z son

(i) Y es NR^5 ; y Z es $=\text{O}$ o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo; o

10 (ii) Y es CH_2 , CHF , CHCH_3 , O, S o SO_2 ; y Z es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R^1 y R^2 son independientemente halógeno, alquilo de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6} ;

15 R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo;

R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

con la condición de que cuando Y es CH_2 , por lo menos uno de Z y R^4 es alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxi, carbamoilo o halo.

20

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es NR^5 .

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde R^5 es H.

97

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 u 8, en donde Z es =O.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 u 8, en donde Z es CH₃.

5 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es CH₂.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es CHF.

10 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es CHCH₃.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es O.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es S.

15 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde Y es SO₂.

17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en donde Z es H.

20 18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en donde Z es CH₃.

19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-18, en donde R¹ y R² son Cl.

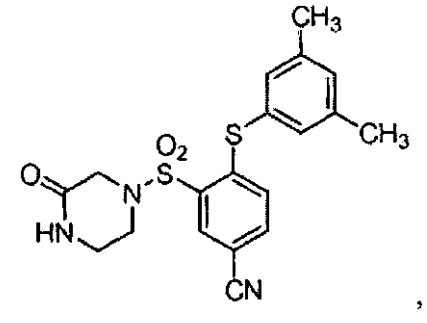
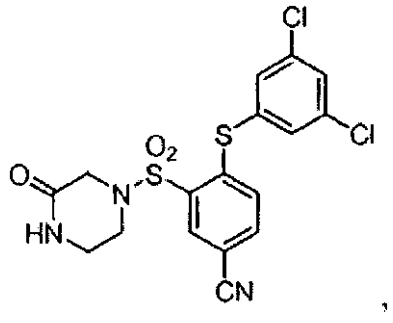
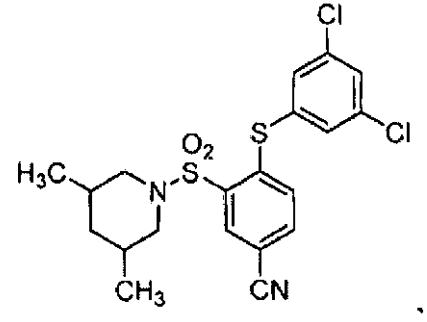
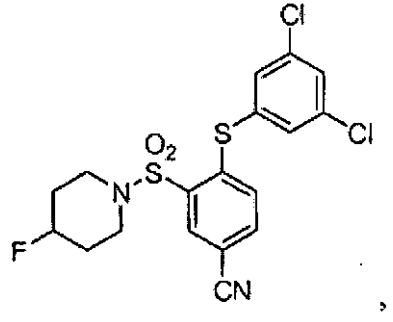
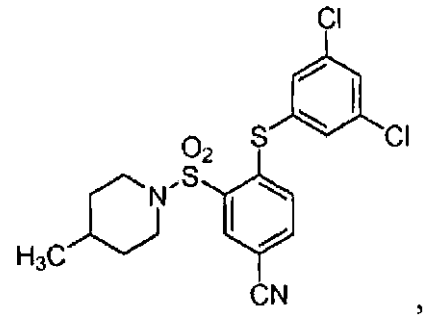
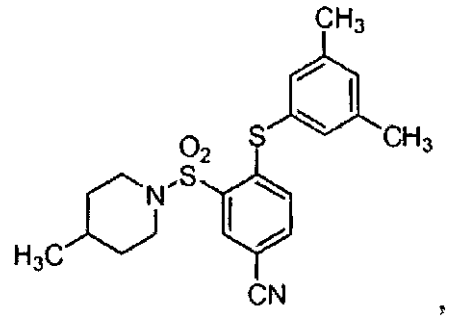
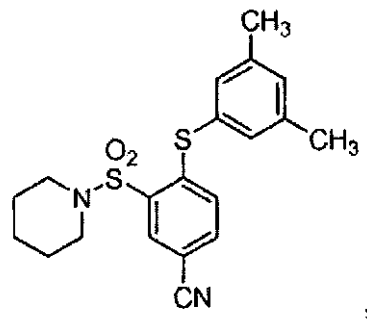
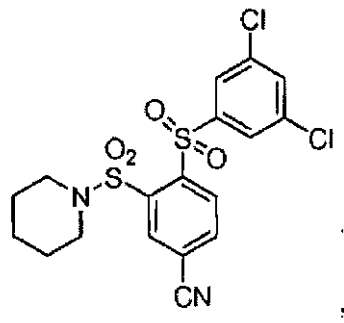
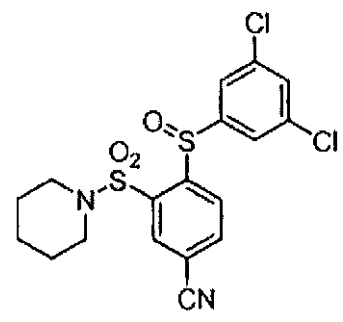
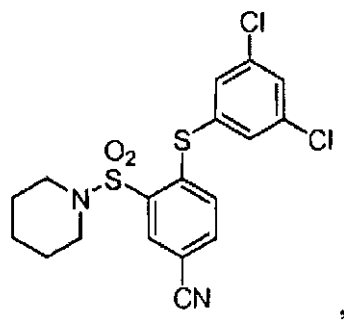
20.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-18, en donde R¹ y R² son CH₃.

25 21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-18, en donde R¹ y R² son CF₃.

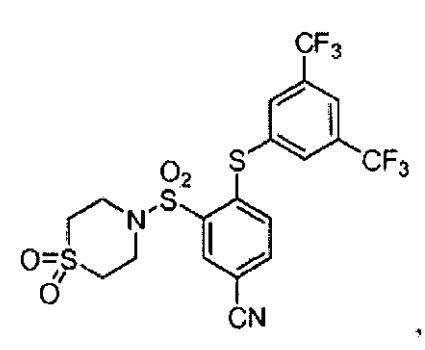
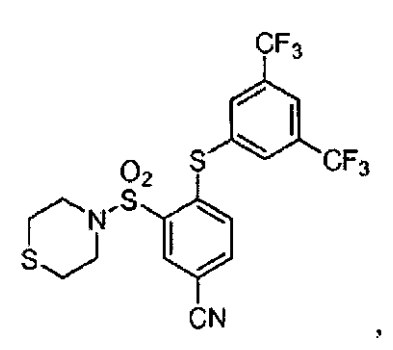
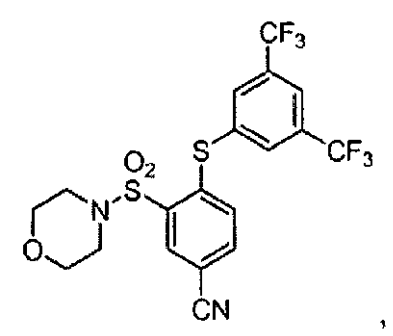
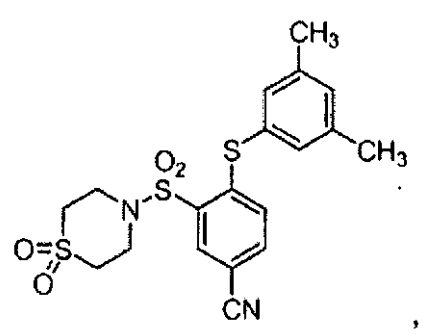
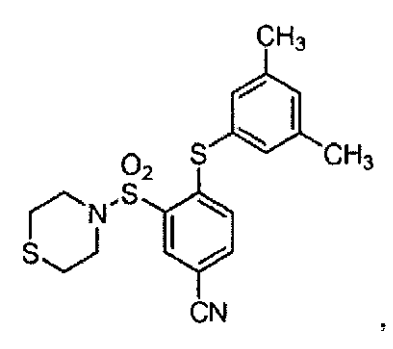
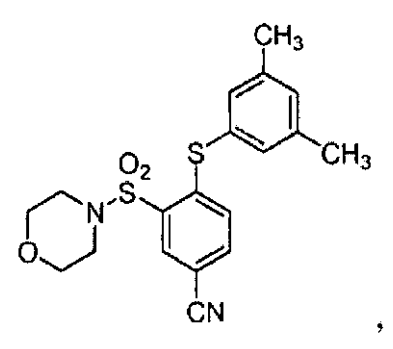
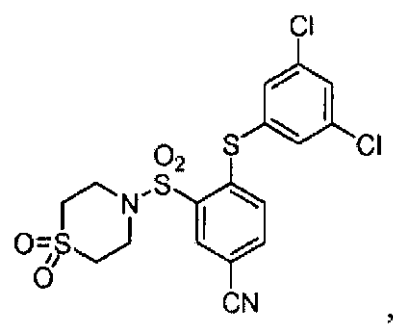
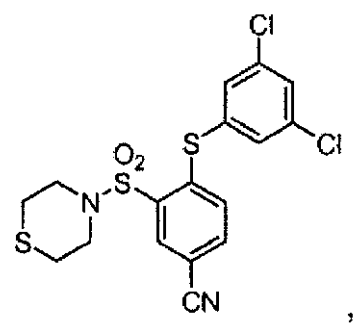
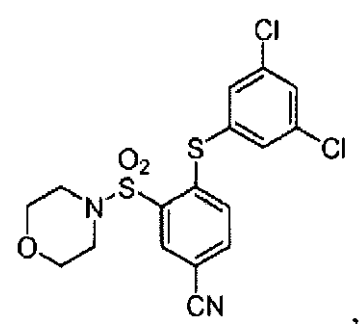
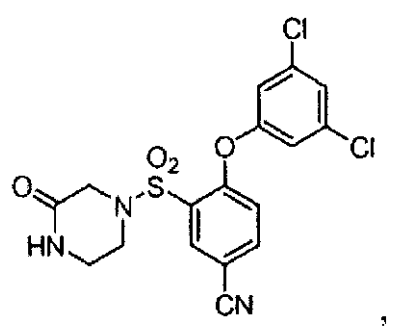
22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-21, en donde R⁴ es H.

30 23.- Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de:

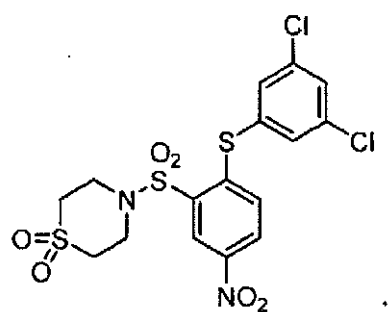
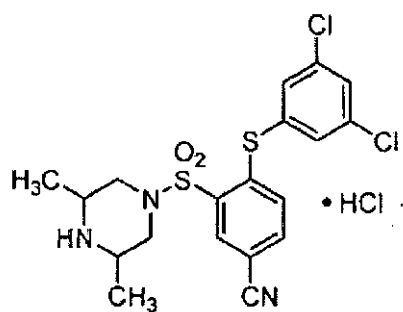
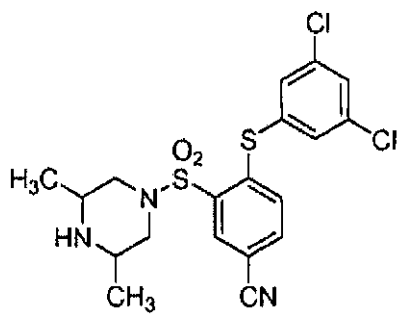
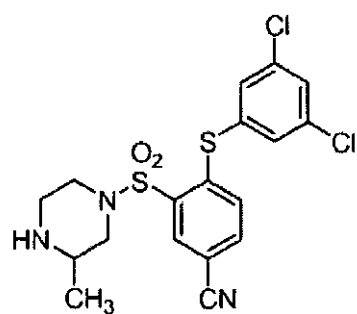
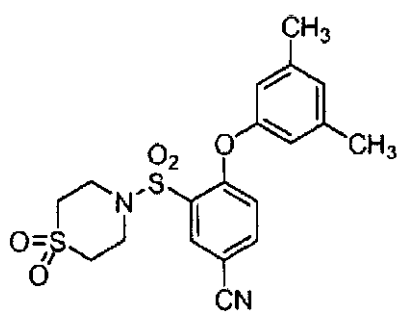
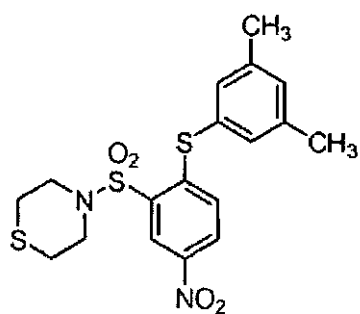
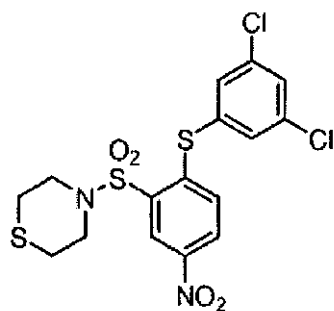
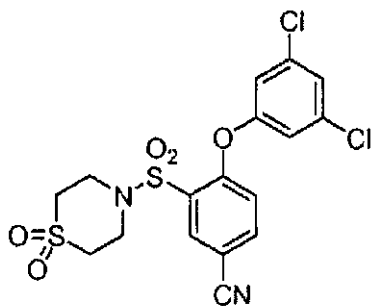
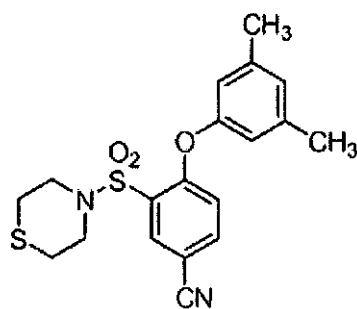
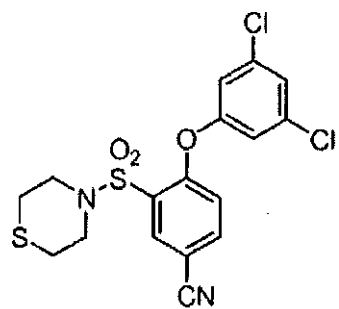
98

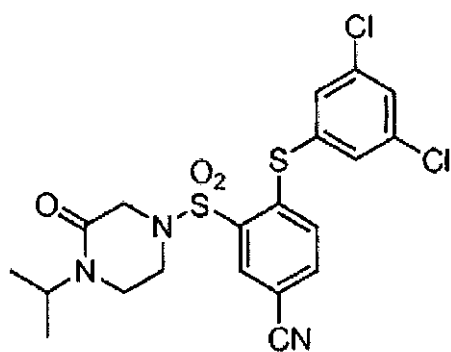


99

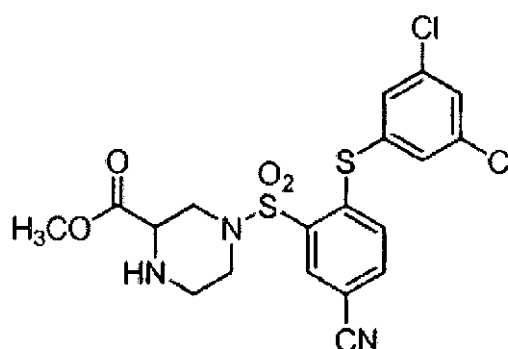


100





; y



o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 24.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 10 25.- Un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición relacionada con CCR3 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23 o la composición de conformidad con la reivindicación 24.

- 15 26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno o enfermedad es un trastorno o enfermedad inflamatoria o inmunoreguladora.

- 20 27.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno o enfermedad es asma, rinitis, una enfermedad alérgica o una patología autoinmune.

- 28.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno o enfermedad es VIH, granuloma pulmonar o enfermedad de Alzheimer.

- 25 29.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-28, en donde el compuesto o composición se administra oral, parenteral o tópicamente.

102

30.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-29, en donde el compuesto o composición se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

31.- Un método para modular actividad de CCR3, que
5 comprende contactar un receptor de CCR3 con el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23 o la composición de conformidad con la reivindicación 24.

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente se proveen antagonistas de CCR3 de
5 arilsulfonamida 2,5-disustituida de la fórmula (I), (Ia) o (II), y
composiciones farmacéuticas de los mismos; en donde X, Y, Z y R¹ –
R⁵ son como se define en la presente. También se proveen métodos
de su uso para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un
trastorno, enfermedad o condición mediada por CCR3.

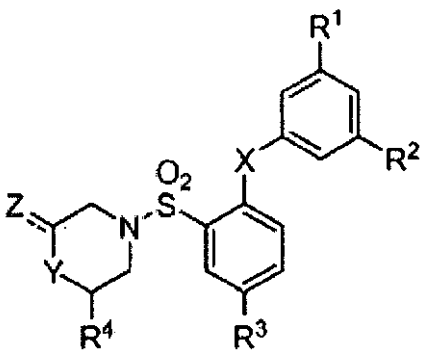
10

15

20

25

104

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 211/96
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/171,626 (32) Fecha: 22.04.2009 (33) Pais E.U.A.	(72) Interventor (es) Tai Wey LI - Garrett Thomas POTTER (74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
(54) Título ANTAGONISTAS DE CCR3 DE ARILSULFONAMIDA 2,5-DISUSTITUIDA	
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 21/04/2010 No. de solicitud PCT PCT/US2010/031832	(87) Publicación internacional Fecha Fecha: 28/10/2010 No. Publicación WO 2010/123959 A3
Resumen reivindicación (es): 1. Un compuesto de la fórmula Ia, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:  Ia en donde X es S SO o SO₂; Y y Z son (i) Y es NR⁵; y Z es =O, CO₂R⁶, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamilo o halo; o (ii) Y es CH₂, CHF, CHCH₃, O, S o SO₂; y Z es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamilo o halo;	

105

R¹ y R² son independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₆ o haloalquilo de C₁₋₆;

R³ es CN o NO₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo o halo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; y

R⁶ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 113314

Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 15:46:09

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	328236436	21/11/2011	9.025.500.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410220064	21/11/2011	361.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410237015	21/11/2011	518.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159332- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:29:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 21 de 2011 - 15:46:11

No. 11-159332-00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:29:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐