



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159337- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:31:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/56

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

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159337- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:31:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐

Capitulo 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 Wei LY - Jared Andrew FORRESTER

Dirección 10824 Caminito Colorado - 968 Country Club Parkway

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, CA. - Castle Rock, .CO (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/031833

Fecha: 21/04/2010

Publicación Internacional No. WO 2010/130851 A3

Fecha: 18/11/2010

6

Título (54) **ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 295/56

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
22.04.2009

(31) Número de Solicitud
61/171,780

9

Comprobante de pago N°:

117215

Fecha:

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

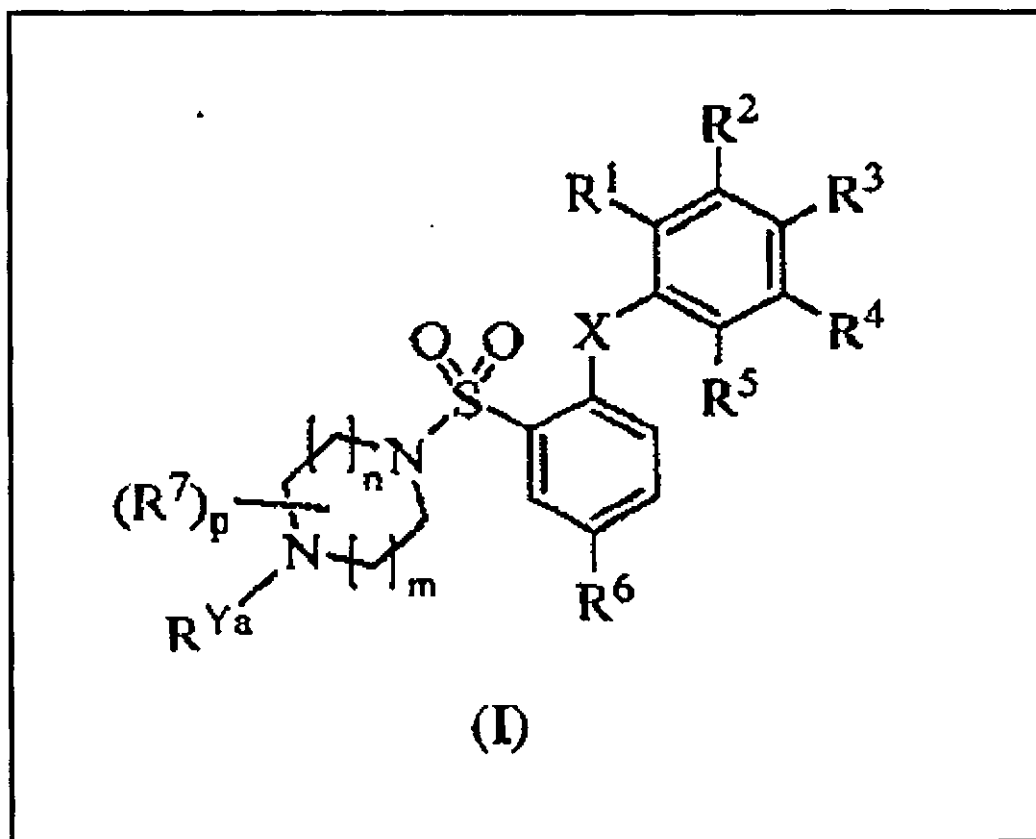
10

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.G. 79.397.870

de Bogotá

T.P. 68.995

del C.S.J.

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

2020 FSC 104 44 45

ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama la prioridad a la Solicitud Provisional Estadounidense
5 No. 61/171,780, presentada el 22 de abril de 2009, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

CAMPO

Se proporcionan en la presente arilsulfonamidas que son útiles para
10 modular la actividad CCR3, y composiciones farmacéuticas de la misma. También se proporcionan en la presente los métodos de su uso para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento mediados por CCR3.

ANTECEDENTES

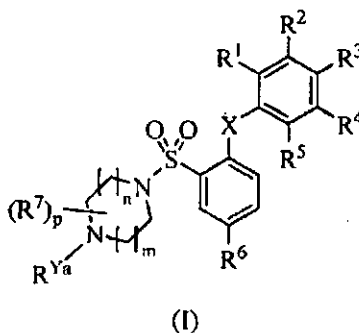
15 Receptor 3 de quemocina CC (CCR3) es a un receptor acoplado de proteína G de siete transmembranas, que se une a una variedad de quemocinas C-C, que incluyen eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). Se sabe que CCR3 es un receptor de quemocina principal expresado en células inflamatorias alérgicas, que incluyen eosinófilos, basófilos, células madre, y
20 Células CD4⁺ tipo 2 T auxiliares, (*Combadiere et al, J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 16491-16494; *Post et al, J. Immunol* **1995**, 155, 5299-5305). Eosinófilos se han implicado en la patogénesis de un número de enfermedades alérgicas, tales como asma bronquial (Durham and Kay, *Clin. Allergy* **1985**, 15, 411-418; Kroegel et al, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1994**, 93, 725-734), rinitis alérgica (Durham, *Clin. Exp. Allergy* **1998**, 28 Suppl 2, 11-16.),
25 dermatitis atópica (Leung, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1999**, 104, S99-108), y gastroenteritis eosinofílica (Bischoff et al, *Am. J. Gastro.* **1999**, 94, 3521-3529). Se ha demostrado que eosinófilos activados liberaron proteína básica principal (MBP), que bloquean a los receptores muscarínicos M2 inhibidores (M2Rs) en los nervios, incrementa la liberación de acetilcolina, y potencializa la broncoconstricción vagamente mediada (Evans et al, *J. Clin.*
30 *Invest.* **1997**, 100, 2254-2262).

Numerosos reportes indican que CCR3 juegan papeles importantes en las

condiciones alérgicas. Por ejemplo, se ha reportado que, en tanto los pacientes de asma atópicos y nonatópicos, se incrementan tanto en mRNA y niveles de proteína de CCR3 y sus ligandos, eotaxina, eotaxina-2, RANTES, y MCP-4 (Ying *et al*, *J. Immunol* **1999**, *99*, 6321-6329). También se ha demostrado que el reclutamiento de eosinófilo impares de eliminación de gen CCR3 en un modelo agudo de asma experimental (Humbles *et al*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 1479-1484; Ma *et al*, *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 621-628; Pope *et al.*, *J. Immunol.* **2005**, *775*, 5341-5350; Fulkerson *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16418-16423). Además, estudios han demostrado que los antagonistas CCR3, tales como anticuerpos monoclonales anti-CCR3, bloquean la unión de ligandos CCR3 a cualquiera de los transfectantes CCR3 o eosinófilos, de este modo bloquean la quimiotaxis de eosinófilos inducidos por quemocinas C-C, tales como eotaxina, RANTES, o MCP-3 (Heath *et al*, *J. Clin. Invest.* **1997**, *99*, 178-184; Grimaldi *et al*, *J. Leukocyte Biol.* **1999**, *65*, 846-853; Justice *et al.*, *Am. J. Physiol.* **2003**, *284*, L168-L178). Por lo tanto, los antagonistas CCR3 son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como rinitis alérgica y asma alérgica. Además, los antagonistas CCR3 también son potencialmente útiles para bloquear la infección de células que expresan CCR3 por algunos microorganismos, tales como HIV, como CCR3 se conocen por ser un co-receptor de entrada para algunos microorganismos.

SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

Proporcionada en la presente está una arilsulfonamida de la Fórmula I:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más

diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

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

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

X es O o S;

R^{Ya} es -C(O) R^{1a} , -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(NNO₂)NR^{1b}R^{1c}, -S(O) R^{1a} , -S(O)₂ R^{1a} , -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; con la condición de que R^{Ya} no es ninguno de C(O)O-rbutilo ni -C(O)H;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 0 a 4; y

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

heterociclilo;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada uno de 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, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos tres o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q;

en donde cada Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, Cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)RH, -NR^eC(O)ORH, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NRH)NR^fR^g, -NR^eS(O)RH, -NR^eS(O)₂RH, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada uno de R^e, R^f, R^g, y RH 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, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

En una modalidad, R^{ya} no es ninguno de C(O)O-alquilo de C₁₋₆ ni -C(O)H.

También proporcionadas en la presente están la composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente, *por ejemplo*, un

compuesto de la Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Además proporcionado en la presente está un método para modular la actividad CCR3, que comprende poner en contacto un CCR3 con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula I, que incluye un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente proporcionado en la presente está un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento mediados por 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 I, un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Para facilitar el entendimiento de la descripción establecida en la presente, un número de términos se definen en lo siguiente.

Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio en la química orgánica, la química medicinal, y farmacología descritos en la presente y aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí generalmente tienen el mismo significado como comúnmente se entiende por alguien con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso que exista una pluralidad de definiciones para un término utilizado

f

aquí, aquellos en esta sección prevalecerán a menos que se indique lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluyen, pero no se limitan a, un primate (*por ejemplo*, humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, rata o ratón. Los Términos "sujeto" y "paciente" son utilizados en forma intercambiable en la presente para referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una modalidad, un humano.

Los términos "trato", "tratar", y "tratamiento" se entiende que incluye aliviar o anular un trastorno, enfermedad o padecimiento, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o padecimiento; o aliviar o erradicar la o las causas del trastorno, enfermedad o padecimiento por sí misma.

Los Términos "previene", "prevenir", y "prevención" se entiende que incluye un método para demorar y/o prevenir el inicio de un trastorno, enfermedad o padecimiento, y/o sus síntomas relacionados; impedir a un sujeto adquirir un trastorno, enfermedad o padecimiento; o reducir el riesgo de adquirir un trastorno, enfermedad o padecimiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende que incluye una cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar algún alcance, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o padecimiento que se trata. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para obtener una respuesta biológica o médica de una molécula biológica (*por ejemplo*, una proteína, enzima, RNA, o DNA), célula, tejido, sistema, animal, o humano, que se busca por un investigador, veterinario, médico, o clínico.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable", o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, composición, o vehículo, tales como un líquido o rellenos sólido, diluyente, solvente, o material de encapsulación. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuada para el uso en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, y u otros

problemas o complicaciones, apropiados con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice de Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook de Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American
5 *Pharmaceutical Association*: 2005; y *Handbook de Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation y Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" se entiende un error aceptable para un valor particular como se determina por alguien con experiencia
10 ordinaria en la técnica, el cual depende en parte de cómo el valor se mide o determina. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, ó 4 derivaciones 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 margen dado.

15 Los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refiere a un compuesto, que se administra, sólo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un padecimiento, trastorno o enfermedad. Como se utiliza en la presente, "ingrediente activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un
20 compuesto descrito en la presente.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico", y "agente quimioterapéutico" se refiere 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 un padecimiento, trastorno o enfermedad.

25 El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. En ciertas modalidades, el alquilo es un radical lineal de hidrocarburo monovalente saturado que tiene 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀), o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical ramificado de hidrocarburo monovalente
30 saturado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como se utiliza en la presente, grupos alquilo lineal C₁₋₆ y ramificado también se refieren a

“alquilo inferior.” Ejemplos de los grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyen todas la formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyen todas la formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo (incluyen todas la formas isoméricas), y hexilo (incluyen todas la formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo de C_{1-6} se refiere a un radical lineal de hidrocarburo monovalente saturado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical ramificado de hidrocarburo monovalente saturado 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, en otra modalidad, enlace o enlaces uno, doble de carbono-carbono. El alquenilo puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. El término “alquenilo” también acepta radicales que tienen configuraciones “*cis*” y “*trans*”, o alternatively, configuraciones “*Z*” y “*E*”, como se aprecia por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Como se utiliza en la presente, el término “alquenilo” abarca tanto el alquenilo lineal o ramificado, a menos que se especifique de otra forma. 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}), ó 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o 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, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo.

El término “alquinilo” se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, en otra modalidad, uno, triple enlace o enlaces de carbono-carbono. El alquinilo puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. El término “alquinilo” también abarca tanto alquinilo lineal o ramificado, a menos que se especifique de otra forma. En ciertas modalidades, el alquinilo es un a radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 10 (C_{2-10}), ó 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical monovalente lineal o 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 (-

OCH) y propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Por ejemplo, *alquinilo de C_{2-6}* se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o insaturado de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico, que puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. En una modalidad, los grupos cicloalquilo pueden saturarse, y/o puentearse, y/o no-puentearse, y/o grupos bicíclicos fusionados. 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, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo, y adamantilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o grupo aromático multicíclico monovalente que contiene al menos un anillo de carbono aromático. En ciertas modalidades, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}), o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromáticos y los otros de los cuales puede ser saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas modalidades, arilo puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente.

El término "aralquilo" o "arilo-alquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas modalidades, la porciones de alquilo y arilo se sustituyen opcionalmente como se describe en la presente.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde la menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, y N en el anillo. Grupos heteroarilo se unen al resto de la molécula a través del anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos o átomos, uno o dos átomos S, y/o uno o cuatro átomos, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y cada anillo contiene al 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 en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolil. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridil. Ejemplos de tricíclic grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y xantenilo. En ciertas modalidades, heteroarilo también puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema aromático sin anillo monocíclico monovalente y/o sistema en el anillo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos S no aromáticos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o N; y átomos S restantes en el anillo 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 en el anillo. Grupos heterociclilo se unen al resto de la molécula a través del anillo no aromático. En ciertas modalidades, el heterociclilo es un sistema en el anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillo fusionado o puenteado, y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre pueden opcionalmente oxidizarse, los átomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse, y algunos anillos pueden parcial o completamente saturarse, o se aromáticos. El heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzothiopiranilo, benzoxazinilo, p-carbolinilo, cromanilo,

cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofurano, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo, y 1,3,5-tritianilo. En ciertas modalidades, heterocíclico también puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente.

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

El término "sustituirse opcionalmente" se pretende se entienda que un grupo, tal como un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo, pueda sustituirse con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de, *por ejemplo*, (a) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; y (b) halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada uno de 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, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo N al cual están unidos forman heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q. Como se utiliza en la presente, todos los grupos que pueden sustituirse son "opcionalmente

14

sustituídos", a menos que se especifique de otra forma.

En una modalidad, cada Q es independientemente seleccionada 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, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -

5 C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^s, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)RH, -NR^eC(O)ORH, -NR^eC(O)NR^fR^s, -NR^eC(=NRH)NR^fR^s, -NR^eS(O)RH, -NR^eS(O)₂RH, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^c, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada uno de R^e, R^f, R^g, y RH es independientemente (i) hidrógeno;

10 (ii) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

En ciertas modalidades, "ópticamente activo" y "enantiómericamente activo" se refiere a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos

15 de alrededor de 50%, no menos de alrededor de 70%, no menos de alrededor de 80%, no menos de alrededor de 90%, no menos de alrededor de 91%, no menos de alrededor de 92%, no menos de alrededor de 93%, no menos de alrededor de 94%, no menos de alrededor de 95%, no menos de alrededor de 96%, no menos de alrededor de 97%, no menos de alrededor de 98%, no menos de alrededor de 99%, no menos de alrededor de

20 99.5%, o no menos de alrededor de 99.8%. En ciertas modalidades, el compuesto comprende alrededor de 95% o más de un enantiómero y alrededor de 5% o menos del otro enantiómero basado en el peso total del racemato en cuestión.

Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su o sus centros

25 quirales. El (+) y (-) se utilizan para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la cual un plano de luz polarizada se gira por el compuesto ópticamente activo. El (-) prefijo indica que el compuesto es levogiratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido contrario del reloj. El (+) prefijo indica que el compuesto es dextroiratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada

30 a la derecha o en el sentido del reloj. Sin embargo, el símbolo de rotación óptica, (+) y (-), no se relaciona a la configuración absoluta de la molécula, R y S.

15

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

5 El término "que ocurre naturalmente" o "nativo" cuando se utiliza en relación con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptido, células huésped, y similares, se refiere a materiales que se encuentran en forma natural y no se manipulan por el hombre. Similarmente, "que ocurre no naturalmente" o "no nativo" se refiere a un material que no se encuentra en forma natural o que ha sido estructuralmente
10 modificado o sintetizado por el hombre.

El término "CCR3" se refiere a un receptor 3 de quimocina CC o una variante del mismo, que es capaz de mediar una respuesta celular a una variedad de quimocinas, que incluyen, pero no se limitan a, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y RANTES (CCL5). Variantes CCR3 incluyen proteínas
15 sustancialmente homólogas en un CCR3 nativo, es decir, proteínas que tienen una o más eliminaciones, inserciones o sustituciones de amino ácido naturalmente o que ocurre no naturalmente (*por ejemplo*, derivados de CCR3, homólogos y fragmentos), como se compara con la secuencia de amino ácido de un CCR3 nativo. La secuencia de amino ácido de una variante CCR3 es al menos alrededor de 80% idéntica, al menos alrededor
20 de 90% idéntica, o al menos alrededor de 95% idéntica en un CCR3 nativo.

El término "antagonista CCR3" se refiere a un compuesto que, *por ejemplo*, bloquea parcial o totalmente, disminuye, previene, inhibe, o regula en forma descendente la actividad CCR3. El término "antagonista CCR3" también se refiere a un compuesto que se une a, demora la activación de, inactiva, o desintetiza un receptor CCR3. Un
25 antagonista CCR3 puede actuar al interferir con la interacción de un receptor CCR3 y su ligando quimocina, que incluyen, pero no se limitan a, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y/o RANTES (CCL5).

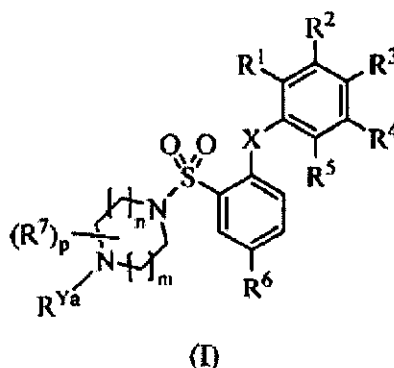
Los términos "trastorno o enfermedad mediados por CCR3" y "un padecimiento, trastorno o enfermedad mediada por CCR3" se refiere a un padecimiento,
30 trastorno o enfermedad caracterizada por inapropiada, *por ejemplo*, menos que o mayor que normal, la actividad CCR3. Actividad funcional de CCR3 inapropiada puede surgir

como el resultado de la expresión CCR3 en las células que normalmente no expresan CCR3, expresión de CCR3 incrementado o grado de activación intracelular, conduciendo a, *por ejemplo*, trastornos o enfermedades relacionadas con inflamatorias e inmunes; o disminuye la expresión CCR3. Un padecimiento mediado por CCR3, trastorno o enfermedad puede mediar completa o parcialmente por la actividad CCR3 inapropiada. En particular, Un padecimiento mediado por CCR3, trastorno o enfermedad es una en la cual la modulación de un receptor CCR3 resulta en algunos efectos en el padecimiento o trastorno subyacente, *por ejemplo*, un antagonista CCR3 o agonista resulta en alguna mejora en al menos algunos pacientes que se tratan.

Compuestos

Se proporcionan en la presente arilsulfonamidas que son útiles para modular la actividad CCR3. También proporcionadas en la presente están la composiciones farmacéuticas que comprenden el compuestos y métodos de utilizar los compuestos y composiciones para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o padecimiento mediados por CCR3.

En una modalidad, proporcionada en la presente está una arilsulfonamida de la Fórmula I:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 cada uno son independientemente (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -

$C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

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

X es O o S;

R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 0 a 4; y

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

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; y (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, o $-S(O)_2NR^bR^c$;

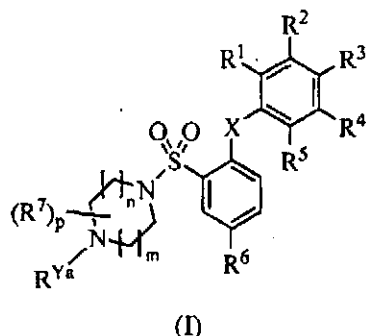
OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada uno de R^a, R^b, R^c, y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno
5 opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q;

10 en donde cada Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^c, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)RH, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NRH)NR^fR^g, -NR^eS(O)RH, -NR^eS(O)₂RH, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^c, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada uno de R^e, R^f, R^g, y RH es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual
15 están unidos forman heterociclilo.
20

En ciertas modalidades, en la Fórmula I, R^{Ya} no es ninguno de -C(O)O-*t*-butilo ni -C(O)H.

En ciertas modalidades, en la Fórmula I, R^{Ya} no es ninguno de C(O)O-*t*-butilo ni -C(O)H. En ciertas modalidades, en la Fórmula I, R^{Ya} no es -C(O)O-*t*-butilo. En
25 ciertas modalidades, en la Fórmula I, el compuesto es 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina-1-carbaldehído.

En otra modalidad, proporcionada en la presente está una arilsulfonamida de la Fórmula I:



5

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

10

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 cada uno son independientemente (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (c) - $C(O)R^{1a}$, - $C(O)OR^{1a}$, - $C(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - OR^{1a} , - $OC(O)R^{1a}$, - $OC(O)OR^{1a}$, -
 15 $OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - $OS(O)R^{1a}$, - $OS(O)_2R^{1a}$, - $OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, -
 $OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}C(O)R^{1d}$, - $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, - $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, -
 $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}S(O)R^{1d}$, - $NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, - $NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, -
 $NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, - SR^{1a} , - $S(O)R^{1a}$, - $S(O)_2R^{1a}$, - $S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o - $S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^7 es (a) halo, ciano, nitro, oxo, o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (c) - $C(O)R^{1a}$, - $C(O)OR^{1a}$, - $C(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - OR^{1a} , -
 20 $OC(O)R^{1a}$, - $OC(O)OR^{1a}$, - $OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - $OS(O)R^{1a}$, - $OS(O)_2R^{1a}$, -
 $OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}C(O)R^{1d}$, - $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, -
 $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}S(O)R^{1d}$, - $NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, -
 25 $NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, - SR^{1a} , - $S(O)R^{1a}$, - $S(O)_2R^{1a}$, - $S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o -
 $S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

X es O o S;

R^{Ya} es - $C(O)R^{1a}$, - $C(O)OR^{1a}$, - $C(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - $S(O)R^{1a}$, -
 $S(O)_2R^{1a}$, - $S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o - $S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; con la condición de que R^{Ya} no es ninguno de
 30 $C(O)O-t$ -butilo ni $-C(O)H$;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 0 a 4; y

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

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; y (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, y $-S(O)_2NR^bR^c$, en donde cada uno de R^a , R^b , R^c , y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) d_6 alquilo, alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q;

en donde cada Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo; y (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)RH$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)RH$, $-NR^eS(O)_2RH$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, y $-S(O)_2NR^fR^g$; en donde cada uno de R^e , R^f , R^g , y RH es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} ,

alquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

En una modalidad, R^{Ya} no es ninguno de C(O)O-alquilo de C₁₋₆ ni -C(O)H. En otra modalidad, R^{Ya} es -C(O)O-alquilo de C₁₋₆, pero no -C(O)O-*t*-butilo.

5 En una modalidad, en la Fórmula I,

R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo de C₁₋₆;

R⁶ es ciano o nitro;

R⁷ es alquilo de C₁₋₆;

10 X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4; y

R^{Ya} es -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NNO₂)NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂R^{1a}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en donde cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de ciano, halo, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, y -SR^a, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además es opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆; (c) alquenilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos con arilo de C₆₋₁₄; (d) cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilo de C₁₋₆; (e) arilo de C₆₋₁₄, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, nitro, ciano, -OR^a, -C(O)R^a, y alquilo de C₁₋₆, donde el alquilo es además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆; o (g) heterociclilo; y R^{1b} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

20 En otra modalidad, en la Fórmula I,

30 R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo de C₁₋₆;

R^6 es ciano o nitro;
 R^7 es alquilo de C_{1-6} ;
 X es O o S;
 m es 0, 1, ó 2;
 n es 1 ó 2;
 p es 0, 1, 2, 3, ó 4; y
 R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en donde cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} ; y R^{1b} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo de C_{1-6} ;

R^6 es ciano o nitro;
 R^7 es alquilo de C_{1-6} ;
 X es O o S;
 m es 0, 1, ó 2;
 n es 1 ó 2;
 p es 0, 1, 2, 3, ó 4; y
 R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en donde cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente (a) hidrógeno; o (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, o heterociclilo, cada opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio,

1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxycarbonilo; y R^{1b} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o

5 alquilo de C_{1-6} ;

R^6 es ciano o nitro;

R^7 es alquilo de C_{1-6} ;

X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

10 n es 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4; y

R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en donde R^{1a} y R^{1c} cada uno son independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente
 15 sustituidos con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxycarbonilo; (c) alqueno de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos con fenilo; (d) cicloalquilo de C_{3-7} ; (e) arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo,
 20 metoxi, y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo; y R^{1b} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, cloro, o metilo;

25 R^6 es ciano o nitro;

X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 0; y

30 R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en donde R^{1a} y R^{1c}

cada uno son independientemente (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo (*por ejemplo, n-propilo o isopropilo*), butilo (*por ejemplo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o t-butilo*), o pentilo (*por ejemplo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo*), cada opcionalmente sustituidos con un

5 sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (15,25,4/?)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxicarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada opcionalmente sustituidos con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro,

10 metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo, cada opcionalmente sustituidos con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo; y R^{1b} es hidrógeno, metilo, o etilo.

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

15 R^1, R^2, R^3, R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, cloro, o metilo;

R^6 es ciano o nitro;

X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

20 n es 1 ó 2;

p es 0; y

R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en donde cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo (*por ejemplo, n-propilo o isopropil*), butilo (*por ejemplo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o t-butilo*), o pentilo (*por*

25 *ejemplo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo,*

2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo), cloroetilo, cloropropilo, clorobutilo, etoxicarboniletilo, metiltiopropilo, cianometilo, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, clorobencilo,

30 furanilmetilo, morfoliniletilo, propioniletilo, etenilo, alilo, feniletlenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, clorofenilo (*por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, o 4-clorofenilo*),

fluorofenilo (*por ejemplo*, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo), cianofenilo (*por ejemplo*, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo), nitrofenilo (*por ejemplo*, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, o 4-nitrofenilo), metilfenilo (*por ejemplo*, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (*por ejemplo*, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 4-trifluorometilfenilo), etilfenilo (*por ejemplo*, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, o 4-etilfenilo), metoxifenilo (*por ejemplo*, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, o 4-metoxifenilo), acetilfenilo (*por ejemplo*, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, o 4-acetilfenilo), diclorofenilo (*por ejemplo*, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 3,5-diclorofenilo), furanilo (*por ejemplo*, furan-2-ilo o furan-3-ilo), tienilo (*por ejemplo*, tien-2-ilo o tien-3-ilo), metil-tienilo, isoxazolilo, dimetilpirazolilo, metil-1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo (*por ejemplo*, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, o piridin-4-ilo), pirazilo (*por ejemplo*, 2-pirazilo o 3-pirazil), benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, o morfolinilo; y cada uno de R^{1b} es independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R¹ es hidrógeno;

R² es cloro o metilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es cloro o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es ciano;

X es O o S;

m es 1;

n es 1;

p es 0; y

R^{Ya} es -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NNO₂)NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂R^{1a}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en donde cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 4-clorobutilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metiltiopropilo, 1-cianometilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, 3-clorobencilo, furan-2-ilmetilo, 2-morfolin-4-iletilo, 2-propioniletilo, etenilo, alilo, 2-feniletlenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-

clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-acetilfenilo, 3,4-diclorofenilo, furan-2-ilo, tien-2-ilo, 3-metil-tien-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,5-dimetilpirazol-3-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 2-pirazilo, 5 benzofuran-2-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzotien-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, o morfolin-4-ilo; y cada uno de R^{1b} es independientemente hidrógeno, metilo, o etilo.

En una modalidad, en la Fórmula I,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo de C_{1-6} ;

10 R^6 es ciano o nitro;

R^7 es alquilo de C_{1-6} ;

X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

n es 1 ó 2;

15 p es 0, 1, 2, 3, ó 4; y

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

En otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo de C_{1-6} ;

R^6 es ciano o nitro;

25 R^7 es alquilo de C_{1-6} ;

X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4; y

30 R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2R^{1a}$; en donde R^{1a} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} ; cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituidos con

22

dos grupos metilos; o arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o etilo; y R^{1b} es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, cloro, o metilo;

R^6 es ciano o nitro;

X es O o S;

m es 0, 1, ó 2;

n es 1 ó 2;

10 p es 0; y

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

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es cloro o metilo;

25 R^3 es hidrógeno;

R^4 es cloro o metilo;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es ciano;

X es O o S;

30 m es 1;

n es 1;

p es 0; y

R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2R^{1a}$; en donde R^{1a} y R^{1c} cada uno son independientemente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, o 4-etilfenilo; y R^{1b} es hidrógeno.

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

En ciertas modalidades, R^1 es hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina. En ciertas modalidades, R^1 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^1 es halo. En ciertas modalidades, R^1 es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^1 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *t*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^1 es metilo. En ciertas modalidades, R^1 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^1 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^1 es alquiltio de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^1 es alquiltio de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^1 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^1 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, -

$\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, R^2 es hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina. En ciertas modalidades, R^2 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^2 es halo. En ciertas modalidades, R^2 es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^2 es metilo. En ciertas modalidades, R^2 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^2 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^2 es alquiltio de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^2 es alquiltio de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^2 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, R^3 es hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina. En ciertas modalidades, R^3 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^3 es halo. En ciertas modalidades, R^3 es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^3 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo,

3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^3 es metilo. En ciertas modalidades, R^3 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^3 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En

5 ciertas modalidades, R^3 es alquiltio de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^3 es alquiltio de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^3 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^3 es

10 $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; en donde

15 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, R^4 es hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina. En ciertas modalidades, R^4 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^4 es halo. En ciertas modalidades, R^4 es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R^4 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^4

20 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^4 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *w*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^4 es metilo. En ciertas modalidades, R^4 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^4 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^4 es alquiltio de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^4 es alquiltio de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^4 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} ,

25 cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^4 es

30

31

-C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina. En ciertas modalidades, R⁵ es hidrógeno. En ciertas modalidades, R⁵ es halo. En ciertas modalidades, R⁵ es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R⁵ es alquilo de C₁₋₆,
 10 opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R⁵ es alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R⁵ es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo, n-propilo e isopropilo*), butilo (*por ejemplo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o t-butilo*), o pentilo (*por ejemplo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-*
 15 *dimetilpropilo*). En ciertas modalidades, R⁵ es metilo. En ciertas modalidades, R⁵ es Alcoxi de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R⁵ es alcoxi de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R⁵ es alquiltio de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R⁵ es alquiltio de C₁₋₆, opcionalmente sustituido
 20 con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R⁵ es alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R⁵ es -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, dos de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son halo o alquilo de C₁₋₆,
 30 o, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, dos de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son halo o alquilo de C₁₋₆, que son opcionalmente sustituidos

como se describen en la presente, y los tres restantes son hidrógeno. En ciertas modalidades, dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cloro o metilo. En ciertas modalidades, dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cloro o metilo, y los tres restantes son hidrógeno. En ciertas modalidades, R^1 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^2 y R^4 son halo o alquilo de C_{1-6} , 5 opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^1 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^2 y R^4 son cloro o metilo. En ciertas modalidades, R^1 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^2 y R^4 son cloro. En ciertas modalidades, R^1 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^2 y R^4 son metilo. En ciertas modalidades, R^2 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^1 y R^4 son halo o alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas 10 modalidades, R^2 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^1 y R^4 son cloro o metilo. En ciertas modalidades, R^2 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^1 y R^4 son cloro. En ciertas modalidades, R^2 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^1 y R^4 son metilo.

En ciertas modalidades, R^6 es hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina. En ciertas modalidades, R^6 es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^6 es halo. En ciertas 15 modalidades, R^6 es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R^6 es ciano. En ciertas modalidades, R^6 es nitro. En ciertas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^6 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^6 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, 20 isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^6 es metilo. En ciertas modalidades, R^6 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^6 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^6 es 25 alquiltio de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^6 es alquiltio de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^6 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^6 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, - 30 $C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, -

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

5 En ciertas modalidades, R^7 es halo, ciano, nitro, oxo, o guanidina. En ciertas modalidades, R^7 es halo. En ciertas modalidades, R^7 es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R^7 es ciano. En ciertas modalidades, R^7 es nitro. En ciertas modalidades, R^7 es oxo. En ciertas modalidades, R^7 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^7 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente
10 sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^7 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo, n-propilo e isopropilo*), butilo (*por ejemplo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o t-butilo*), o pentilo (*por ejemplo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo*). En ciertas modalidades, R^7 es metilo. En ciertas modalidades, R^7 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^7 es alcoxi de C_{1-6} , opcionalmente
15 sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^7 es alquiltio de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^7 es alquiltio de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^7 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} ,
20 aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^7 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

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

En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, en donde R^{1a} es como se define
30 en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} no es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, en donde R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya}

34

es $-C(O)OR^{1a}$, en donde R^{1a} es como se define en la presente, con la condición de que R^{1a} no es -t-butilo, 9-fluorenilmetilo, o bencilo. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-C(O)O$ -etilo. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^a es $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-S(O)R^{1a}$, en donde R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-S(O)_2R^{1a}$, en donde R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1b} y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^{Ya} es $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, en donde R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, m es 0. En ciertas modalidades, m es 1. En ciertas modalidades, m es 2. En ciertas modalidades, m es 3.

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

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

En ciertas modalidades, p es 0. En ciertas modalidades, p es 1. En ciertas modalidades, p es 2. En ciertas modalidades, p es 3. En ciertas modalidades, p es 4.

En ciertas modalidades, R^{1a} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de ciano, halo, Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, y $-SR^a$, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente



seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y -C(O)R^a, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente

5 halo o alquilo de 1-6. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxycarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C₁₋₆, opcionalmente

10 sustituidos con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxycarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo o isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-

15 dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^{1a} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C₁₋₆, metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo o isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *r*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *rc*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo), cada uno

20 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxycarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo o isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-

25 dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo), cloroetilo, cloropropilo, clorobutilo, etoxycarboniletilo, metiltiopropilo, cianometilo, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, clorobencilo, furanilmetilo, morfoliniletilo, o propioniletilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-

30 dimetilpropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 4-clorobutilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metiltiopropilo, 1-cianometilo, (1S,2S,4R)-1,1-di- metil-biciclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, 3-clorobencilo, furan-2-ilmetilo, 2-morfolin-4-iletilo, o 2-propioniletilo.

36

En ciertas modalidades, R^{1a} es alquenilo de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquenilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con arilo de C_{6-14} . En ciertas modalidades, R^{1a} es alquenilo de C_{2-6} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es
5 independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1a} es alquenilo de C_{2-6} ,
10 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquenilo de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos con arilo de C_{6-14} . En ciertas modalidades, R^{1a} es alquenilo de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos con fenilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es etenilo, alilo, o feniletenilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es etenilo, alilo, o 2-feniletenilo.

En ciertas modalidades, R^{1a} es alquínilo de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} ,
20 opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo son cada uno opcionalmente además sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro,
30 ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-1,1-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y

27

etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo de 1-6. En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituidos con dos grupos metilos. En ciertas modalidades, R^{1a} es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o dimetilbiciclo-[2.2.1]heptilo (*por ejemplo*, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo). En ciertas modalidades, R^{1a} es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo.

En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, nitro, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, y alquilo de C_{1-6} , donde el alquilo es además opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo de C_{1-6} , en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^{1a} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o etilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es fenilo, fluorofenilo (*por*

38

ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo), clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, o 4-clorofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 4-trifluorometilfenilo), o etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, o 4-etilfenilo). En ciertas modalidades, R^{1a} es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, o 4-etilfenilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es fenilo, clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, o 4-clorofenilo), fluorofenilo (por ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo), cianofenilo (por ejemplo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo), nitrofenilo (por ejemplo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, o 4-nitrofenilo), metilfenilo (por ejemplo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 4-trifluorometilfenilo), etilfenilo (por ejemplo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, o 4-etilfenilo), metoxifenilo (por ejemplo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, o 4-metoxifenilo), acetilfenilo (por ejemplo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, o 4-acetilfenilo), diclorofenilo (por ejemplo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 3,5-diclorofenilo). En ciertas modalidades, R^{1a} es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-acetilfenilo, o 3,4-diclorofenilo.

En ciertas modalidades, R^{1a} es heteroarilo, opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1a} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆. En ciertas modalidades, R^{1a} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y -C(O)R^a, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆. En ciertas modalidades, R^{1a} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-

39

dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo.

En ciertas modalidades, R^{1a} es furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es furanilo (*por ejemplo*, furan-2-ilo o furan-3-ilo), tienilo (*por ejemplo*, tien-2-ilo o tien-3-ilo), metil-tienilo, isoxazolilo, dimetilpirazolilo, metil-1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo (*por ejemplo*, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, o piridin-4-ilo), pirazilo (*por ejemplo*, 2-pirazilo o 3-pirazil), benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es furan-2-ilo, tien-2-ilo, 3-metil-tien-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,5-dimetilpirazol-3-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 2-pirazilo, benzofuran-2-ilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilo, benzotien-2-ilo, o benzotiazol-2-ilo.

En ciertas modalidades, R^{1a} es heterociclilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, Cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y -C(O)R^a, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆. En ciertas modalidades, R^{1a} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es morfolinilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es morfolin-4-il

En ciertas modalidades, R^{1b} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1b} es alquilo es C₁₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} es metilo o etilo. En ciertas modalidades, R^{1b} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} es alquinilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} es Cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente sustituidos como se

40

describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} es heteroarilo, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} es heterociclilo, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente.

- 5 En ciertas modalidades, R^{1c} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de ciano, halo, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, y $-SR^a$,
 10 donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo,
 15 heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente
 20 seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-1,1-dimetilbíciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbíciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y
 25 etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo o isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo). En ciertas modalidades, R^{1c} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo
 30 de C_{1-6} , metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo o isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-

41

metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo), cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxycarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo), cloroetilo, cloropropilo, clorobutilo, etoxycarboniletilo, metiltiopropilo, cianometilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, clorobencilo, furanilmetilo, morfoliniletilo, o propioniletilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo, 4-clorobutilo, 2-etoxycarboniletilo, 3-metiltiopropilo, 1-cianometilo, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilmetilo, bencilo, 3-clorobencilo, furan-2-ilmetilo, 2- morfolin-4-iletilo, o 2-propioniletilo.

En ciertas modalidades, R^{1c} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1c} es C₁₋₆ alquenilo, opcionalmente sustituidos con C₆₋₁₄ arilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y -C(O)R^a, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxycarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos con arilo de C₆₋₁₄. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos con fenilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es etenilo, alilo, o feniletenilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es etenilo, alilo, o 2-feniletenilo.

En ciertas modalidades, R^{1c} es alquínilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituido

42

como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbíciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} , opcionalmente sustituidos con dos grupos metilos. En ciertas modalidades, R^{1c} es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o dimetilbíciclo-[2.2.1]heptilo (*por ejemplo*, 7,7-dimetilbíciclo[2.2.1]-heptilo). En ciertas modalidades, R^{1c} es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbíciclo[2.2.1]-heptilo.

En ciertas modalidades, R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituidos como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, nitro, ciano, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, y alquilo de C_{1-6} , donde el alquilo es además opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, halo, alquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades,

R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxicarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquilo de C_{1-6} , en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^{1c} es arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o etilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es fenilo, fluorofenilo (*por ejemplo*, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo), clorofenilo (*por ejemplo*, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, o 4-clorofenilo), metilfenilo (*por ejemplo*, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (*por ejemplo*, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 4-trifluorometilfenilo), o etilfenilo (*por ejemplo*, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, o 4-etilfenilo). En ciertas modalidades, R^{1c} es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, o 4-etilfenilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es fenilo, clorofenilo (*por ejemplo*, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, o 4-clorofenilo), fluorofenilo (*por ejemplo*, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo), cianofenilo (*por ejemplo*, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, o 4-cianofenilo), nitrofenilo (*por ejemplo*, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, o 4-nitrofenilo), metilfenilo (*por ejemplo*, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, o 4-metilfenilo), trifluorometilfenilo (*por ejemplo*, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 4-trifluorometilfenilo), etilfenilo (*por ejemplo*, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, o 4-etilfenilo), metoxifenilo (*por ejemplo*, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, o 4-metoxifenilo), acetilfenilo (*por ejemplo*, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, o 4-acetilfenilo), diclorofenilo (*por ejemplo*, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, o 3,5-diclorofenilo). En ciertas modalidades, R^{1c} es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 4-nitrofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-

acetilfenilo, o 3,4-diclorofenilo.

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

En ciertas modalidades, R^{1c} es heterociclilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , heteroarilo, heterociclilo, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-C(O)R^a$, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es

independientemente halo o alquilo de C₁₋₆. En ciertas modalidades, R^{1c} es heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxycarbonilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es morfolinilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es morfolin-4-ilo.

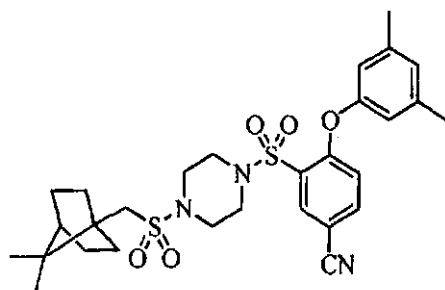
En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente de heteroarilo, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman heterociclilo, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente.

En ciertas modalidades, R^{1d} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1d} es alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1d} es alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1d} es alquinilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1d} es cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1d} es arilo de C₆₋₁₄, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1d} es heteroarilo, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente. En ciertas modalidades, R^{1d} es heterociclilo, opcionalmente sustituidos como se describen en la presente.

En una modalidad, proporcionado en la presente está un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

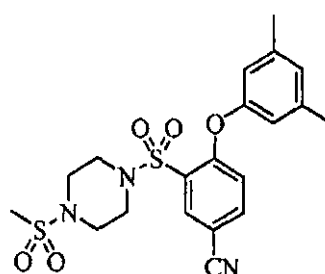
25

30

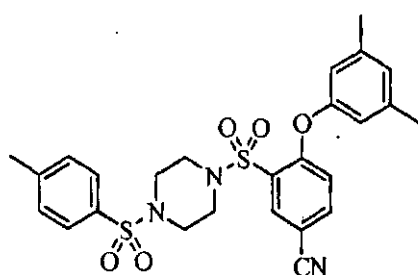


5

51

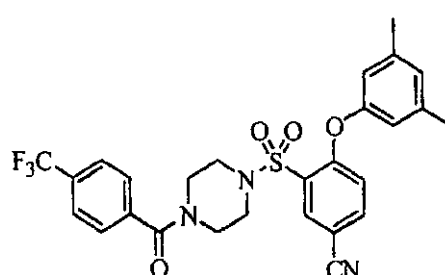


52

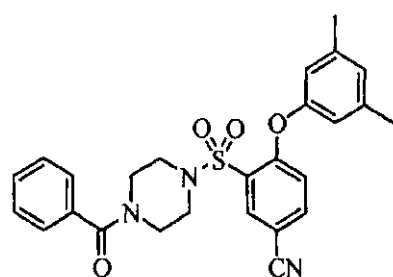


10

53

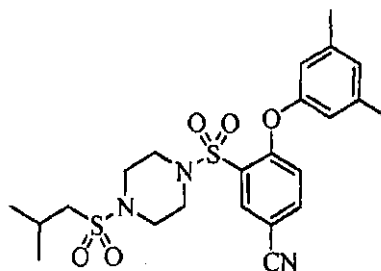


54

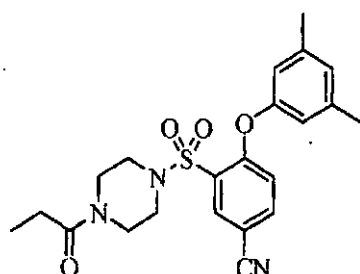


15

55

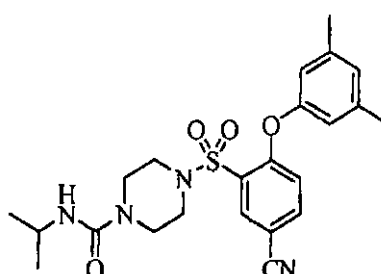


56



20

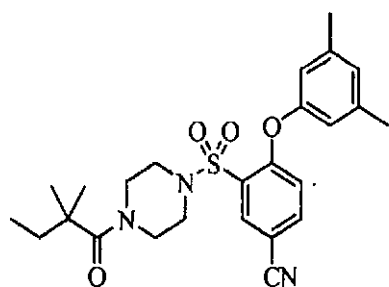
57



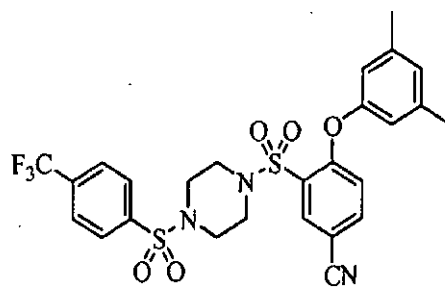
58

25

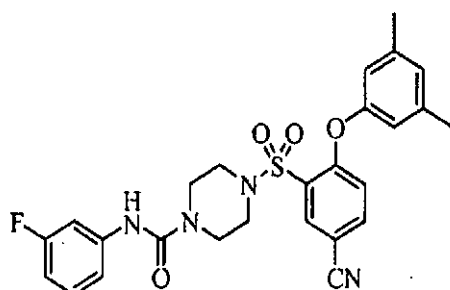
30



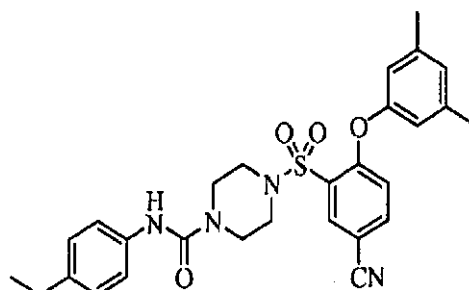
59



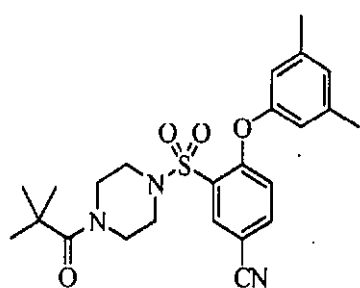
60



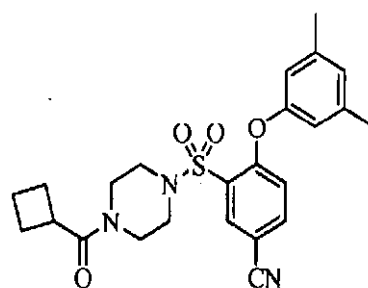
61



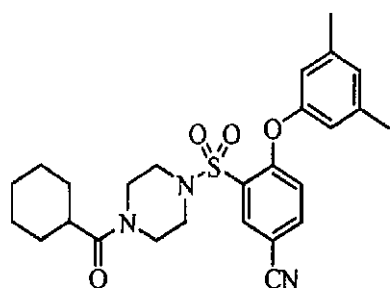
62



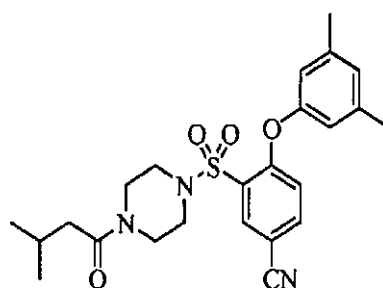
63



64

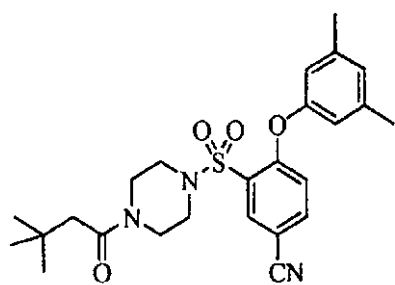


65

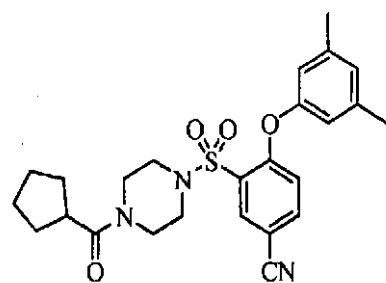


66

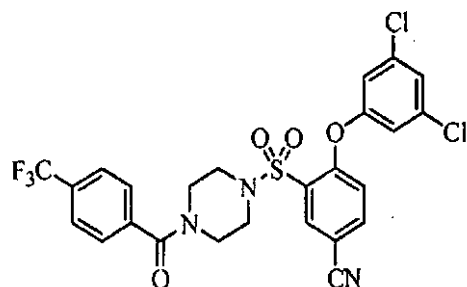
48



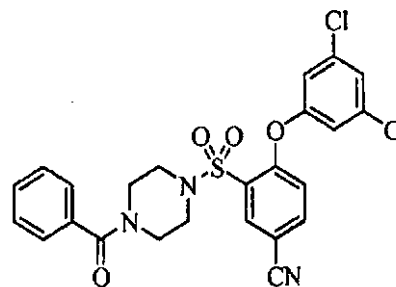
67



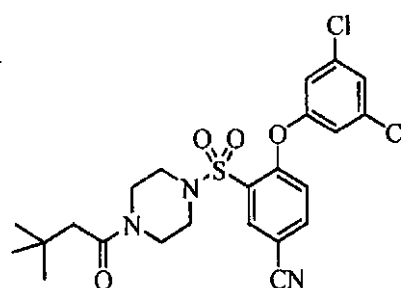
68



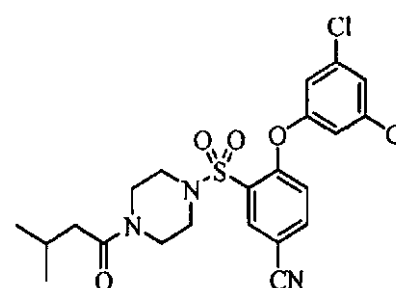
69



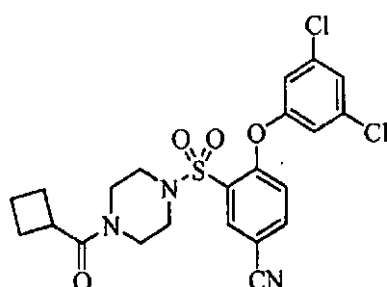
70



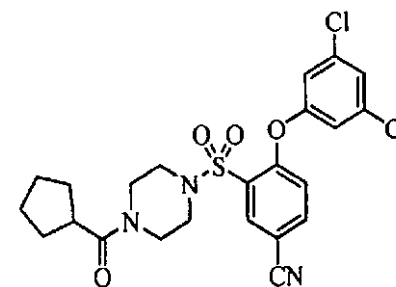
71



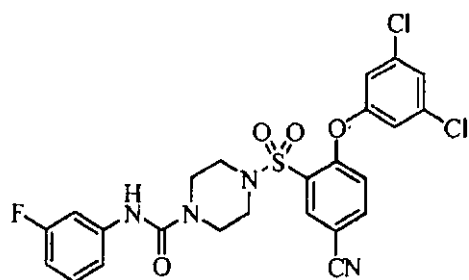
72



73

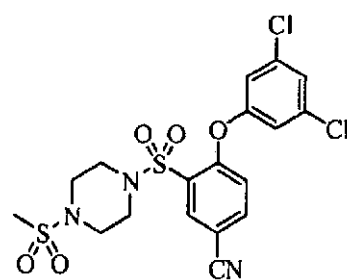


74

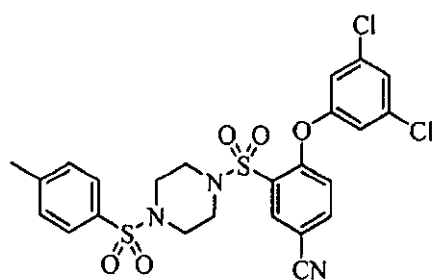


5

75

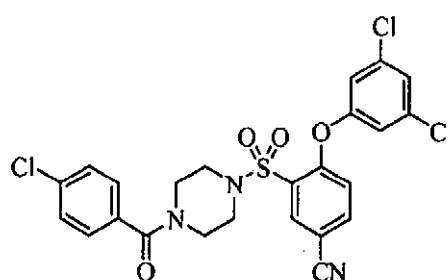


76

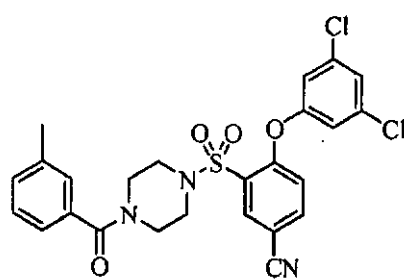


10

77

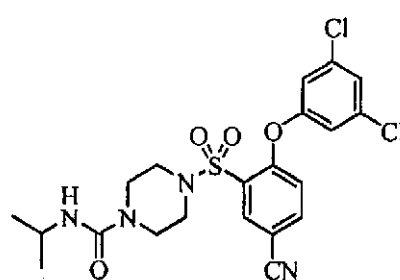


78

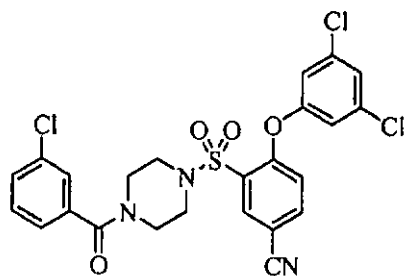


15

79

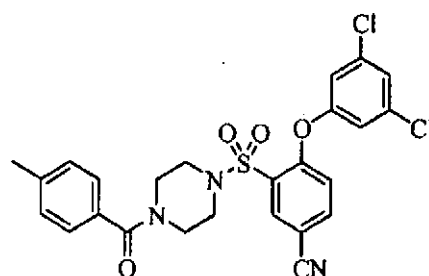


80



20

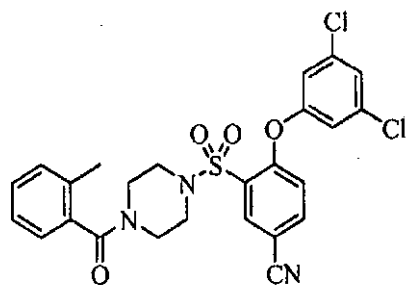
81



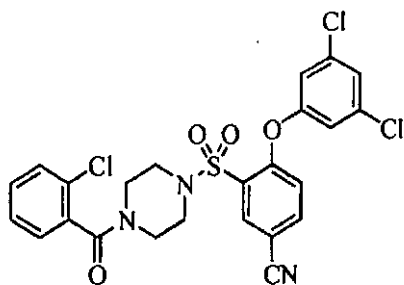
82

25

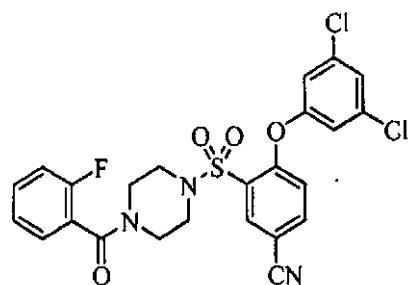
30



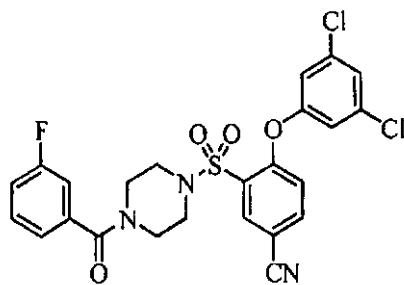
83



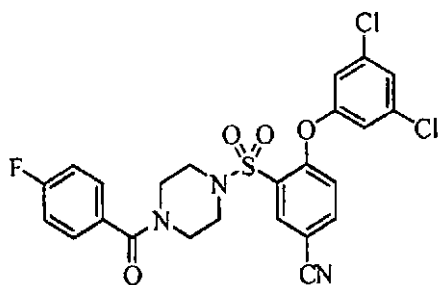
84



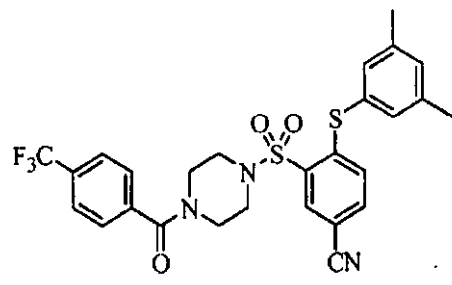
85



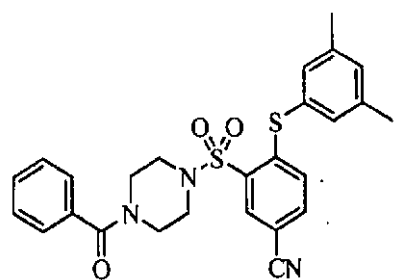
86



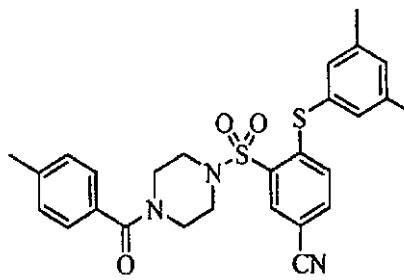
87



88



89



90

5

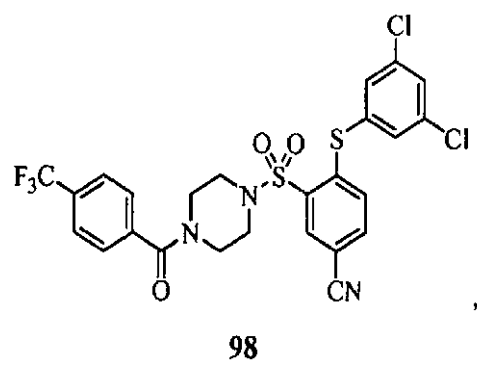
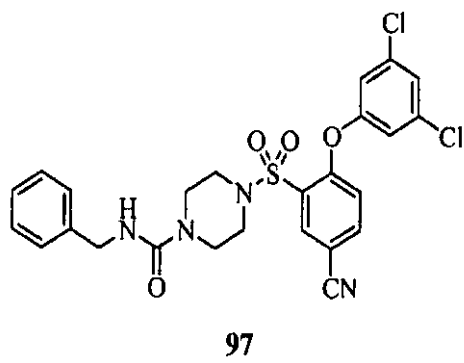
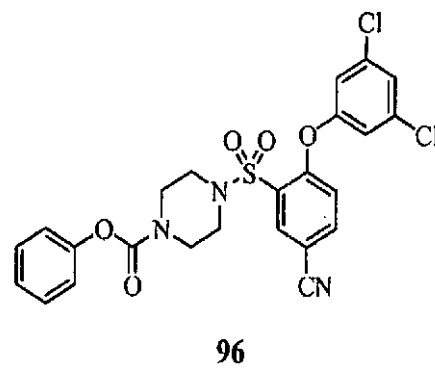
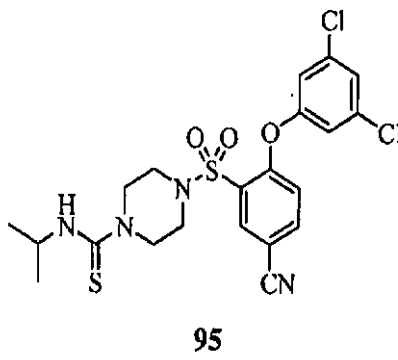
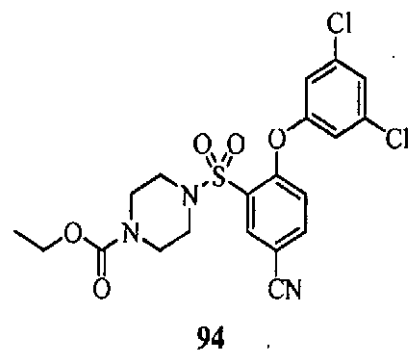
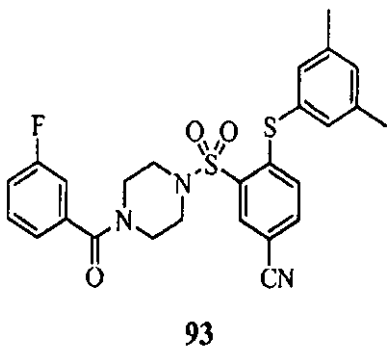
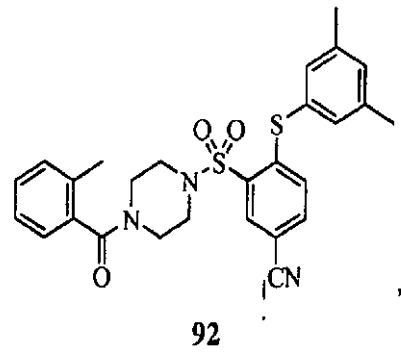
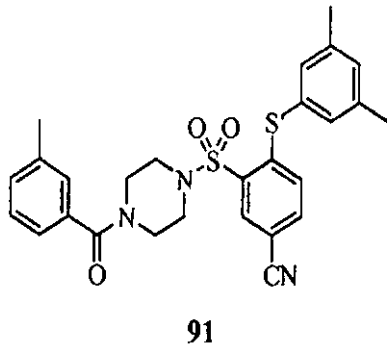
10

15

20

25

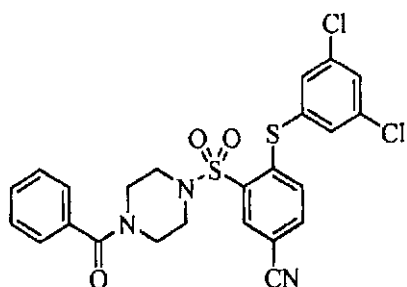
30



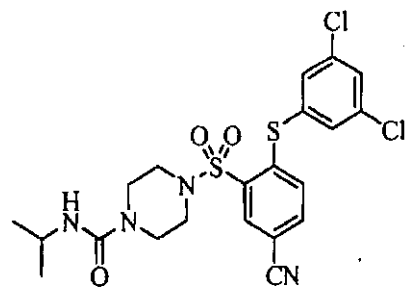
25

30

5

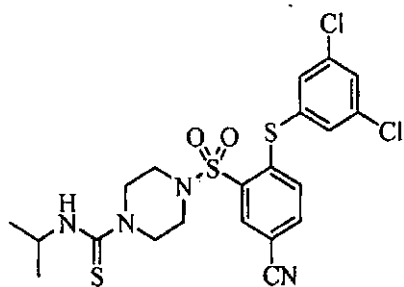


99

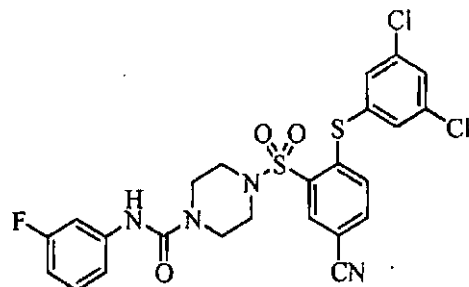


100

10

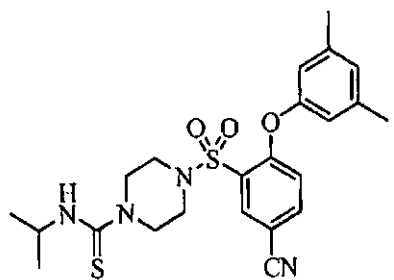


101

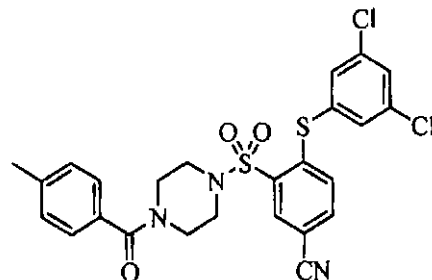


102

15

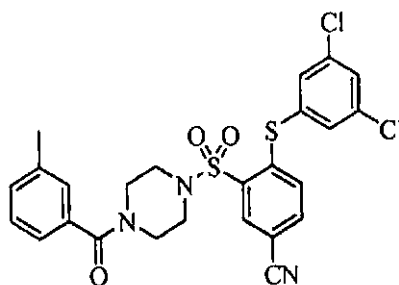


103

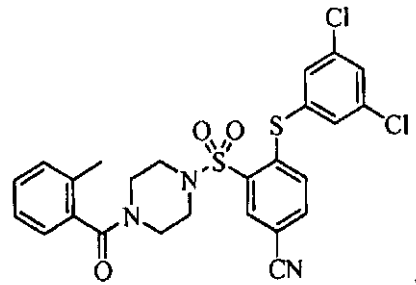


104

20



105

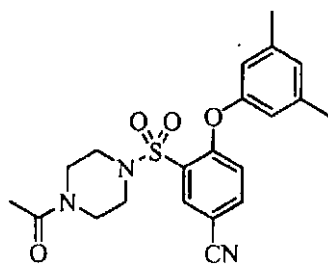


106

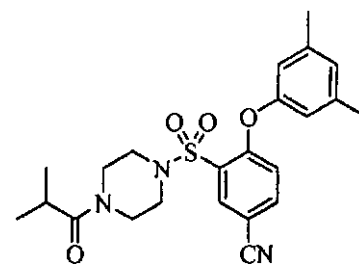
25

30

5

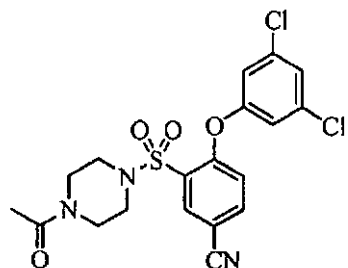


107

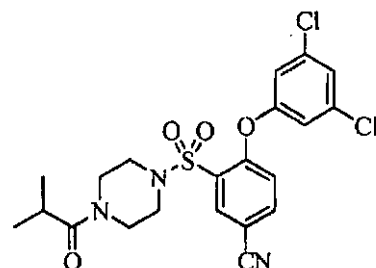


108

10

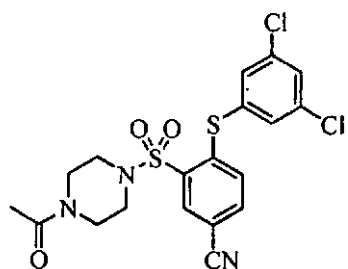


109

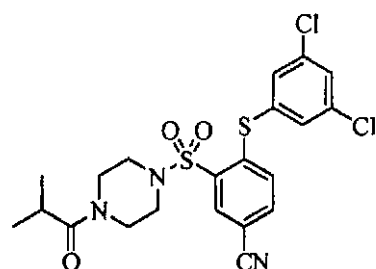


110

15

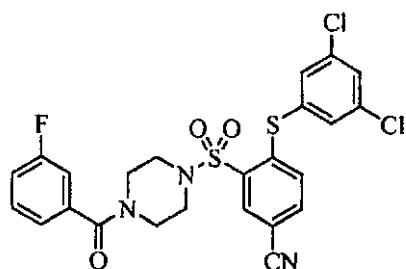


111

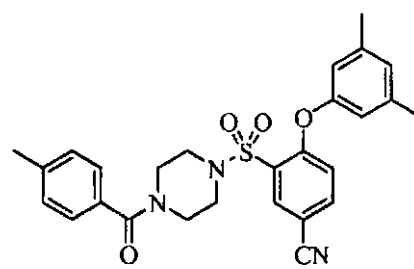


112

20



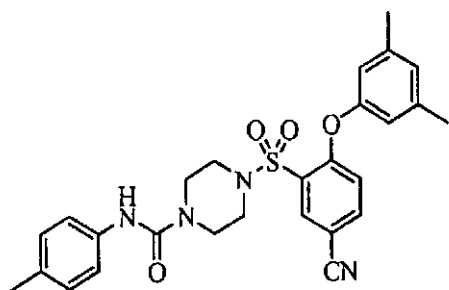
113



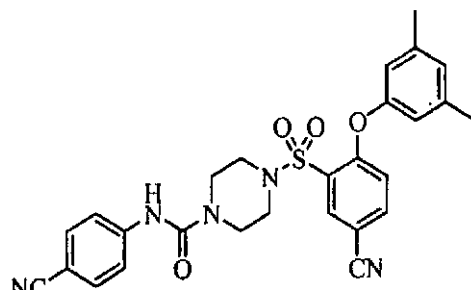
114

25

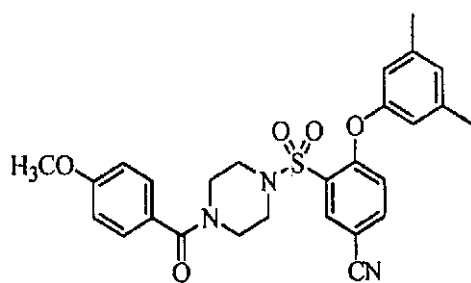
30



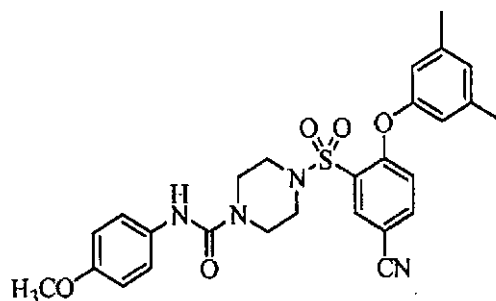
115



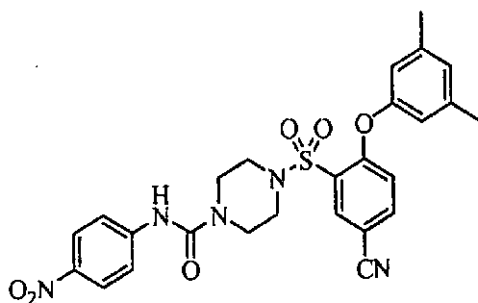
116



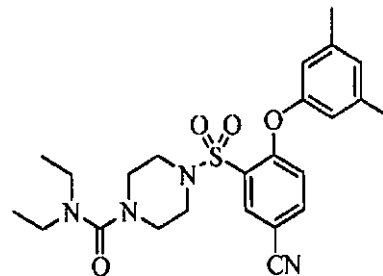
117



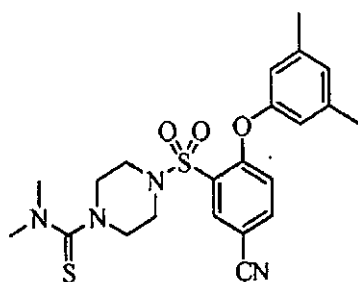
118



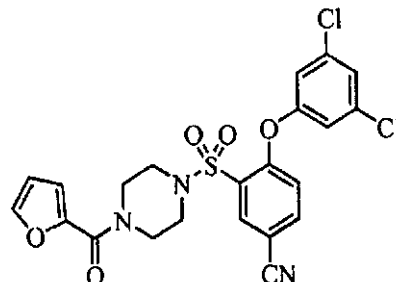
119



120

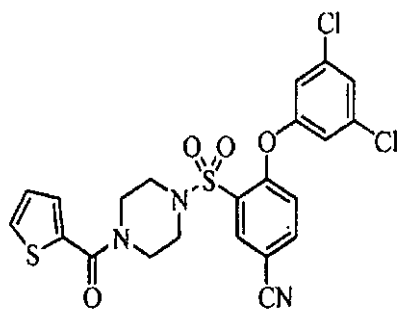


121

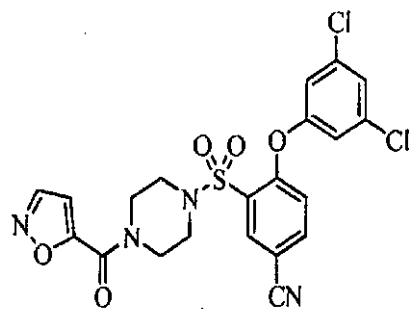


122

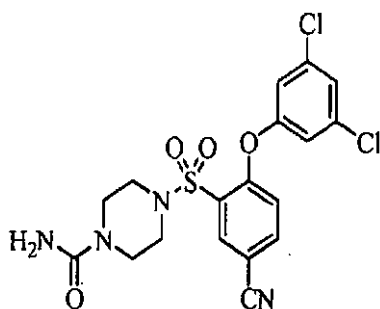
5



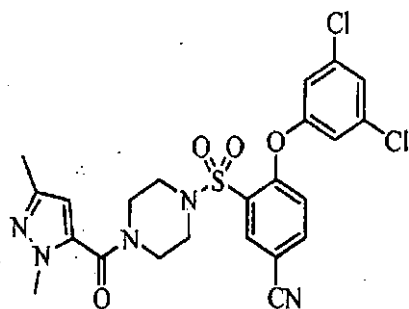
123



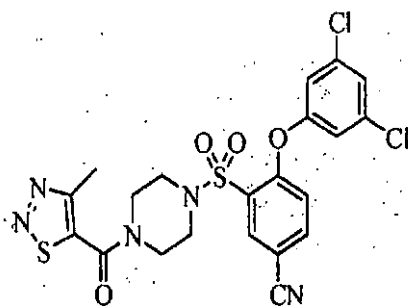
124



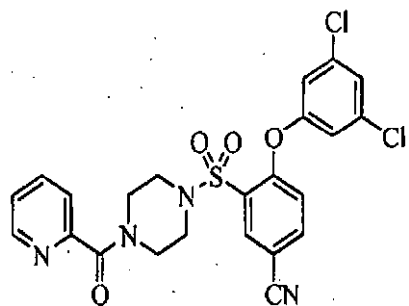
125



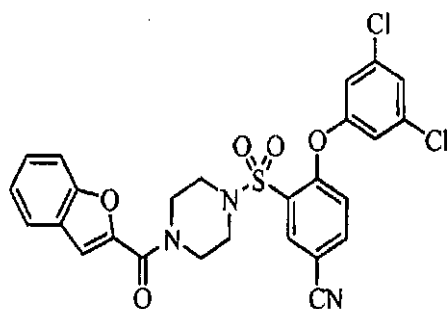
126



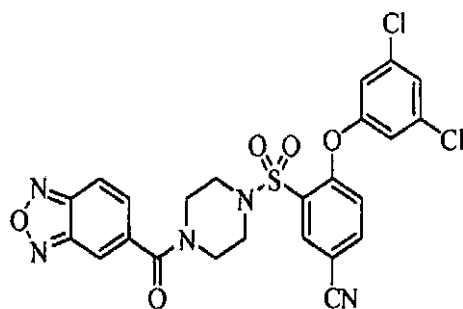
127



128



129



130

5

10

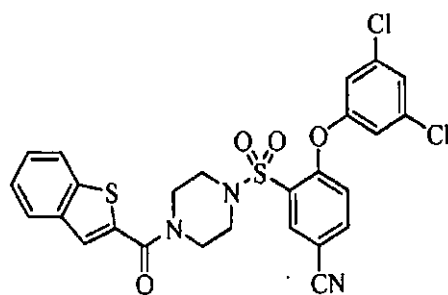
15

20

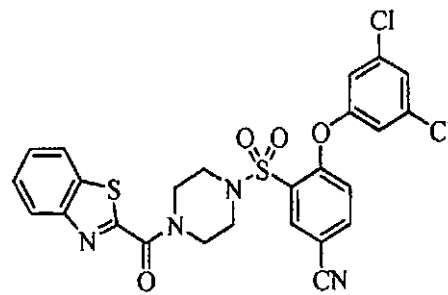
25

30

5

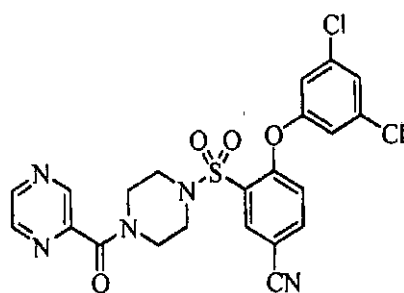


131

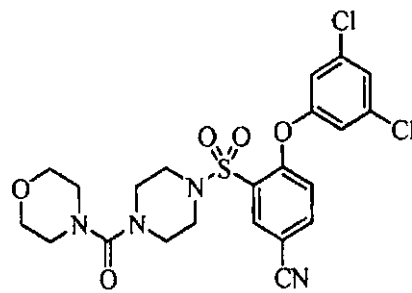


132

10

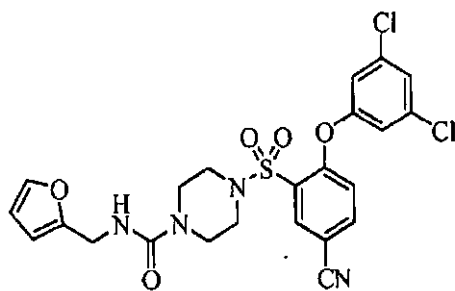


133

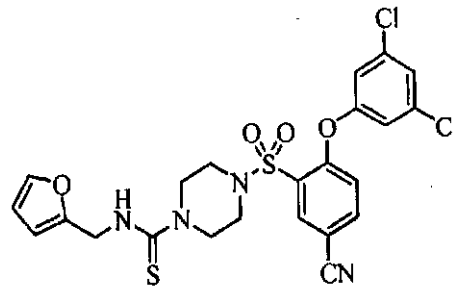


134

15

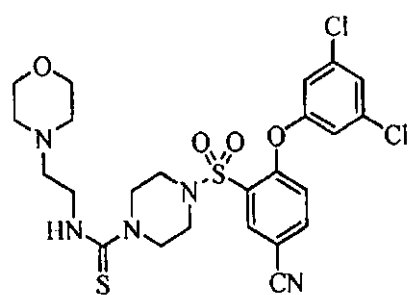


135

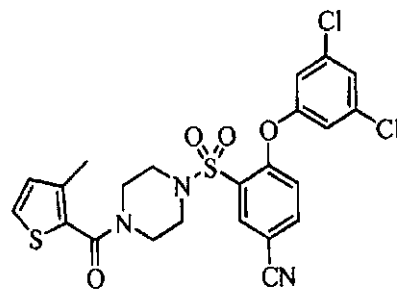


136

20



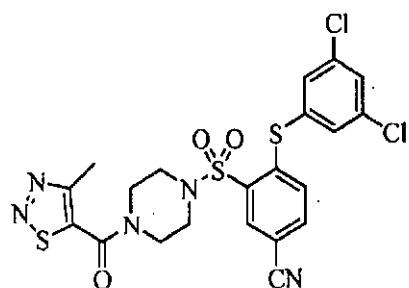
137



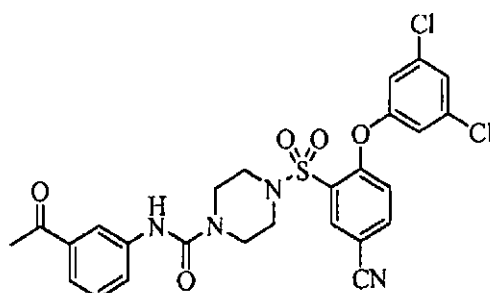
138

25

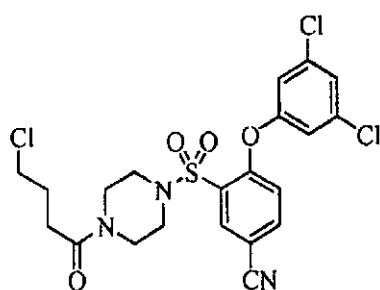
30



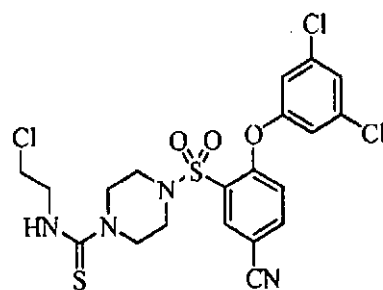
139



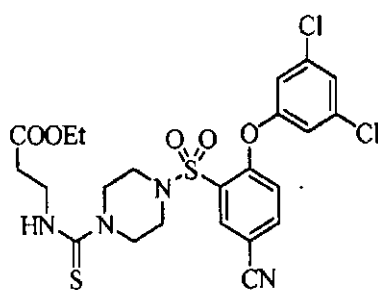
140



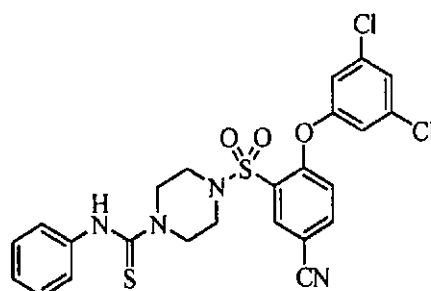
141



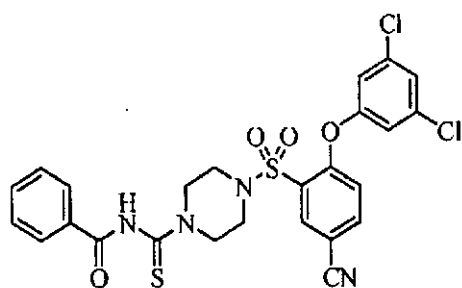
142



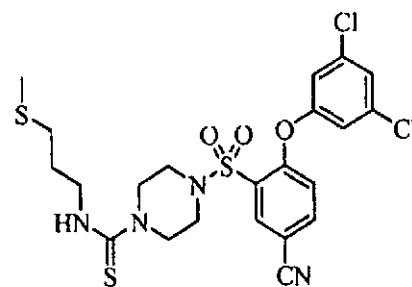
143



144

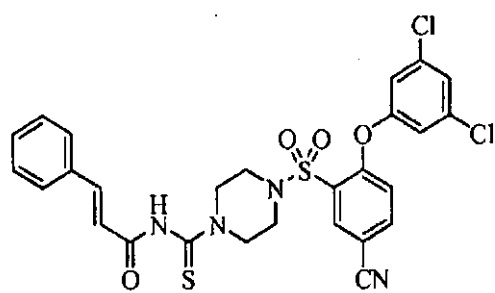


145

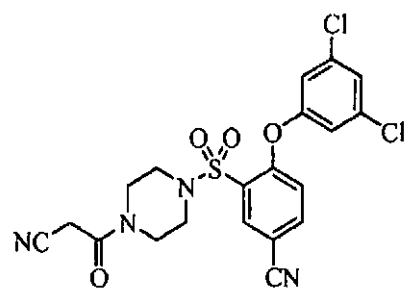


146

5

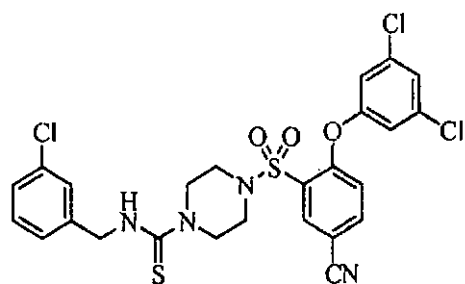


147

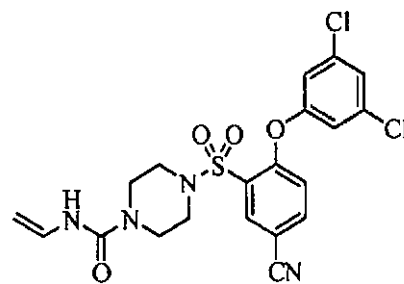


148

10

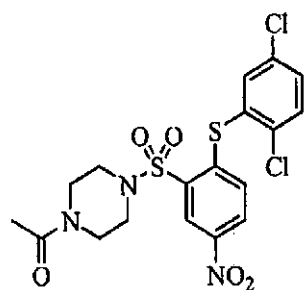


149

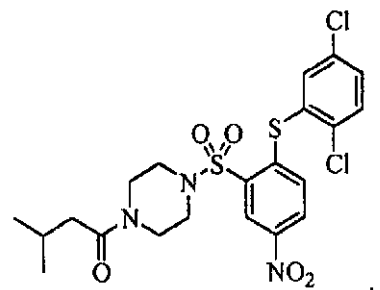


150

15

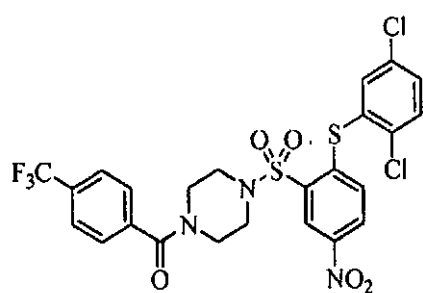


151

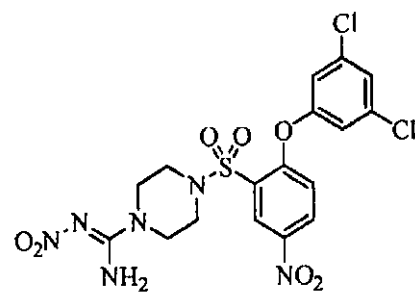


152

20



153

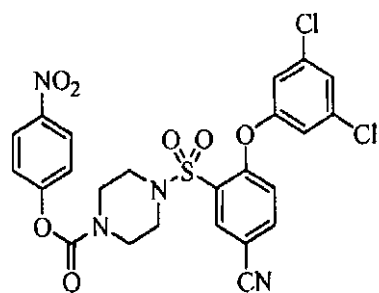


154

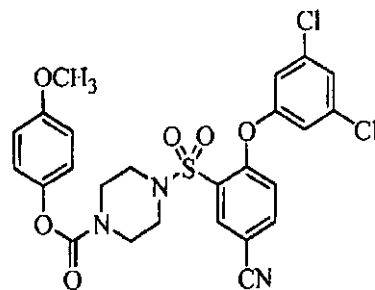
25

30

5

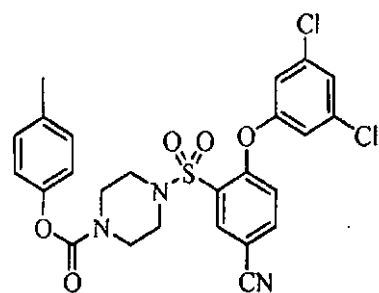


155

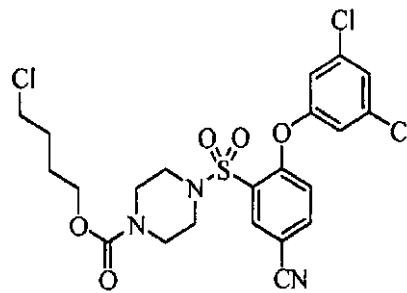


156

10

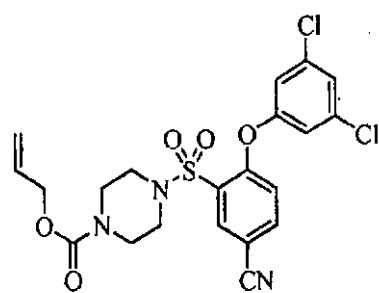


157

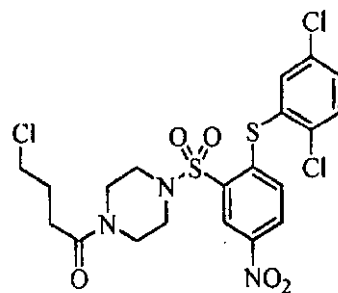


158

15

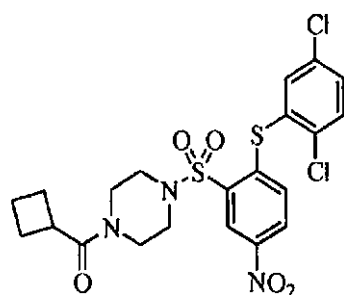


159

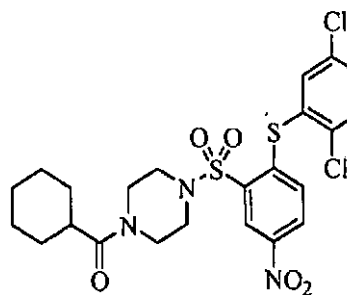


160

20



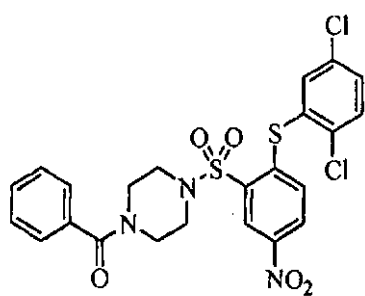
161



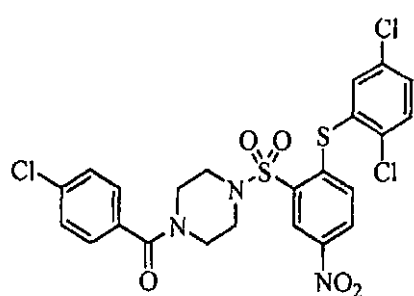
162

25

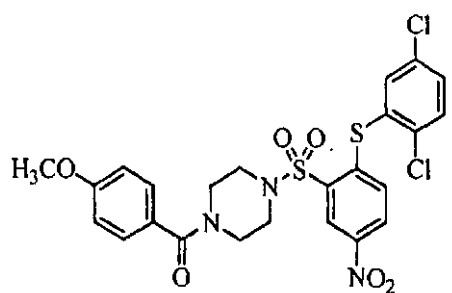
30



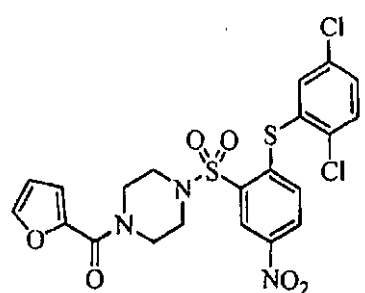
163



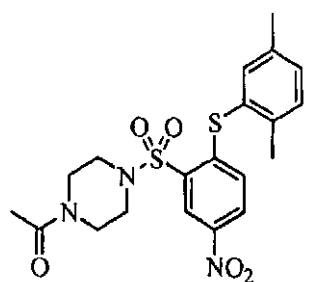
164



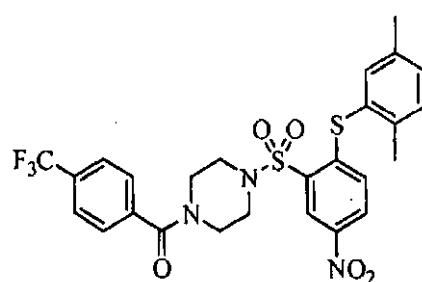
165



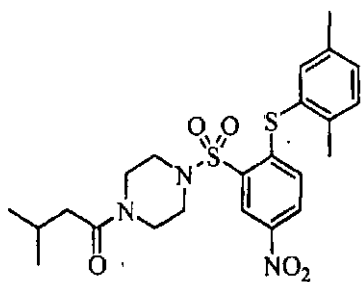
166



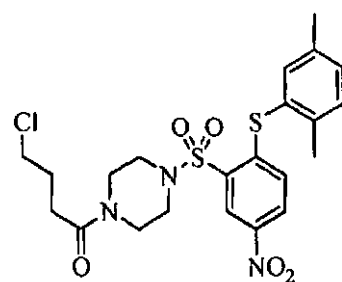
167



168

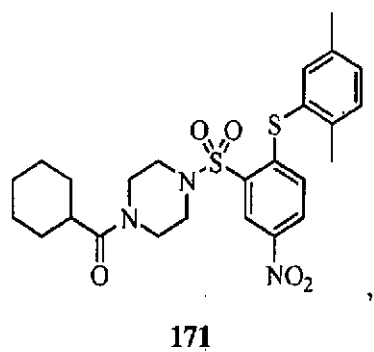
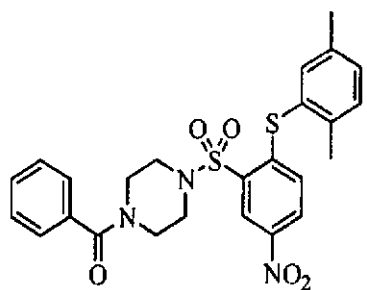


169

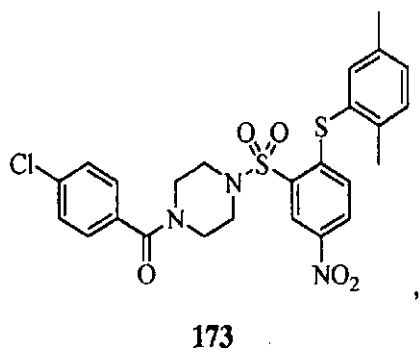
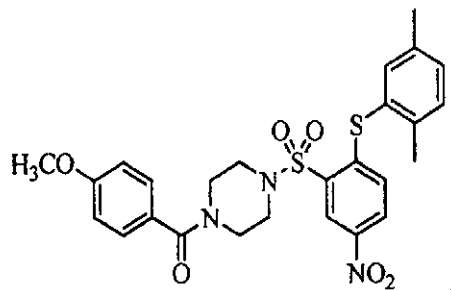


170

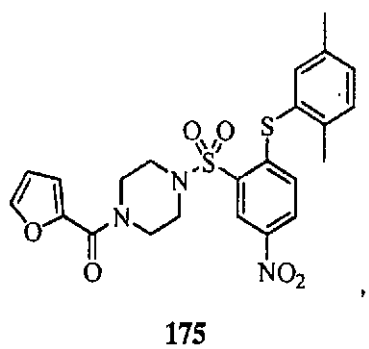
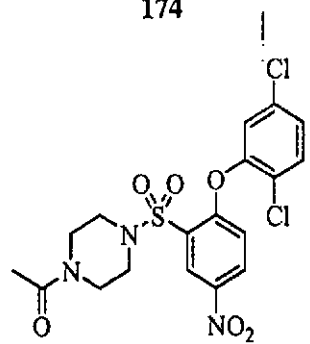
5

**172**

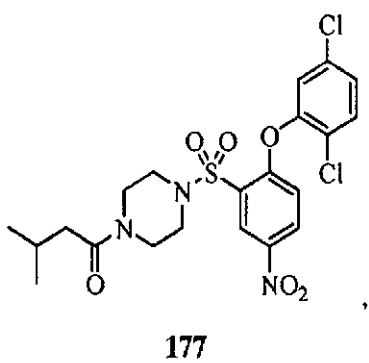
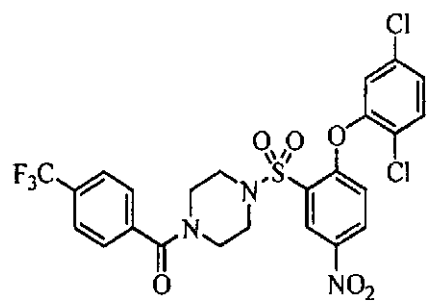
10

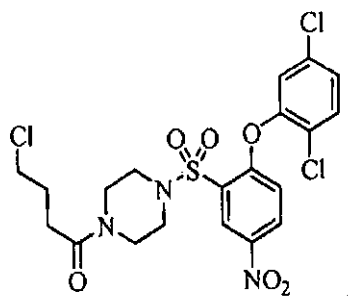
**174**

15

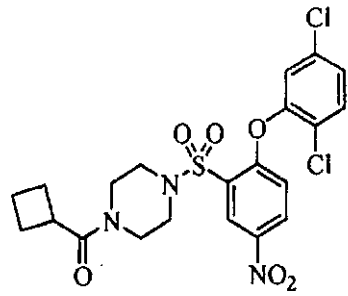
**176**

20

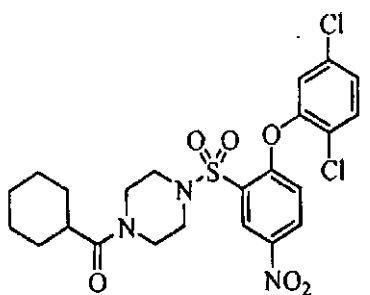
**178**



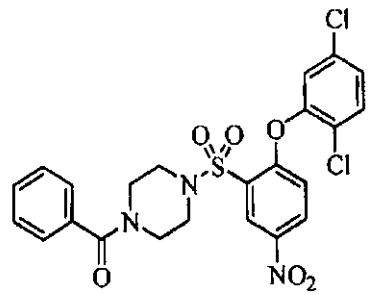
179



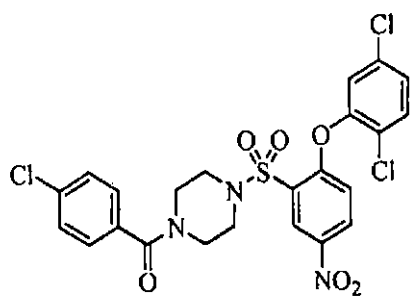
180



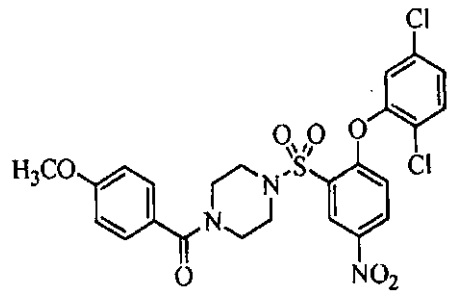
181



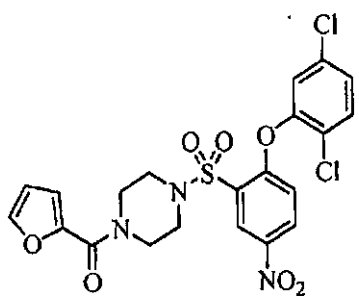
182



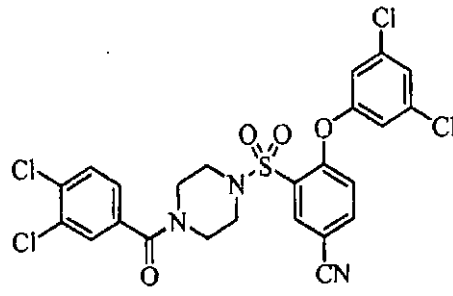
183



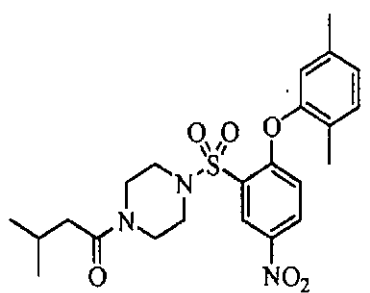
184



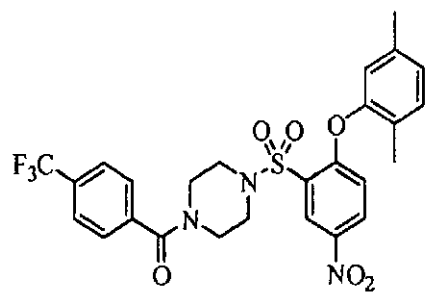
185



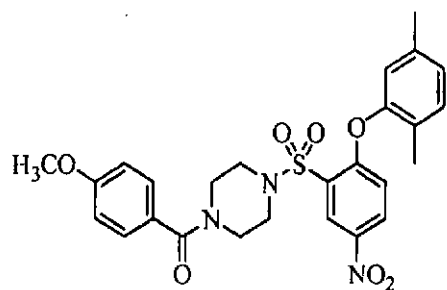
186



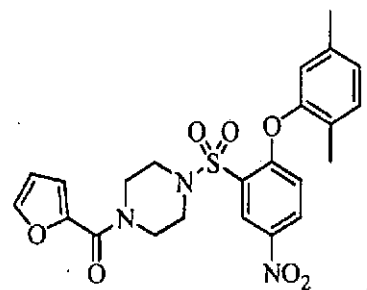
187



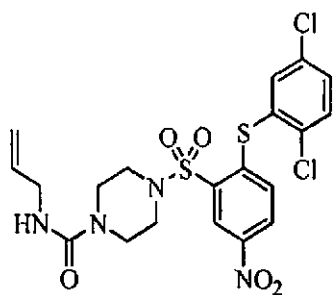
188



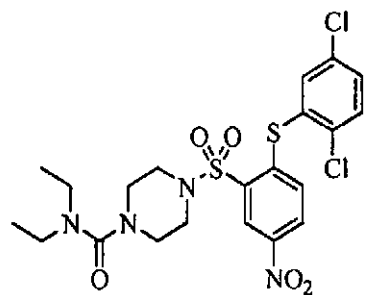
189



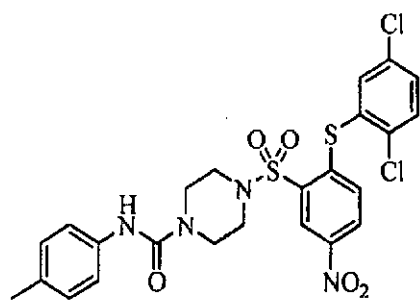
190



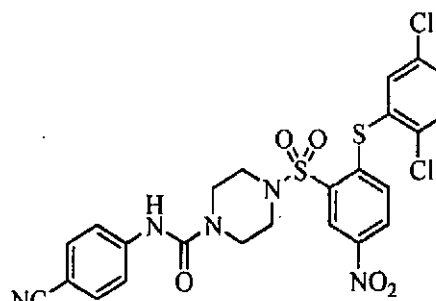
191



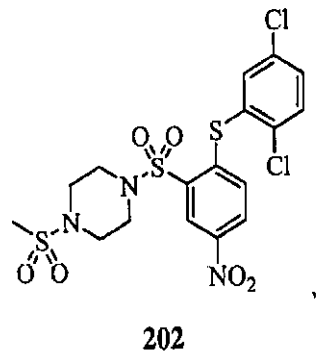
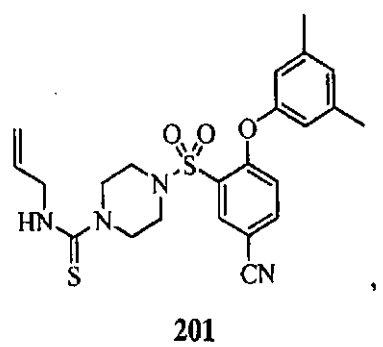
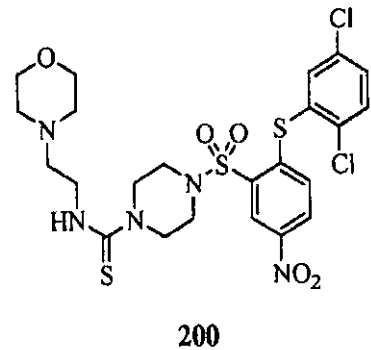
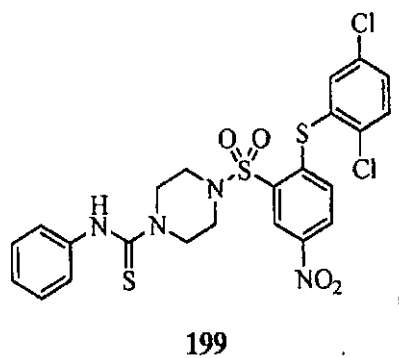
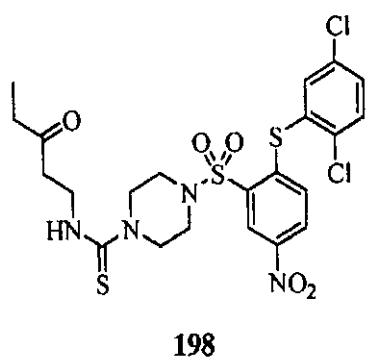
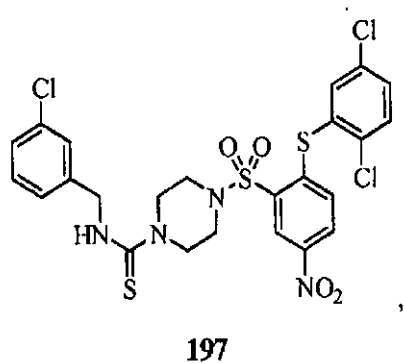
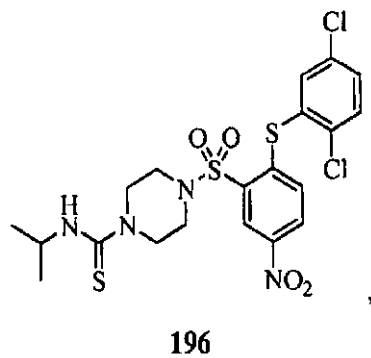
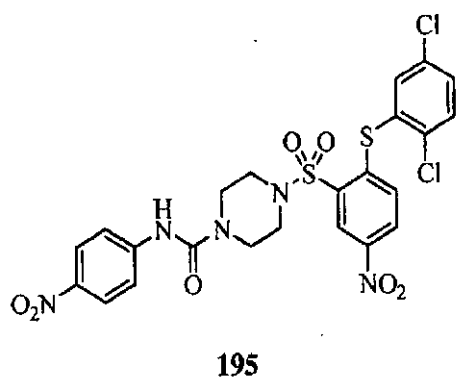
192



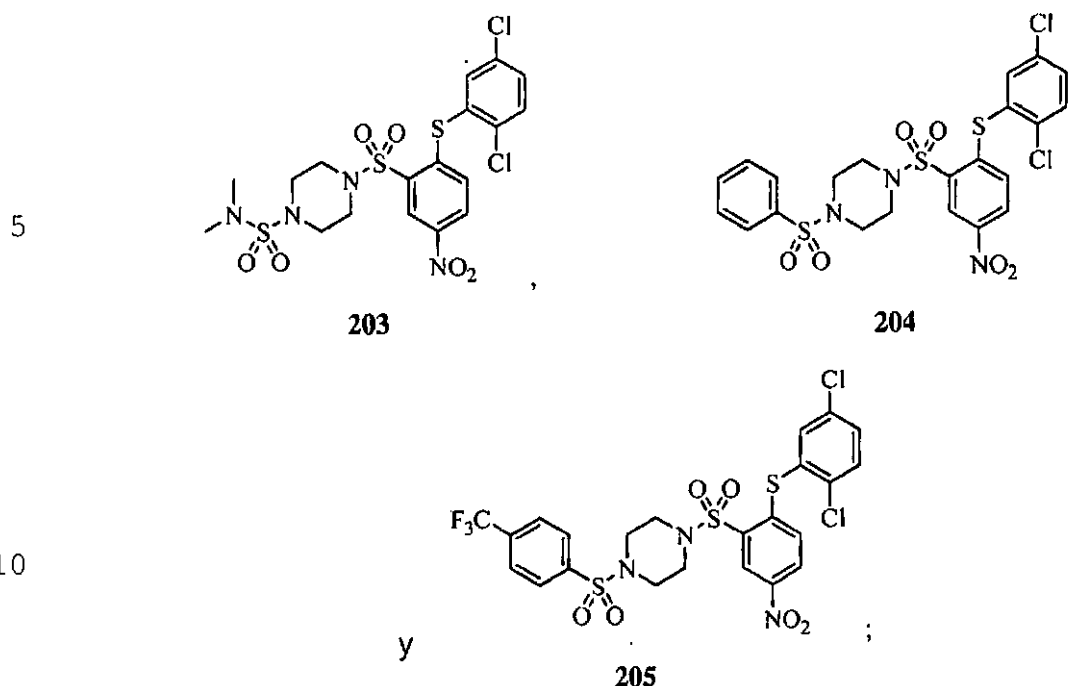
193



194



63



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

Los compuestos proporcionados en la presente tienen como objeto abarcar todos los posibles estereoisómeros, a menos que se especifique una estereoquímica particular. En caso en donde el compuesto proporcionado en la presente contenga un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como uno o una mezcla de isómeros *cis/trans* geométricos (o *Z/E*). En donde los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto puede existir como un tautómero sencillo o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene una porción aromática. Por lo tanto, un compuesto sencillo puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantioméricamente puros, tal como un enantiómero sencillo o un diastereómero sencillo, 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, alguien de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para compuestos que experimentan

epimerización *in vivo*, para la administración del compuesto en su forma (S). Técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor adecuado ópticamente puro, síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales, o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica, o derivación en aductos diastereoméricos seguidos mediante separación.

Cuando el compuesto proporcionado en la presente contiene una porción ácida o básica, puede también proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable (Véase, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002).

Ácidos adecuados para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente es una sal clorhidrato.

Bases adecuadas para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no se limitan a bases inorgánicas, tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas tal como aminas alifáticas y aromáticas, primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol y trometamina.

El compuesto proporcionado en la presente puede también proporcionarse como un profármaco, el cual es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de la Fórmula I y es fácilmente convertible en el compuesto parental *in vivo*. Los profármacos con frecuencia son útiles debido, en algunas situaciones, que pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto parental. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el compuesto parental no. El profármaco puede mejorar también la solubilidad en las composiciones farmacéuticas sobre el compuesto parental. Un profármaco puede convertirse en el fármaco parental mediante varios mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich *et al.* in "Design of Biopharmaceutical Properties a través del Prodrugs and Analogs", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al*, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287; Pauletti *et al*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizen *et al*, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Gagnault *et al*, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes en Pharmaceutical Systems", Amidon *et al*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug*

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

Métodos de Síntesis

El compuesto proporcionado en la presente puede prepararse, aislarse u obtenerse mediante cualquier método conocido por alguien de experiencia en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I puede prepararse como se muestra en el Esquema I, en donde P^1 es hidrógeno o un grupo protector amino, por ejemplo, Boc, Cbz o Fmoc; y X^1 es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, imidazol o un carboxilato.

El compuesto 1 reacciona con el compuesto 2 mediante reacción por sustitución aromática nucleofílica para formar el compuesto 3 con liberación de clorhidrato. El grupo nitro del compuesto 3 se redujo a un grupo amino con un reactivo de reducción, por ejemplo, hidrosulfito de sodio o cloruro de estaño (II), para formar analina 4, la cual se convierte subsiguientemente en cloruro de sulfonilo 5, por reacción Sandmeyer. El compuesto 5 se acopla entonces con la amina 6, en donde el grupo de protección amino P^1 es opcional en algunas modalidades. La remoción del grupo de protección P^1 conduce al compuesto 7, el cual se hace reaccionar con $R^{Y^a}X^1$ para formar un compuesto de la Fórmula I.

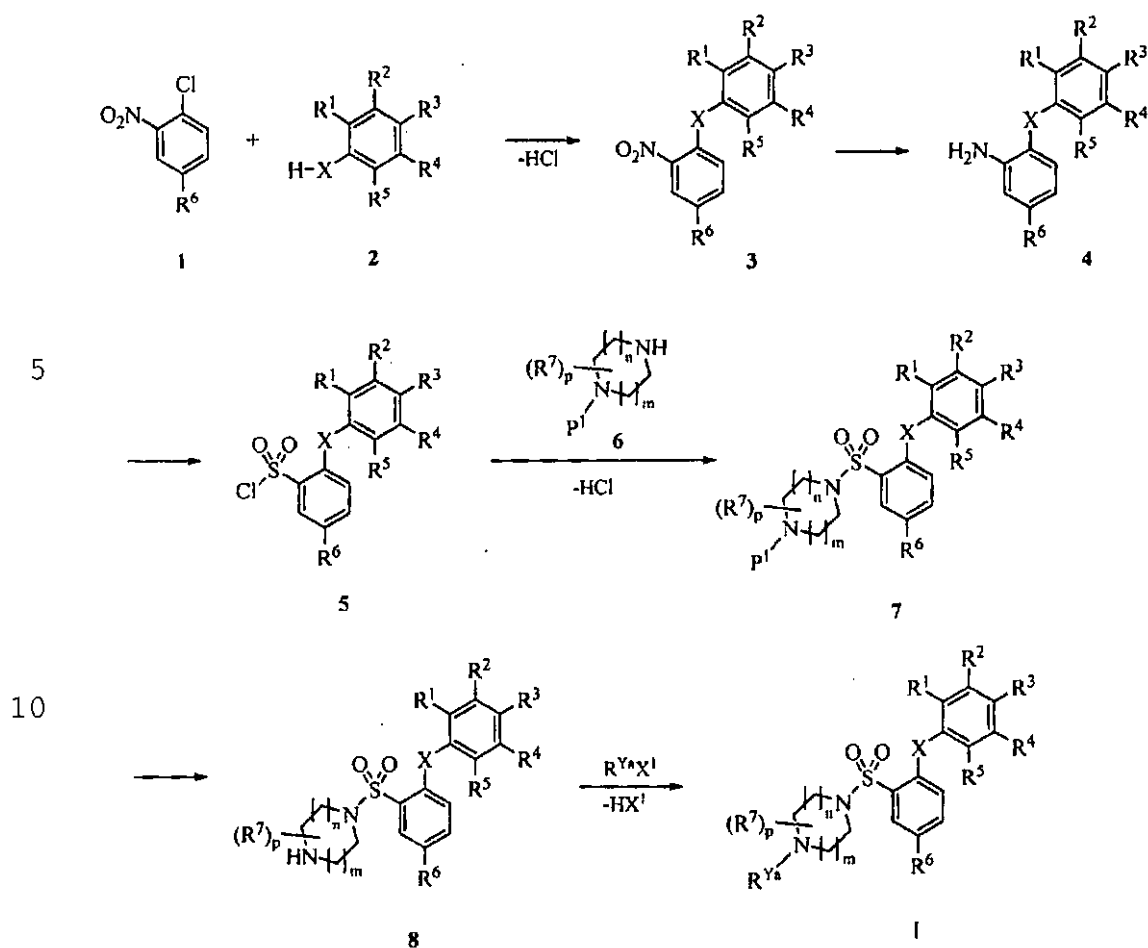
Composiciones Farmacéuticas

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, como un ingrediente activo, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de la misma; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos; en combinación con un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

El compuesto proporcionado en la presente puede administrarse solo, o en combinación con uno o varios de los otros compuestos proporcionados en la presente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, puede formularse en diversas formas de dosis para administración oral, parental y tópica. Las composiciones farmacéuticas pueden también formularse como formas de dosis de liberación modificada, incluyendo liberación retardada, continua, prolongada, lenta, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida, programada, y formas de dosis de retención gástrica. Estas formas de dosis pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica (Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd Edition, Rathbone et al, Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

Esquema 1



En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración oral, la cual comprende un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas en una forma de dosis para administración parenteral, la cual comprende un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En aún otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas en una forma de dosis para administración tópica, la cual comprende un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un

21

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 de los mismos; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden proporcionarse en una forma de dosis unitaria o forma de dosis múltiple. Una forma de dosis unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administración a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada
10 de un o unos ingredientes activos suficientes para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos. Ejemplos de una forma de dosis unitaria incluyen una ampolla, jeringa y tableta y cápsula envasada individualmente. Una forma de dosis unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas
15 envasadas en un recipiente sencillo que se administra en forma de dosis unitaria segregada. Ejemplos de forma de dosis múltiple incluyen un frasco, botella de tabletas o cápsulas, o botellas de pintas o galones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse una a la vez, o muchas veces en intervalos de tiempo. Se debe entender
20 que la dosis precisa y duración de tratamiento pueden variar con la edad, peso y condición del paciente que se trata, y pueden determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de prueba o de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, regímenes de dosis específicos deben ajustarse durante el tiempo de acuerdo con la
25 necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración Oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para
30 administración oral pueden proporcionarse en formas de dosis sólidas, semisólidas o líquidas para administración oral. Como se utiliza en la presente, la administración oral

22

también incluye administración bucal, lingual y sublingual. Formas de dosis orales adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, tabletas, que se disuelve rápido, tabletas masticables, cápsulas, píldoras, tiras, trociscos, rombos, pastillas, obleas, gránulos, goma de mascar medicada, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, vaporizaciones orales, soluciones, emulsiones, suspensiones, comprimidos, chochitos, elixires y jarabes. Además del o los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitarse a aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de tinta, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y de dispersión, conservadores, solventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a una tableta para asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, aunque no se limitan a almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, ALMIDÓN 1500); gelatina; azúcares, tal como sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tal como acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma de Panwar, goma ghatti, mucilago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tal como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL-RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook PA); y mezclas de los mismos. Rellenos adecuados incluyen, aunque no se limitan a talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado y mezclas de los mismos. La cantidad de un aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. El aglutinante o relleno puede presentarse de aproximadamente 50 a

3

aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente.

Diluyentes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar pulverizada. Ciertos diluyentes, tal como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando se presentan en suficiente cantidad, pueden impactar las propiedades de algunas tabletas comprimidas que permiten la desintegración en la boca al masticar. Tales tabletas comprimidas pueden utilizarse como tabletas masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía en el tipo de formulaciones, y es fácilmente discernible por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica.

Desintegrantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tal como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tal como goma guar y Veegum HV; pulpa cítrica; celulosas reticuladas, tal como croscarmelosa; polímeros reticulados, tal como corpovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina; tal como glicolato de almidón de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca y almidón pre-gelatinizado; arcillas; alignas; y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía del tipo de formulación y es fácilmente discernible por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.

Lubricantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tal como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete,

aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soya, estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodio; sílice o geles de sílice, tal como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Deslizantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, dióxido de sílice coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co., de Boston, MA), y talco libre de asbestos. Agentes colorantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, cualquiera de los tintes FD&C solubles en agua, certificados, aprobados, y tintes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de las mismas. Una laca de color es la combinación mediante adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, resultando en una forma insoluble del tinte. Agentes saborizantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, sabores naturales extraídos de plantas, tal como frutos, y mezclas sintéticas de compuestos los cuales producen una sensación de buen sabor, tal como menta y salicilato de metilo. Agentes edulcorantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tal como sacarina y aspartame. Agentes emulsionantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tal como monooleato de polioxietileno de sorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietileno de sorbitán 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamino. Agentes de suspensión y de dispersión adecuados incluyen, aunque no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, metilcelulosa de hidroxipropilo y polivinilpirrolidona. Conservadores adecuados incluyen, aunque no se limitan a, glicerina, metilo y propilparabano, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Agentes humectantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilen lauriléter. Solventes adecuados incluyen, aunque no se limita a glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones incluyen, aunque no se limitan a, aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, ácido cítrico y

6
75

tartárico. Fuentes adecuadas de dióxido de carbono incluyen, aunque no se limitan a, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

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

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral pueden proporcionarse como tabletas comprimidas, triturados de tabletas, rombos masticables, tabletas de disolución rápida, tabletas múltiples comprimidas, o tabletas de recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con azúcar o recubiertas con película. Las tabletas recubiertas entéricas son tabletas comprimidas

10 recubiertas con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal, aunque se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, aunque no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, shellac, shellac de amonio y acetatos-ftalatos de celulosa. Las tabletas recubiertas con azúcar son tabletas

15 comprimidas rodeadas por un recubrimiento de azúcar, el cual puede ser benéfico para cubrir sabores u olores desagradables y para proteger las tabletas de la oxidación. Las tabletas recubiertas con películas son tabletas comprimidas que están cubiertas con una capa o película delgada de material soluble en agua. Los recubrimientos con película incluyen, aunque no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio,

20 polietilenglicol 4000, y acetato-ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales como recubrimiento de azúcar. Múltiples tabletas comprimidas son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión, incluyendo tabletas estratificadas, y tabletas recubiertas por compresión o recubiertas en seco.

25 Las formas de dosis de tabletas pueden prepararse a partir del ingrediente activo en formas de polvo, cristalina o granular, 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. Agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas

30 masticables y rombos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral pueden proporcionarse como cápsulas suaves o duras, las cuales pueden hacerse de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de llenado en seco (DFC), consiste de dos secciones, una deslizándose sobre la otra, adjuntando completamente el ingrediente activo. La cápsula elástica suave (SEC) es una cubierta globular suave, tal como una cubierta de gelatina la cual se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina suave pueden contener un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservadores adecuados son aquellos como se describen en la presente, incluyendo metil y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosis líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosis líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Pueden prepararse cápsulas que contienen tales soluciones como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Las cápsulas pueden también recubrirse como se conoce por aquellos de experiencia en la técnica con el fin de modificar o sostener disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral pueden proporcionarse en formas de dosis líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en la cual un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos en otro líquido, la cual puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservador. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y conservador. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo inferior)acetal de un alquilaldehído inferior, por ejemplo, acetaldehído dietilacetal; y un solvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener también un conservador. Para forma de dosis líquida, por ejemplo, puede diluirse una solución en

A
7/

un polietilenglicol con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que se mide convenientemente para administración.

Otras formas de dosis líquidas y semisólidas útiles incluyen, aunque no se limitan, aquellas que contienen el o los ingredientes activos proporcionados en la presente, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, en donde 350, 550 y 750 se refiere al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden además comprender uno o más antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, 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.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral pueden también proporcionarse en las formas de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosis micelares pueden prepararse como se describe en la Patente Estadunidense No. 6,350,458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral pueden proporcionarse como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, que se reconstituyen en una forma de dosis líquida. Portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Agentes colorantes y saborizantes pueden utilizarse en todas las formas de dosis anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral pueden formularse como formas de dosis inmediatas o modificadas, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, de impulsos, controlada, dirigida y programada.

30

B. Administración Parenteral

28

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse parenteralmente por inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se utiliza en la presente, incluye administración intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intra-esternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral pueden formularse en cualesquiera formas de dosis que son adecuadas para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en forma líquida antes de la inyección. Tales formas de dosis pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica de ciencias farmacéuticas (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

Las composiciones farmacéuticas pretendidas para administración oral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitarse a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de complejación, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajustes de pH y gases inertes.

Vehículos acuosos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina regulada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringers, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección Ringers de dextrosa y lactada. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soya hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de

aceite de coco y aceite de semilla de palma. Vehículos miscibles en agua, adecuados incluyen, aunque no se limitan a etanol, 1,3-butandiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, y sulfóxido de dimetilo.

- 5 Agentes o conservadores antimicrobianos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil y propil-parabenos y ácido sórbico. Agentes isotónicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa.
- 10 Agentes reguladores adecuados incluyen, aunque no se limitan a fosfato y citrato. Antioxidantes adecuados son aquellos como se describen en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, aunque no se limitan a, clorhidrato de procaina. Agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio,
- 15 metilcelulosa de hidroxipropilo y polivinilpirrolidona. Agentes emulsionantes adecuados son aquellos descritos en la presente, incluyendo monolaurato de polioxietileno de sorbitán, monooleato de polioxietileno de sorbitán 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, aunque no se limitan a hidróxido de
- 20 sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes de complejación adecuados incluyen, aunque no se limitan a ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

- Cuando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se
- 25 formulan para administración de dosis múltiple, las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano, en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y practica en la técnica.

- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas para administración
- 30 parenteral se proporcionan como soluciones estériles listas para utilizarse. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles

secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, que se reconstituyen con un vehículo antes de su uso. En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para su uso. En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos, estériles que se reconstituyen con un vehículo antes de su uso. En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para su uso.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral pueden formularse como formas de dosis inmediatas o modificadas, incluyendo formas retardadas, sostenidas, por impulsos, controladas, dirigidas y programadas.

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

Las matrices internas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a metacrilato de copolímeros de polimetilo, metacrilato de polibutilo, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, acetato de etileno-vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tal como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo reticulado, parcialmente hidrolizado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorinado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y

81

propileno, tereftalato de ionómero polietileno, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

5 C. Administración Tópica

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

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden formularse en cualesquiera formas de dosis que son adecuadas para administración tópica para efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos sueltos, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, aspersores, 15 supositorios, vendas y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente puede también comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente incluyen, aunque sin 20 limitarse a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de complejación, agentes secuestrantes o 25 quelantes, mejoradores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas pueden también administrarse tópicamente mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o inyección de micro aguja o sin aguja, tal como POWDEREJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y 30 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden proporcionarse en las formas de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüento adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, incluyendo manteca, manteca impregnada con benzoina, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, petrolato blanco; vehículos emulsionables o de absorción, tal como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxiestearina y lanolina anhidrida; vehículos removibles por agua tal como ungüento hidrofílico; vehículos de ungüento soluble en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsión, ya sea emulsiones agua en aceite (W/O) o emulsiones aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* supra). Estos vehículos son emolientes, aunque requiere generalmente la adición de antioxidantes y conservadores.

La base en crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Vehículos en crema adecuados pueden ser lavables en agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante, y una fase acuosa. La fase oleosa se llama también la fase "interna", la cual está generalmente comprendida de petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación cremosa puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

Los geles son sistemas de tipo suspensión, semisólidos. Los geles de fase sencilla contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el portador líquido. Agentes gelificantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, polímeros de ácido acrílico reticulados, tal como carbómeros, carboxipolialquenos, y CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tal como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tal como goma de tragacanto y xantana; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, pueden agregarse agentes de dispersión tal como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

g3

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse rectal, uretral, vaginal o perivaginalmente en las formas de supositorios, pesarios, catéteres, parches o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, emplastes, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, reguladores de ph, geles, espumas, aspersores o enemas. Estas formas de dosis pueden fabricarse utilizando procesos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

Supositorios rectal, uretral y vaginal son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, aunque se funden o ablandan a temperatura corporal para liberar el o los ingredientes activos dentro de los orificios. Portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectal y vaginal incluyen bases o vehículos, tal como agentes de endurecimiento, los cuales producen un punto de fusión cerca de la temperatura corporal, cuando se formula con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente; y antioxidantes como se describe en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Vehículos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polietilenglicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos e hidrogeles, tal como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo y ácido poliacrílico. Pueden también utilizarse combinaciones de los diversos vehículos. Supositorios rectal y vaginal pueden prepararse mediante compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse oftálmicamente en las formas de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones que forman gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse intranasalmente o mediante inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en la forma de un aerosol o solución para suministro utilizando un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador, tal como un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir un rocío fino, o

84

nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas pueden también proporcionarse como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte, tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para
5 uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosán o ciclodextrina.

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden micronizarse a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación, tal como
15 aproximadamente 50 micrometros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Partículas de tales tamaños pueden prepararse utilizando un método de desmenuzamiento conocido por aquellos expertos en la técnica, tal como molienda a chorro en espiral, molienda a chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización en alta presión, o secado por aspersión.

20 Pueden formularse cápsulas, ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma del monohidrato. Otros
25 excipientes o portadores adecuados incluyen, aunque no se limitan a, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración inhalada/intranasal pueden además comprender un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes, tal como sacarina y sacarina de sodio.

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o liberación

85

modificada, incluyendo de liberación retardada, sostenida, por impulsos, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación Modificada

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden formularse como una forma de dosis de liberación modificada. Como se utiliza en la presente, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosis en la cual la tasa o lugar de liberación del o los ingredientes activos es diferente de aquel de una forma de dosis inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas de dosis de liberación modificada incluyen, aunque no se limitan a, formas de dosis de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, por impulsos, controlada, acelerada, y rápida, dirigida, liberada programada, y retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosis de liberación modificada pueden prepararse utilizando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse a dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada en multipartículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multiestratificados, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. El índice de liberación del o los ingredientes activos puede también modificarse variando los tamaños de partículas y el polimorfismo del o los ingredientes activos.

Ejemplos de liberación modificada incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes Estadunidenses Nos: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 25 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500.

1. Dispositivos de Liberación Controlada con Matriz

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de

liberación controlada con matriz conocido por aquellos expertos en la técnica (véase, Takada *et al.* En "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", volumen 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, los cuales son polímeros inflables, erosionables o solubles en agua, incluyendo, aunque sin limitarse a, polímeros sintéticos, y polímeros y derivados de origen natural, tal como polisacáridos y proteínas.

Materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, aunque sin limitarse a, quitina, quitosán, dextrano y pullulan; goma agar, goma arábica, goma de karaya, goma de algarrobo, goma de tragacanto, carrageninas, goma ghatti; goma guar, goma de xantana, y escleroglucano; almidones; tal como dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tal como pectina; fosfatados, tal como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; celulósicos, tal como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hiroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato-butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato-trimelitato de hdroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres del ácido graso de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímero de ácido láctico-ácido glicólico degradable; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tal como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El o los ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente mediante difusión a toda la matriz inerte una vez administrados. Materiales adecuados para su uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, aunque no

se limitan a, plásticos insolubles, tal como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polibutilo, polietileno clorinado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de acetato de etilenvinilo, copolímeros de etileno/propileno, 5 copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, cauchos de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato e vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho 10 natural, cauchos de silicona; polidimetilsiloxanos y copolímeros de silicona-carbonato, polímeros hidrofílicos, tal como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, reticulado; y compuestos grasos, tal como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada con matriz, las cinéticas de 15 liberación deseada pueden controlarse, por ejemplo, mediante un tipo de polímero empleado, la viscosidad polimérica, los tamaños de partículas del polímero y/o el o los ingredientes activos, la relación del o los ingredientes activos contra el polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de 20 dosis de liberación modificada puede prepararse mediante métodos conocidos por aquellos experimentados en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación seca o húmeda seguida por compresión, y granulación fundida seguida por compresión.

2. Dispositivos de Liberación Controlada Osmótica

25 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de liberación controlada osmótica, incluyendo, aunque sin limitarse a un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y un sistema de extrusión de núcleo (ECS). En general, tales dispositivos tienen por lo menos dos 30 componentes: (a) un núcleo el cual contiene un ingrediente activo; y (b) una membrana semipermeable con por lo menos un puerto de suministro, el cual encapsula el núcleo. La

86

membrana semipermeable controla el flujo de agua al núcleo desde un ambiente acuoso de uso de manera que causa la liberación de fármaco mediante extrusión a través del o los puertos de suministro.

Además del o los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, el cual crea una fuerza de conducción para transporte de agua a partir del ambiente de uso dentro del núcleo del dispositivo. Una clase de agente osmótico es polímeros hidrofílicos hinchables en agua, los cuales se refieren también como "osmopolímeros" e "hidrogeles". Polímeros hidrofílicos hinchables en agua, adecuados como agentes osmóticos incluyen, aunque no se limitan a polímeros de vinilo hidrofílico y acrílicos polisacáridos tal como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos tal como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrofílicos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma xantana y glicolato de almidón de sodio.

La otra clase de agentes osmóticos es osmogenes, los cuales son capaces de absorber agua para afectar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmogenes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, sales inorgánicas, tal 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, tal como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tal 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.

ca

Agentes osmóticos de diferentes índices de disolución pueden emplearse para inducir qué tan rápido se suministra inicialmente el o los ingredientes activos desde la forma de dosis. Por ejemplo, los azúcares amorfos, tal como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) pueden utilizarse para proporcionar un suministro más rápido durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo prolongado de tiempo. En este caso, el o los ingredientes activos se liberan en tal relación que reemplazan la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

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

Materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluye diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables en agua e insolubles en agua en pHs fisiológicamente relevantes, o son susceptibles para quedarse insolubles en agua mediante alteración química, tal como reticulación. Ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento, incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato-butirato de celulosa (CAB), carbamato de etilo de CA, CAP, carbamato de metilo de CA, succinato de CA, acetato-trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo de CA, cloroacetato de CA, oxalato de etilo de CA, sulfonato de metilo de CA, sulfonato de butilo de CA, sulfonato de p-tolueno de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, etileno hidroxilato-acetato de vinilo, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) y ésteres y ácidos poli(metacrílicos) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosán, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, polivinilhaluros, polivinilésteres y éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable puede también ser una membrana microporosa hidrofóbica en donde los poros se llenan sustancialmente con un gas y no se hidratan por el medio acuoso aunque son permeables al vapor de agua, como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,798,119. Tal membrana hidrofóbica aunque permeable al vapor de agua se componen típicamente de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, polivinil haluros, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

El o los puertos de suministro en la membrana semipermeable pueden formarse después del recubrimiento mediante perforación mecánica o con láser. El o los puertos de suministro pueden también formarse in situ mediante erosión de un cierre del material soluble en agua o mediante ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, los puertos de suministro pueden formarse durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,612,059 y 5,698,220.

La cantidad total del o los ingredientes activos liberados y el índice de liberación pueden modularse sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

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

Las formas de dosis de liberación controlada osmótica pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por aquellos expertos en el arte (Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus y Baker, *J. Controlled Liberation* **1995**, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se formulan como una forma de dosis de liberación controlada ATM, la cual comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el

91

o los ingredientes activos y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Véase la Patente Estadounidense No. 5,612,059 y la WO 2002/17918. Las formas de dosis de liberación controlada ATM pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo

5 compresión directa, granulación seca, granulación húmeda y un método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se formulan como una forma de dosis de liberación controlada ESC, la cual comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el o los

10 ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o potadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de Liberación Controlada de Partículas Múltiples

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de

15 dosis de liberación modificada pueden fabricarse como un dispositivo de liberación controlada de partículas múltiples, el cual comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o comprimidos, variando de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 μm a aproximadamente 2.5 mm, o de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales partículas múltiples pueden hacerse mediante

20 el proceso conocido por aquellos expertos en la técnica, incluyendo granulación húmeda y seca, extrusión/esferonización, compactación de rodillos, congelación por fusión y núcleos sembrados de recubrimiento por aspersión. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker, 1989.

25 Otros excipientes o portadores como se describe en la presente pueden combinarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y formación de partículas múltiples. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo de partículas múltiples o pueden recubrirse mediante diversos materiales que forman películas, tal como polímeros entéricos, polímeros hinchables en

30 agua y solubles en agua. Las partículas múltiples pueden además procesarse como una cápsula o una tableta.

4. Suministro Dirigido

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden también formularse para ser dirigidos a un tejido particular, receptor u otra área del sujeto que se trata, incluyendo sistemas de suministro con base en liposoma, eritrocito resellado y anticuerpos. Ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes 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.

10 *Métodos de Uso*

En una modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento asociada con CCR3 en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano.

En otras modalidades, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento sensible a la modulación de la actividad de CCR3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano.

En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento mediada por un receptor de CCR3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos, o una sal solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano.

En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con eosinófilos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad
10 terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad,
15 el sujeto es un ser humano.

En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con basófilos en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto, una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad el sujeto es un ser humano.

25 En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con células en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una
30 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 aceptables. En una modalidad, el sujeto es un ser humano.

En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que
5 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una modalidad, el
10 sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano.

Los trastornos, enfermedades o padecimientos tratables con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, aunque no
15 se limitan a (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo anafilaxis sistémica y trastornos por hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias por fármacos, alergias por picaduras por insectos, alergias por alimentos (incluyendo enfermedad celiaca y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileitis y enteritis; (3) vasculitis y
20 síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, incluyendo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria, patologías cutáneas virales, incluyendo aquellas derivadas de virus de papiloma humano, infección por VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicos y parasitarios, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo asma alérgico, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
25 (6) enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis (incluyendo reumatoide y soriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis; (7) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad injerto contra huésped), por ejemplo, rechazo de injerto de piel,

30

rechazo de trasplante de órgano sólido rechazo de trasplante de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares, incluyendo falla cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto al miocardio, cardiomiopatía, falla cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, restenosis y estenosis vascular; (1) trastornos cerebrovasculares, incluyendo lesión cerebral traumática, apoplejía, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cérvix, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo, y sarcoidosis, (13) 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 del 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 padecimiento se selecciona del grupo que consiste de asma, asma alérgico, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias por alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus eritematosos sistémico, psoriasis, acné esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión 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 de la psoriasis y osteoartritis.

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

Dependiendo del trastorno, enfermedad o padecimiento que se trata, y la condición del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas provistos en la

presente pueden administrarse mediante rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión cisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y pueden formularse, solas o juntas, en unidad de
5 dosis adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada ruta de administración. Se proporciona también la administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una formulación depot, en la cual el ingrediente activo se libera durante un periodo de tiempo predefinido.

10 En el tratamiento, la prevención o mejora de uno o más síntomas de asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus sistémico eritematoso, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer u otros padecimientos, trastornos o enfermedades asociadas con un receptor de CCR3, un nivel de dosis apropiada
15 generalmente varía de aproximadamente 0.001 a 100 mg por kg de peso corporal del sujeto por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 75 mg/kg por día, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día, el cual puede ser aproximadamente en dosis
20 sencillas o múltiples. Dentro de este rango, la dosis puede variar de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 0.05, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5.0, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el
25 nivel de dosis varía de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 75 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg por día. En
30 ciertas modalidades, el nivel de dosis varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día.

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

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosis para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad 15 de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, índice de excreción combinación de fármaco, la severidad del padecimiento particular, y el huésped sometido a terapia.

Se proporcionan también métodos para modular la actividad de CCR3, que 20 comprende poner en contacto un receptor de CCR3 con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una modalidad, el receptor CCR3 se 25 expresa mediante una célula.

Los compuestos provistos en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, incluyendo un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los 30 mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden también combinarse o utilizarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos,

enfermedades o padecimientos para los cuales son útiles los compuestos provistos en la presente, incluyendo asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, enfermedades infecciosas y aquellas patologías observadas anteriormente.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente pueden combinarse con uno o más fármacos esteroidales conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse al grupo incluyendo, aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fluorocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antibacterianos conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse al grupo que incluye amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorina, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacina, ertepenem, etambutol, flucoxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazid, kanamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacino, loracarbef, mafenida, moxifloxacino, meropenem, metronidazol, mezlociclina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoina, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontocil, pirazinamida, quinupristina, rifampin, roxitromicina, espectinomina, estreptomina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprima, troleandomicina, trovafloxacino y vancomicina.

En ciertas modalidades, los compuestos provistos en la presente, pueden combinarse con uno o más agentes antifúngicos conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse al grupo que incluye amorolfina, anfotericina B, anidulafungin, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol,

fenticonazol, filipin, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más anticoagulantes conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al grupo que incluye acenocoumarol, argatroban, bivalirudin, lepirudin, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarin, y ximelagatran.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más trombolíticos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan al grupo que incluye anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activasa), estreptocinasa, tenecteplasa, y urocinasa.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más no agentes anti-inflamatorios esteroidales conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, aceclofenaco, acemetacina, amoxiprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofen, celecoxib, salicilato magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, cetorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, metilo salicilato, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilobutazona, piroxicam, salicil salicilato, sulindac, sulfinpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, y tolmetina.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antiplaquetarios conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, y tirofibina.

Los compuestos proporcionados en la presente también pueden administrarse en combinación con otras clases de compuestos, que incluyen, pero no se limitan a, (1) agentes alfa-adrenérgicos; (2) agentes antiarrítmicos; (3) agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores ACAT; (4) antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; (5) agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos, por ejemplo, agentes de alquilación, tales como mostazas de

nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosureas, etileniminas, y triazenos; (6) anticoagulantes, tales como acenocoumarol, argatroban, bivalirudin, lepirudin, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarin, y ximelagatran; (7) agentes anti-diabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, y glipizida), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), y agonistas PPAR-gamma; (8) agentes antifúngicos, tales como amorolfina, amfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipin, fluconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, y voriconazol; (9) antiinflamatorios, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tales como aceclofenaco, acemetacina, amoxiprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, cetorolac, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, metilo salicilato, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilobutazona, piroxicam, salicil salicilato, sulindac, sulfipirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, y tolmetina; (10) antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; (11) agentes de anti-plaquetas, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), cilostazol, dipiridamol, y aspirina; (12) antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), y micofenolato mofetilo; (13) anticuerpos anti-TNF o receptor TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; (14) inhibidores α P2; (15) agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; (16) secuestrantes de ácido de bilis, tales como questran; (17) bloqueadores de canal de calcio, tales como amlodipin besilato; (18) agentes quimioterapéuticos; (19) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib y Rofecoxib; (20) ciclosporinas; (21) fármacos citotóxicos, tales como azatioprine y ciclofosfamida; (22) diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida,

flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ethacrynic acid, ticrynafén, clorthalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; (23) inhibidores de enzima que convierte endotelina (ECE), tales como fosforamidona; (24) enzimas, tales como L-
 5 asparaginasa; (25) Inhibidores de Factor Vila e Inhibidores de Factor Xa; (26) inhibidores de farnesil-proteína transferasa; (27) fibratos; (28) inhibidores de factor de crecimiento, tales como moduladores de actividad PDGF; (29) secretagogos de hormona de crecimiento; (30) inhibidores de reductasa HMG CoA, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina,
 10 nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina, o visastatina); inhibidores endopeptidasa neutrales (NEP); (31) agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/anti-andrógenos, progestinas, antagonistas de hormona de liberación de hormona de luteinizar, y acetato de octreótido; (32)
 15 inmunosupresores; (33) antagonistas del receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; (34) agentes de microtúbulo-disruptor, tales como ecteinascidinas; (35) agentes de microtúbulo-estabilización, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilones A-F; (36) Inhibidores MTP; (37) niacina; (38) inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores PDE III (por ejemplo, cilostazol) y inhibidores PDE
 20 V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, y vardenafil); (39) productos derivados de vegetales, tales como vinca alcaloides, epipodofilotoxinas, y taxanos; (40) antagonistas del factor que activa las plaquetas (PAF); (41) complejos de coordinación de platino, tales como cisplatina, satraplatina, y carboplatina; (42) abridores de canal de potasio; (43) inhibidores de prenil-proteína transferasa; (44) inhibidores de proteína tirosin cinasa; (45)
 25 inhibidores de renina; (46) inhibidores de sintetasa de esqualeno inhibidores de sintetasa; (47) esteroides, tales como aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticoesterona, fludrocortisona, hidrocortisona (Cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona; (48) inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; (49) inhibidores de trombina, tales como hirudina; (50) agentes
 30 trombolíticos, tales como anistreplasa, reteplasa, tenecteplasa, tejido plasminogen activado (tPA), recombinante tPA, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, y complejo de

activador plasminogen estreptocinasa anisolado (APSAC); (51) antagonistas del receptor tromboxano, tales como ifetroban; (52) inhibidores topoisomerasa; (53) inhibidores vasopeptidasa (inhibidores dual NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; y (54) otros agentes diversos, tales como, hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, y compuestos de oro.

Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse, por medio de una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, simultánea o secuencialmente con los compuestos proporcionados en la presente, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, que incluye un enantiómero sencillo, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco de los mismos. Cuando un compuesto proporcionado en la presente se utiliza en forma contemporánea con uno o más de otros fármacos, una composición farmacéutica que contiene otros fármacos en adición con el compuesto proporcionado en la presente pueden utilizarse, pero no requerirse. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingrediente activos o agente terapéuticos, en adición con un compuesto proporcionado en la presente.

La proporción en peso de un compuesto proporcionado en la presente en el segundo ingrediente activo puede variarse, y dependerá de la dosis efectiva ingrediente. Generalmente, una dosis efectiva de cada uno se utilizará. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en la presente se combina con un NSAID, la proporción en peso del compuesto en el NSAID puede variar de alrededor de 1,000:1 a alrededor de 1:1,000, o alrededor de 200:1 a alrededor de 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en la presente y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del margen antes mencionado, aunque en cada caso, se utilizará una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

Los compuestos proporcionados en la presente también pueden proporcionarse como un artículo de fabricación utilizando los materiales de empaque bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, U.S. Pat. Nos. 5,323,907; 5,052,558; y 5,033,252. Ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, embases de plástico sellado, botes, tubos, inhaladores,

bombas, bolsas, frascos, contenedores, syanilloes, y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y modo pretendido de administración y tratamiento.

Proporcionados en la presente también existen equipos los cuales, cuando se utilizan por el practicante médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingrediente activos en un sujeto. En ciertas modalidades, el equipo proporcionado en la presente incluye un contenedor y una forma de dosis de un compuesto proporcionado en la presente, que incluye un enantiómero sencillo o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco de los mismos.

En ciertas modalidades, el equipo incluye un contenedor que comprenden una forma del compuesto proporcionado en la presente, que incluye un enantiómero sencillo o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en un contenedor que comprende uno o más de otro u otros agente terapéutico descritos en la presente.

Los equipos proporcionados en la presente además pueden incluir dispositivos que se utilizan para administrar el ingrediente activo. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, syanilloes, bolsas de goteo de inyectores sin aguja, parches e inhaladores. Los equipos proporcionados en la presente también pueden incluir condones para la administración de los ingredientes activos.

Los equipos proporcionados en la presente además pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingrediente activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el equipo puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el cual ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre partícula que es adecuado para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, Agua para Inyección USP, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscible en agua, que incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilen

glicol, y polipropilen glicol; y vehículos no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, etiloleato, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

La descripción además se entenderá por los siguientes Ejemplos no
5 limitantes.

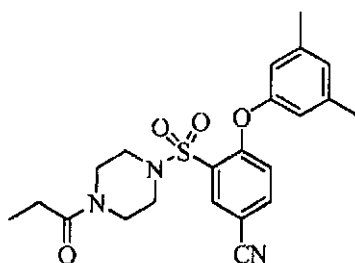
EJEMPLOS

Como se utiliza en la presente, los símbolos y normas utilizados en estos procesos, esquemas y Ejemplos, con respecto si una abreviación particular se define
10 específicamente, son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, las siguientes abreviaciones pueden utilizarse en los Ejemplos y en toda la especiación: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μ L (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); Hz (Hertz); MHz
15 (megahertz); mmol (milimoles); hr o hrs (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masa); ESI (ionización de electroaspersión); TLC (cromatografía de capa delgada); HPLC (cromatografía líquida de alta presión); THF (tetrahidrofurano); CDCl_3 (cloroformo deuterizado); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO- d_6 (dimetilsulfóxido deuterizado); EtOAc (acetato de etilo); y MeOH (metanol).

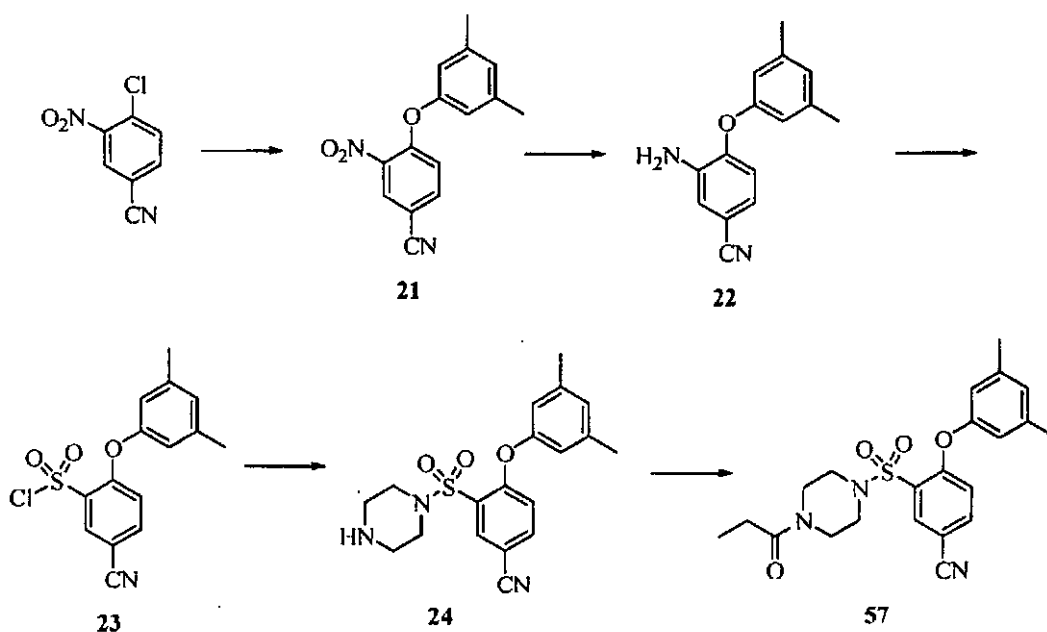
20 Para todos los siguientes Ejemplos, la obra de referencia básica y los métodos de purificación conocidos y por aquellos expertos en la técnica pueden utilizarse. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}\text{C}$ (grados Centígrados). Todas las reacciones se conducen a temperatura ambiente a menos que se observe de otra forma. Las metodologías sintéticas ilustradas en la presente se pretenden
25 para ejemplificar la química aplicable a través del uso de Ejemplos específicos y no son indicativos del alcance de la descripción.

Ejemplo 1

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

**57**

El Compuesto **57** se sintetizó como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-nitrobenzonitrilo **21**. Se agregó a una solución de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (12.00 g, 65.75 mmol) en THF, carbonato de potasio (45.58 g, 328.70 mmol) y 3,5-dimetilfenol (9.658 g, 78.88 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 17 horas, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, 25% EtOAc en hexanos). La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, y se filtró el carbonato de potasio y se lavó con cantidades copiosas de EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con una solución de bicarbonato de sodio saturada, agua, y solución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se

concentró in vacuo para dar el producto sin purificar un sólido amarillo. El sólido se trituro con hexanos y se filtró para producir el compuesto 21 como un polvo amarillo blanquizco. (15.022 g, 85.2% de rendimiento, 100 % HPLC de pureza). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).

3-Amino-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo **22**. A una solución del compuesto 22 (15.00 g, 55.91 mmol) en THF (250 mL) se agregó a solución de hidrosulfito de sodio (58.41 g, 335.5 mmol) en agua (75 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C. Después de 24 horas, el material de partida se consumió cuando se monitoreó con TLC (10% EtOAc en hexanos) y la mezcla de reacción se eliminó a partir de calor. La mezcla de reacción se concentró in vacuo hasta que el producto se precipitó en el resto del agua. El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó con agua. El producto se secó durante la noche al vacío a 40°C para dar el compuesto 22. (12.681g, 95.2% de rendimiento, 99.9% HPLC de pureza). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).

Cloruro de 5-ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)benzen-1-sulfonilo **23**. Al compuesto 22 (12.00 g, 50.36 mmol) se agregó a H_2O (50.0 mL) y HCl concentrado (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se agitó en un baño con hielo. Nitrito de sodio (10.434 g, 151.1 mmol) en H_2O (50 mL) se agregó a la reacción mezcla a gotas a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar en el baño con hielo durante una hora. En un frasco separado, el dióxido de azufre se burbujeó a través del ácido acético (430 mL) durante 45 min. Dihidrato de cloruro cúprico (4.305 g, 25.2 mmol) se agregó entonces a esta solución saturada de dióxido de azufre, y se agitó durante unos 30 minutos adicionales. Esta solución de dióxido de azufre saturada entonces se agitó en un baño con hielo durante unos cinco minutos adicionales. La mezcla de reacción que contiene el compuesto 22 se agregó entonces a gotas a la solución de cloruro cúprico. Después se completó la adición, la solución se agitó durante una hora adicional y entonces se vertió lentamente en una lechada de agua con hielo y se agitó durante una hora. El precipitado resultante entonces se filtró y se enjuagó el sólido amarillo con agua para dar el compuesto 23 (13.944 g, 86.1% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06 (d,

$J = 2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 2.26 (s, 6H).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **24**. A una solución de piperazina (16.144 g, 186.4 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL) se agitó en un baño de salmuera con hielo, se agregó a gotas de una solución del compuesto 23 (3.009 g, 9.35 mmol) en CH_2Cl_2 (270 mL) sobre el curso de dos días. La reacción entonces se agitó durante 74 horas, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, 5% MeOH en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica entonces se lavó con solución de cloruro de sodio saturada y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La capa orgánica entonces se concentró in vacuo, se redisolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 , y se sometió a cromatografía sobre sílice de fase normal (MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinaron y se concentraron in vacuo para dar un aceite amarillo ligero. El aceite entonces se trituró con CH_2Cl_2 /diisopropiléter y vacío filtrado para producir el compuesto 24 como un polvo blanco (2.032 g, 58.5% de rendimiento, 95.5% HPLC de pureza). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.27 (s, 6H).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-propionilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **57**. A una solución del compuesto 24 (0.102 g, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregó cloruro de propionilo (0.035 g, 0.38 mmol) y trietilamina (0.039 g, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, 1% MeOH en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se redisolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 , y se sometió a cromatografía sobre sílice de fase normal (MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinaron y se concentraron in vacuo para dar un polvo blanco, el cual entonces se trituró con CH_2Cl_2 /diisopropil éter y vacío filtrado para dar el producto deseado como un polvo. El polvo se redisolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía durante un segunda vez sobre la fase de sílice normal (MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinaron y se concentraron in vacuo para dar un polvo blanco. El polvo se trituró con diisopropil éter y el vacío se filtró para dar el

compuesto 57 (0.061g, 52.1% de rendimiento, 96.6% HPLC de pureza). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7$ Hz, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 428$ (MH^+).

5 Los siguientes compuestos se hicieron de acuerdo con los procedimientos como se describen en este Ejemplo.

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **54**. HPLC de pureza: 96.6%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.23 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 544$ (MH^+).

3-(4-Benzoilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetil-fenoxi)benzonitrilo **55**. HPLC de pureza: 95.5%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.23 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 478$ (MH^+).

3-(4-(2,2-Dimetilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo **59**. HPLC de pureza: 92.2%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 470$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-pivaloilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **63**. HPLC de pureza: 98.8%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+).

3-(4-(Ciclobutancarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo **64**. HPLC de pureza: 97.4%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 454$ (MH^+).

3-(4-(Ciclohexancarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo **65**. HPLC de pureza: 97.9%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.27 (d,

$J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.24 (m, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 482$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

- 5 **66.** HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.19 (d, $J = 1$ Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+).

3-(4-(3,3-Dimetilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-

- 10 dimetilfenoxi)benzonitrilo **67.** HPLC de pureza: 98.5%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

3-(4-(Ciclopentancarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-

- 15 dimetilfenoxi)benzonitrilo **68.** HPLC de pureza: 95.3%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.78 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 468$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazin-1-

- 20 ilsulfonil)benzonitrilo **69.** HPLC de pureza: 99.1%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.29 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 589$ (MH^+).

3-(4-Benzoilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)benzonitrilo **70.** HPLC

- 25 de pureza: 96.8%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.36 (m, 4H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 517$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-

- 30 ilsulfonil)benzonitrilo **71.** HPLC de pureza: 99.3%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 1.03 (s, 9H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 511$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

72. HPLC de pureza: 99.1%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.19 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 497$ (MH^+).

3-(4-(Ciclobutancarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-

diclorofenoxi)benzonitrilo 73. HPLC de pureza: 96.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.86 (m, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 495$ (MH^+).

3-(4-(Ciclopentancarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-

diclorofenoxi)benzonitrilo 74. HPLC de pureza: 97.5%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 509$ (MH^+).

3-(4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)benzonitrilo

78. HPLC de pureza: 94.4%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.35 (m, 4H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 551$ (MH^+).

3-(4-(3-clorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)benzonitrilo

81. HPLC de pureza: 92.5%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.38 (m, 4H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 551$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(4-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

82. HPLC de pureza: 91.7%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 531$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(2-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

83. HPLC de pureza: 90.1%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9$

Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 531$ (MH^+).

3-(4-(2-clorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxi)benzonitrilo

84. HPLC de pureza: 98.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.33 (m, 5H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 551$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(2-fluorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

85. HPLC de pureza: 98.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.33 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 535$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

86. HPLC de pureza: 98%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.36 (m, 4H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 535$ (MH^+).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

87. HPLC de pureza: 98%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.35 (m, 4H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 535$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenilomio)-3-(4-(4-(trifluorometil)benzoil)piperazin-1-

ilsulfonil)benzonitrilo 88. HPLC de pureza: 98.9%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 560$ (MH^+).

3-(4-Benzoilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-dimetilfeniltio)benzonitrilo 89. HPLC

de pureza: 98.7%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.14 (s, 3H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 492$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(4-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

90. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.17 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 2.37 (d, $J = 8$ Hz, 9H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 506$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenilomio)-3-(4-(3-metilbenzoil)piperazin-1-

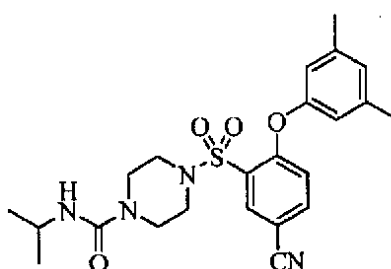
5 ilsulfonyl)benzonitrilo **91**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.15 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 9H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 506$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(2-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo

10 **92**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 506$ (MH^+).

Ejemplo 2

15 Preparación de 4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonyl)-N-isopropilpiperazina-1-carboxamida



58

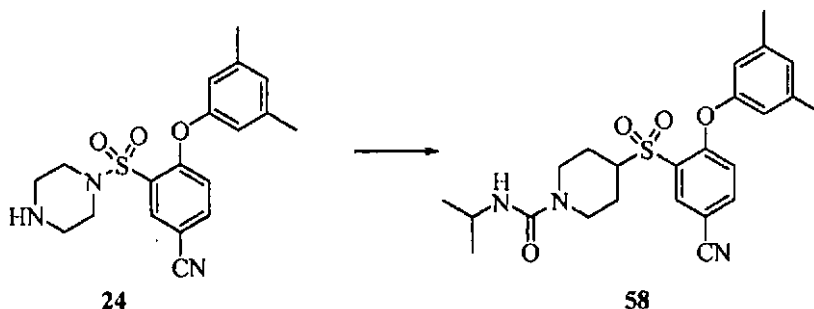
El Compuesto 58 se sintetizó como se muestra en el Esquema 3.

4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonyl)-N-isopropilpiperazina-1-

25 carboxamida **58**. A una solución del compuesto 24 (0.100 g, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agregó isopropilo isocianato (0.032 g, 0.38 mmol) y trietilamina (0.039 g, 0.38 mmol). La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, 1% MeOH en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción entonces se concentró in vacuo, se redisolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 , y se
30 sometió a cromatografía sobre sílice de fase normal (MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinaron y se concentraron in vacuo para dar un

polvo blanco, el cual entonces se trituró con CH_2Cl_2 hexanos y al vacío filtrado para dar polvo. El polvo se redisolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía durante un segunda vez sobre la fase de sílice normal ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinaron y se concentraron in vacuo para dar un polvo blanco, el cual entonces se trituró con hexanos y vacío filtrado para producir el compuesto 58 como un polvo blanco (0.014g, 11.3 % de rendimiento, 99.1% HPLC de pureza). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H) 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, $J = 9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.44 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.14 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 457$ (MH^+).

Esquema 3



Los siguientes compuestos se hicieron de acuerdo con los procedimientos como se describen en este Ejemplo.

4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)-N-(3-fluorofenilo)piperazina-1-carboxamida **61**. HPLC de pureza: 99.2%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.97 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.33 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 509$ (MH^+).

4-(5-Ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)-N-(4-etilfenilo)piperazina-1-carboxamida **62**. HPLC de pureza: 98.7%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 2.59 (q, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 8$ Hz, 3H); MS (ESI, EI^+): $w/z = 519$ (MH^+).

4-(5-Ciano-2-(3,5-diclorofenoxi)fenilsulfonil)-N-(3-fluorofenilo)piperazina-1-carboxamida **75**. HPLC de pureza: 97%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.31 (d, $J = 2$ Hz,

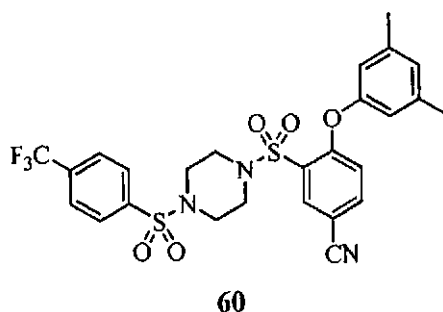
1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.40 (m, 4H); MS (ESI, El^+): $m/z = 550$ (MH^+).

4-(5-Ciano-2-(3,5-diclorofenoxi)fenilsulfonil)-N-isopropilpiperazina-1-carboxamida **80**. HPLC de pureza: 99.4%; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, El^+): $m/z = 498$ (MH^+).

Etil 4-(5-ciano-2-(3,5-diclorofeniltio)fenil sulfonil)piperazina-1-carboxilato **94**. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 3H); MS (ESI, El^+): $m/z = 525$ (MH^+).

Ejemplo 3

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

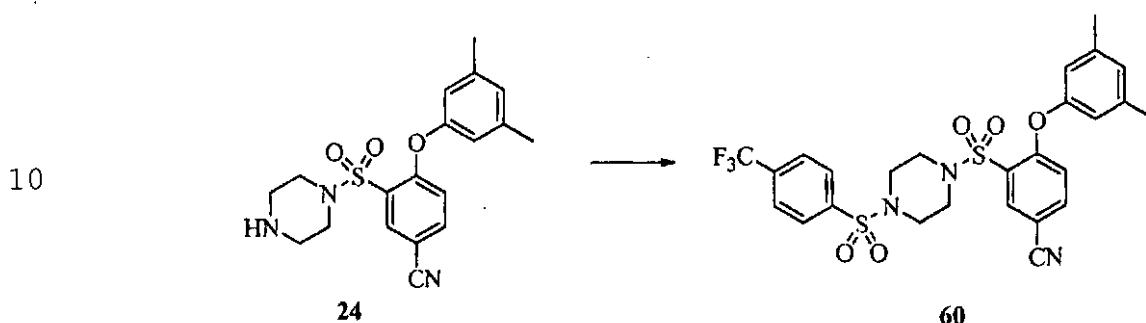


El Compuesto **60** se sintetizó como se muestra en el Esquema 4.

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **60**. A una solución del compuesto **24** (0.099 g, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agregó cloruro de 4-(trifluorometil)bencensulfonilo (0.093 g, 0.38 mmol) y trietilamina (0.039 g, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, después de lo cual el material de partida se consumió (TLC, 1% MeOH en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción entonces se concentró in vacuo, se redisolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 , y se sometió a cromatografía sobre sílice de fase normal (MeOH/ CH_2Cl_2). Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinaron y se concentraron in

vacuo para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con diisopropil éter/hexanos y vació filtrado para producir el compuesto 60 como un polvo blanco. (0.065g, 42.2% de rendimiento, 95.7% HPLC de pureza). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.23 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.67 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.35 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 580$ (MH^+).

Esquema 4



Los siguientes compuestos se hicieron de acuerdo con los procedimientos como se describen en este Ejemplo.

3-(4-((7,7-Dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo **51**. HPLC de pureza: 99.3%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.43 (m, 5H), 3.32 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 2.41 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.12 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 19$ Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 586$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo **52**. HPLC de pureza: 97.2%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.36 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 3.19 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 450$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(tosilpiperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo **53**. HPLC de pureza: 98.2%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.77 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 526$ (MH^+).

4-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-(4-(isobutilsulfonyl)piperazin-1-ilsulfonyl)benzonitrilo

56. HPLC de pureza: 97.9%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.28 (m, 1H), 1.11 (s, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 492$ (MH^+).

5 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **76**.
HPLC de pureza: 88.5%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.82 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 491$ (MH^+).

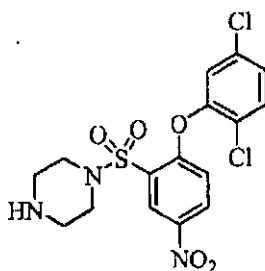
10 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(tosilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **77**. HPLC de
pureza: 91.7%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 567$ (MH^+).

15 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(3-metilbenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo
79. HPLC de pureza: 90.2%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 531$ (MH^+).

20 4-(3,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo
93. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (s, 3H), 6.98 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.36 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 525$ (MH^+).

Ejemplo 4

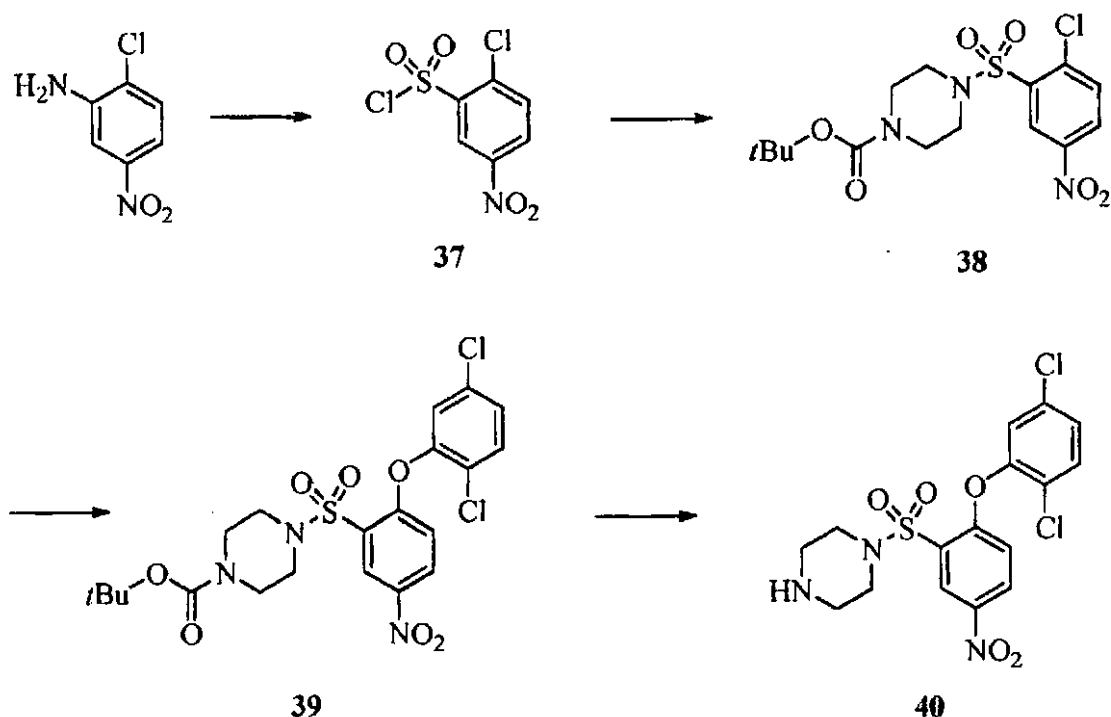
25 Preparación de 1-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitro-fenilsulfonil)piperazina



112

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

Esquema 5



5 Cloruro de 2-cloro-5-nitrobenceno-1-sulfonilo **37**. Se agregó a una solución enfriada con baño con hielo de HCl concentrada (100 mL) 2-cloro-5-nitroanilina (10 g) en forma de porción. Cuando se logró la disolución completa, se agregó a gotas una solución acuosa de nitrito de sodio (6.0 g en agua al 50 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hr. La solución de ión de diazonio anterior entonces se agregó

10 cuidadosamente a una mezcla de dihidrato enfriada con un baño con hielo de cloruro cúprico (5 g) en ácido acético (500 mL) pre-saturada con gas de dióxido de azufre. Después de agitar la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 1 hr, se agregó cuidadosamente en forma de porción a una lechada de agua con hielo con agitación vigorosa. Los sólidos separados se colectaron por succión. Se enjuagaron con agua y se

15 secaron bajo vacío para proveer el producto deseado **37** como un polvo color crema (8.2 g, 55%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 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).

Tert-butil 4-(2-cloro-5-nitrofenilsulfonil)pipe-razin-1-carboxilato **38**. Una solución del compuesto **37** (0.600 g, 2.34 mmol) en DCM (20.00 mL) se agregó *tert*-butil

20 1-piperazinacarboxilato (0.566 g, 3.04 mmol) y TEA (0.422 mL, 3.04 mmol). La mezcla se

118

monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos, $R_f=0.53$). La mezcla de reacción se completó después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, como se indica por la ausencia del material de partida (TLC). Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron in vacuo para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con DCM y hexanos, y entonces se filtró para dar el compuesto **38** como un sólido amarillo (0.789 g, 100% HPLC de pureza, 83% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.60 (d, $J=3$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

10 *Tert*-butil 4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina-1-carboxilato **39**. Una solución de 2,5-diclorofenol (0.414 g, 2.54 mmol) en THF (20.00 mL) se agitó en un baño con hielo, se agregó lentamente NaH (0.101 g, 2.54 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 5 min. El Compuesto **38** (0.790 g, 1.95 mmol) se agregó entonces y la mezcla de reacción resultante se calentó a 75°C durante la noche.

15 La reacción se monitoreó por HPLC. Sin embargo, la reacción no se completó después de 16 horas (HPLC), de ese modo se evaporó THF y se agregaron 18-coronas-6 (1.057 g, 4.00 mmol), DMF (15 mL), y K_2CO_3 (0.553 g, 4.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C por otras 16 horas, en cuyo momento HPLC indicó que la reacción se completó por la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a

20 temperatura ambiente, y se agregó agua (0.250 mL). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con IN NaOH, agua, y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron in vacuo. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía utilizando un gradiente de 5 a 30% EtOAc en hexanos. Las fracciones puras se

25 combinaron y se se evaporaron in vacuo. El sólido resultante se trituró con DCM y hexanos, y luego se filtraron para producir el compuesto **39** como un polvo blanco/amarillo (0.120 g, 100% HPLC de pureza, 10.0% de rendimiento), ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.59 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J_1=2$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1=2$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.25

30 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina **40**. A una solución

119

del compuesto **39** (0.100 g, 0.19 mmol) en DCM (6.00 mL) se agregó 1N HCl en 1,4-dioxano (0.570 mL). La reacción se monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos, $R_f=0.0$). La reacción se completó después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, como se indica por la ausencia del material de partida). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se redisolvió en MeOH (2.00 mL). Se agregó entonces Et₂O (4.00 mL) y la mezcla se agitó hasta que el precipitado se formó (10 min). El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto **40** como un sólido blanco (0.080 g, 100% HPLC de pureza, 83% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 2H), 8.61 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.16 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se hicieron de acuerdo con los procedimientos como se describen en este Ejemplo, y seguidos por la modificación como se describe en la presente, por ejemplo, en los Ejemplos 1 a 3.

1-(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)etanona **151**. HPLC de pureza: 99.5%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.99 (s, 3H); punto de fusión: 190 - 193 °C.

1-(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona **152**. HPLC de pureza: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 180 - 183 °C.

(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona **153**. HPLC de pureza: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 6H); punto de fusión: 190 - 193 °C.

4-Cloro-1-(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ona **160**. HPLC de pureza: 98.5%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd,

120

$J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.91 (m, 2H); punto de fusión: 179 - 182°C.

Ciclobutil(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanona

161. HPLC de pureza: 99.6%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 5H), 2.12 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 1H); punto de fusión: 189 - 192 °C.

Ciclohexil(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenil-sulfonil)piperazin-1-

il)metanona 162. HPLC de pureza: 99.3%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.13 (m, 1H); punto de fusión: 207 - 210 °C.

(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfo-nil)piperazin-1-il)(fenil)metanona

163. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.38 (m, 6H).

(4-clorofenilo)(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-

il)metanona 164. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.37 (m, 6H); punto de fusión: 172 - 175°C.

(4-Memoxifenilo)(4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-

il)metanona 165. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.37 (m, 4H); punto de fusión: 185 - 188°C.

(4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(furan-2-

il)metanona 166. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.52 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H),

121

7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.40 (m, 4H); punto de fusión: 199 - 202 °C.

I-(4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-1-il)etanona **167**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); punto de fusión: 151 - 153 °C.

(4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona **168**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); punto de fusión: 200 - 203°C.

1-(4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona **169**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 157 - 160°C.

4-cloro-1-(4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ona **170**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J_1 = J_2 = 1$ Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.46 (t, $J_1 = J_2 = 1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (m, 2H); punto de fusión: 156 - 159 °C.

Ciclohexil(4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanona **171**. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.12 (m, 1H); punto de fusión: 170 - 173°C.

120

(4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-1-ilo)(fenil)metanona

172. HPLC de pureza: 99.9%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 8H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.38 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); punto de fusión: 190 - 193 °C.

5 (4-clorofenilo)(4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-

il)metanona **173.** HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 3H), 7.44 (t, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.37 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); punto de fusión: 205 - 207 °C.

10 (4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfo-nil)piperazin-1-il)(4-

metoxifenil)metanona **174.** HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); punto de fusión: 163 - 167 °C.

15 (4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfo-nil)piperazin-1-il)(4-

metoxifenil)metanona **175.** HPLC de pureza: 96%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); punto de fusión:

20 160 -163 °C.

1-(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-1-il)etanolona **176.**

HPLC de pureza: 98.7%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.98 (s, 3H); punto de fusión: 270 - 273 °C.

25

1-(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-ilo)-3-metilbutan-1-

ona **177.** HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 157 -160 °C.

30

(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)pi-perazin-1-il)(4-

23

(trifluorometil)fenil)metanona **178**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.51 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.30-3.60 (m, 6H); punto de fusión: 230 - 233 °C.

5 4-cloro-1-(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitro fenilsulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ona **179**. HPLC de pureza: 97.5%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2 Hz, 1H), (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.63 (t, J_1 = J_2 = % Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.43 (t, J_1 = J_2 = S Hz, 2H), 1.91 (m, 2H); punto de fusión: 145
10 - 149 °C.

Ciclobutil(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenil-sulfonil)piperazin-1-il)metanona **180**. HPLC de pureza: 98%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.25
15 (m, 5H), 2.10 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (m, 1H); punto de fusión: 237 - 241 °C.

Ciclohexil(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)metanona **181**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 32 Hz, 4H), 3.24 (d, J = 32 Hz, 4H), 2.52 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 5H), 1.27 (m, 4H), 1.13 (m, 1H); punto de fusión: 200 -
20 203°C.

(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-1 -ilo)(fenil)metanona **182**. HPLC de pureza: 98%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.35 (m, 6H);
25 punto de fusión: 206 - 209 °C.

(4-clorofenilo)(4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazin-1-il)metanona **183**. HPLC de pureza: 97%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.13 (d, J
30

= 8 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.34 (m, 6H); punto de fusión: 226 - 229 °C.

(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona **184**. HPLC de pureza: 97%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.29 (m, 4H); punto de fusión: 197 - 200 °C.

(4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-ilo)(furan-2-il)metanona **185**. HPLC de pureza: 98%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.37 (m, 4H); punto de fusión: 236 - 240 °C.

1-(4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona **187**. HPLC de pureza: 97.3%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 8 Hz, 6H); punto de fusión: 155 - 158 °C.

(4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona **188**. HPLC de pureza: 99%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.40 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); punto de fusión: 177 - 180 °C.

(4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona **189**. HPLC de pureza: 99.7%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); punto de fusión: 161 - 164 °C.

(4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanona **190**. HPLC de pureza: 99.5%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (d, *J* = 2

125

Hz, 1H), 8.41 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); punto de fusión: 170 - 174 °C.

5 *N*-Alil-4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenil-sulfonil)piperazina-1-carboxamida **191**. HPLC de pureza: 98.2%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.52 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.26 (m, 4H);
10 punto de fusión: 198 - 202 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N,N*-dietilpiperazina-1-carboxamida **192**. HPLC de pureza: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.09
15 (m, 4H), 1.00 (m, 6H); punto de fusión: 160 - 163 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N-p*-tolilpiperazina-1-carboxamida **193**. HPLC de pureza: 97%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53 (m, 2H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.35
20 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); punto de fusión: 231 - 234 °C.

N-(4-Cianofenil)4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazina-1-carboxamida **194**. HPLC de pureza: 97.7%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_2 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62
25 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (m, 4H); punto de fusión: 232 - 235 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N*-(4-nitrofenilo)-piperazina-1-carboxamida **195**. HPLC de pureza: 98.3%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.31 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.37 (m, 4H); punto de fusión: 242 - 246 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-N-isopropilpiperazina-1-carbotioamida **196**. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 1.10 (d, 6H); punto de fusión: 190 - 193 °C.

N-(3-clorobencil)-4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-piperazina-1-carbotioamida **197**. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.41 (t, J_1 = J_2 = 8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.37 (m, 4H); punto de fusión: 170 - 174 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-N-(3-oxopentil)-piperazina-1-carbotioamida **198**. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.89 (t, J_1 = J_2 = 4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.02 (q, J_1 = J_2 = 6 Hz, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 2.57 (t, J_1 = J_2 = 6 Hz, 2H), 1.15 (t, J_1 = J_2 = 6 Hz, 3H); punto de fusión: 200 - 204 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-N-fenilpiperazina-1-carbotioamida **199**. HPLC de pureza: 99.8%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.03 (m, 4H), 3.42 (m, 4H); punto de fusión: 198 - 201 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-N-(2-morfolino)-piperazina-1-carbotioamida **200**. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.43 (t, J_1 = J_2 = 6 Hz, 2H), 2.35 (m, 4H); punto de fusión: 130 - 136 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(metilsulfonil)-piperazina **202**. HPLC de pureza: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.30 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.44 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 2.92 (s, 3H);

punto de fusión: 277 - 281 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-*N,N*-dimetil-piperazina-1-sulfonamida **203**. HPLC de pureza: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, *J*=2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.74 (s, 6H); punto de fusión: 231 - 234 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(fenilsulfonil)-piperazina **204**. HPLC de pureza: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 5H), 7.60 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.43 (m, 4H), 2.99 (m, 4H); punto de fusión: 236 - 239 °C.

1-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazina **205**. HPLC de pureza: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7.74 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.44 (m, 4H), 3.05 (m, 4H); punto de fusión: 264 - 267 °C.

Ejemplo 4

Ensayo de Enlace del Receptor CCR3

Las células se lavaron una vez con PBS y se resuspendieron en un regulador de aglutinante (25 mM HEPES pH 7.6, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.5% BSA, 0.1% NaN₃). 100 mL de suspensión de célula (2 x 10⁵ células/pozo) y 0.1 nM eotaxina/CCL11 humano etiquetado con [¹²⁵I] (actividad específica 2000Ci/mmol) se mezclaron en una placa de polipropileno de fondo en U de 96 pozos, y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente para la reacción de unión. La suspensión de célula entonces se transfirió a una placa de filtración (#MAFB, Millipore), y se lavó 3 veces con el regulador de enlace que contiene 0.5 M NaCl, la adición centellante, y la radioactividad se contaron en un TopCount (Packard). Para la determinación de la unión no específica, la suspensión de célula y eotaxina/CCL11 humana etiquetada con [¹²⁵I] se incubaron en presencia de 500 nM de eotaxina/CCL11 humana no etiquetada. Véase, lino et al., "Molecular cloning y functional characterization of cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) CC chemokine receptor, CCR3," *Cytokine* **2002**, 19, 276-286.

28.

Los resultados biológicos se resumen en la Tabla 1, en donde A representa un valor no mayor de 50 nM; 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 que 5 µM; y D representa un valor mayor a 5 µM.

TABLA 1

Compuesto #	K _i	Compuesto #	K _i
51	D	52	D
53	D	54	D
55	D	56	D
57	C	58	B
59	D	60	D
61	D	62	D
63	D	64	D
65	D	66	D
67	D	68	D
69	D	70	A
71	D	72	C
73	D	74	D
75	A	76	A
77	A	78	B

129

5

10

15

20

25

30

Compuesto #	K ₁	Compuesto #	K ₁
79	A	80	C
81	C	82	C
83	C	84	C
85	C	86	D
87	D	88	D
89	B	90	B
91	B	92	D
93	B	94	D
95	B	96	C
97	B	98	D
99	D	100	D
101	D	102	D
103	D	104	D
105	D	106	D
107	D	108	D
109	A	110	A
111	A	112	D
113	D	114	C
115	D	116	D
117	D	118	D
119	D	120	D
121	D	122	D
123	D	124	B
125	A	126	D
127	A	128	C

130

5

10

15

20

25

30

Compuesto #	K ₁	Compuesto #	K ₁
129	D	130	D
131	D	132	D
133	B	134	B
135	A	136	A
137 ¹	B	138	B
139	Λ	140	Λ
141	A	142	B
143	B	144	A
145	Λ	146	Λ
147	D	148	B
149	D	150	D
152	D	153	D
154	D	155	D
156	D	157	D
158	D	159	D
160	D	161	D
162	D	163	D
164	D	165	D
172	D	173	D
174	D	177	D
182	D	184	D
185	D	189	D
190	D	191	A
193	D	194	D
195	D	198	A

131

Compuesto #	K _i	Compuesto #	K _i
202	D	203	D
204	D	205	D

1. El compuesto se probó como una sal clorhidratada

5

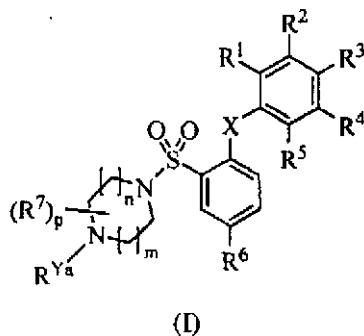
* * * * *

Los ejemplos establecidos en lo anterior se proveen para dar aquellos de experiencia ordinaria en la técnica con una divulgación y descripción completa de quienes hacen y utilizan las modalidades reclamadas, y no se pretenden para limitar el alcance del que se describe en la presente. Las modificaciones que son obvias para personas expertas en la técnica se pretenden para estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en esta especificación se incorporan en la presente para referencia como si tal publicación, patente o solicitud de patente se especifica e individualmente se indican para incorporarse en la presente para referencia.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



10

o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

15

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 cada uno son independientemente (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (c) - $C(O)R^{1a}$, - $C(O)OR^{1a}$, - $C(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - OR^{1a} , - $OC(O)R^{1a}$, - $OC(O)OR^{1a}$, - $OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, - $OS(O)R^{1a}$, - $OS(O)_2R^{1a}$, - $OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}C(O)R^{1d}$, - $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, - $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}S(O)R^{1d}$, - $NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, - $NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, - $NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, - SR^{1a} , - $S(O)R^{1a}$, - $S(O)_2R^{1a}$, - $S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o - $S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

20

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

25

30

X es O o S;

R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; con la condición de que R^{Ya} no es $-C(O)O-t$ -butilo;

m es un número entero de 0 a 3;

5 n es un número entero de 1 a 3; p es un número entero de 0 a 4; y

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

10 con la condición de que el compuesto no es 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina-1-carbaldehído; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; y (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, y $-S(O)_2NR^bR^c$, en donde cada uno de R^a , R^b , R^c , y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) Alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el

20 átomo N al cual están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q;

25

en donde cada Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste de (a) ciano, halo, y nitro; (b) Alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo; y (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-$

30

NR^fR^s, -NR^eC(O)RH, -NR^eC(O)ORH, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NRH)NR^fR^g, -NR^eS(O)RH, -NR^eS(O)₂RH, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^s, -SRC, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada uno de R^e, R^f, R^g, y RH 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, aralquilo de C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{ya} es -C(O)R^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NNO₂)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂R^{1a}.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R^{1a} es (a) hidrógeno; (b) alquilo de 1-6, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de ciano, halo, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, y -SR^a, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆; (c) alquenilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos con arilo de C₆₋₁₄; (d) cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo de C₁₋₆; (e) arilo de C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, nitro, ciano, -OR^a, -C(O)R^a, y alquilo de C₁₋₆, donde el alquilo además se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o Alquilo de C₁₋₆; o (g) heterociclilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{1a} es (a) hidrógeno; o (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, Alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y -C(O)R^a, donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o Alquilo de C₁₋₆.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{1a} es (a) hidrógeno; o (b) Alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄,

135

heteroarilo, o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxycarbonilo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{1a} es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxycarbonilo; (c) alquenilo de C_{2-6} , opcionalmente sustituidos con fenilo; (d) cicloalquilo de C_{3-7} ; (e) arilo de C_{6-14} , opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterocíclico.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R^{1a} es (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxycarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo; (f) furanilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{1b} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^{1b} es hidrógeno, metilo, o etilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^{1c} es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de ciano, halo,

13b

cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, y -SR^a, donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆; (c) alquenilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos con arilo de C₆₋₁₄; (d) cicloalquilo de C₃₋₇, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo de C₁₋₆; (e) arilo de C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, nitro, ciano, -OR^a, -C(O)R^a, y alquilo de C₁₋₆, donde el alquilo además se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres halo; (f) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆; o (g) heterociclilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^{1c} es (a) hidrógeno; o (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, Cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de halo, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, Cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -OR^a, -SR^a, y -C(O)R^a, donde R^a es como se define en la presente y el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo cada uno además se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente halo o alquilo de C₁₋₆.

12. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^{1c} es (a) hidrógeno; o (b) alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, Cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno del cual es independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, acetilo, propionilo, y etoxycarbonilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^{1c} es (a) hidrógeno; (b) alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo propionilo, y etoxycarbonilo; (c) alquenilo de C₂₋₆, opcionalmente sustituidos con fenilo; (d) cicloalquilo de C₃₋₇; (e) arilo de C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo; (f) heteroarilo, opcionalmente

137

sustituido con uno o dos metilo; o (g) heterociclilo.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^{1c} es (a) hidrógeno; (b) metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, ciano, etoxi, metiltio, (1S,2S,4R)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]-heptilo, fenilo, clorofenilo, furanilo, morfolinilo, propionilo, y etoxicarbonilo; (c) etenilo o alilo, cada uno opcionalmente sustituido con fenilo; (d) ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; (e) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, y acetilo; (f) furanilo tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, piridinilo, pirazilo, benzofuranilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzotienilo, o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos metilo; o (g) morfolinilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 cada uno son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo de C_{1-6} .

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son halo o alquilo de C_{1-6} , y los tres restantes son hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cloro o metilo, y los tres restantes son hidrógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R^1 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^2 y R^4 son cloro o metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^2 y R^4 son cloro.

20. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^2 y R^4 son metilo.

21. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R^2 , R^3 , y R^5 son hidrógeno, y R^1 y R^4 son cloro o metilo.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R^1 y R^4 son cloro.

23. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R^1 y R^4 son metilo.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde R^6 es ciano o nitro.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde R^7 es alquilo de C_{1-6} .

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde m es 1.

138

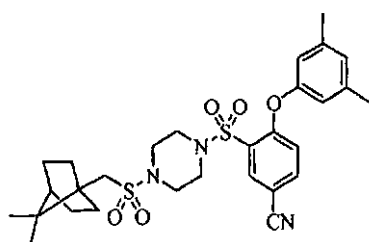
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde n es 1 ó 2.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde p es 0.

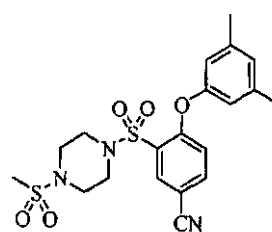
5 29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde X es O.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde X es S.

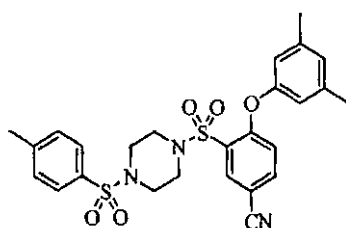
10 31. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:



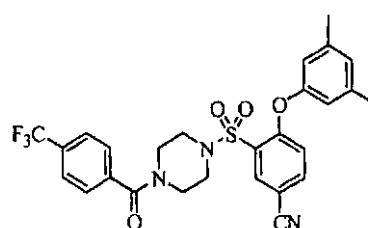
51



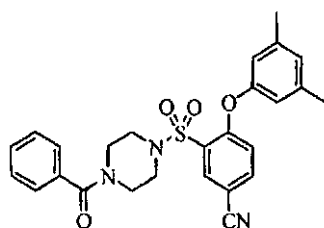
52



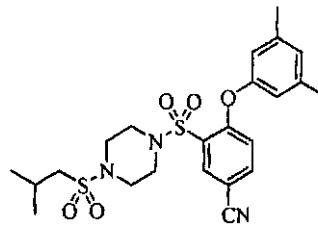
53



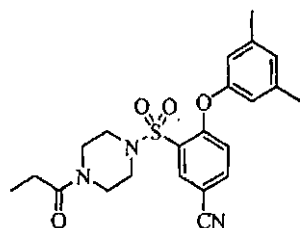
54



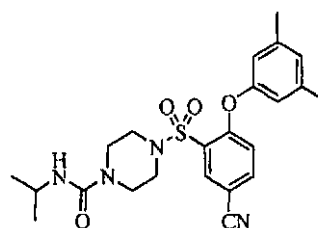
55



56



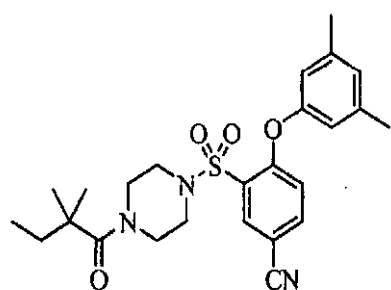
57



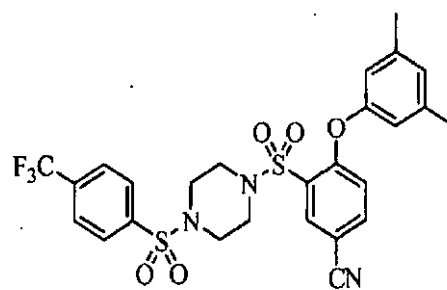
58

30

5

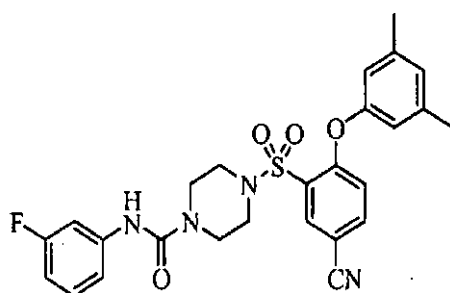


59

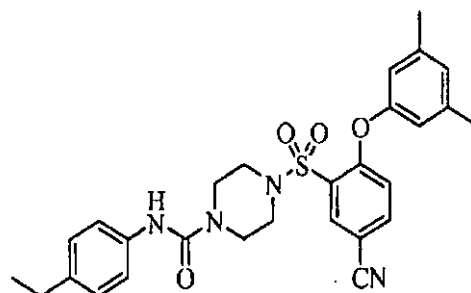


60

10

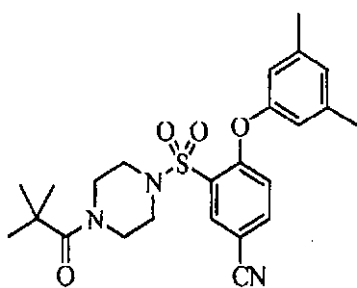


61

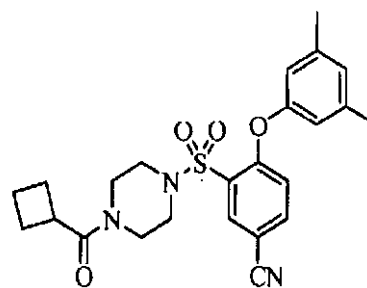


62

15

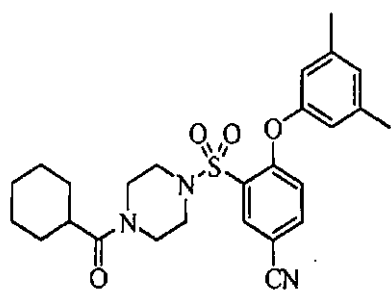


63

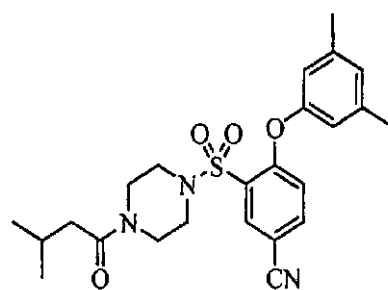


64

20



65

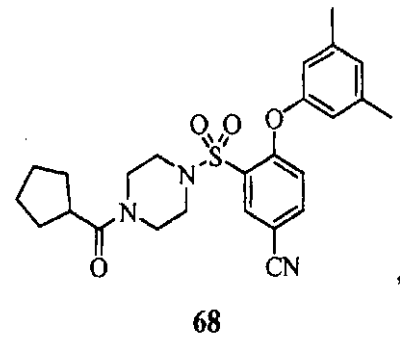
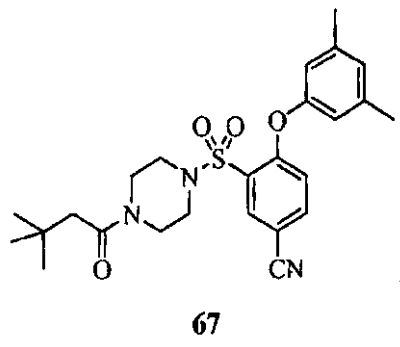


66

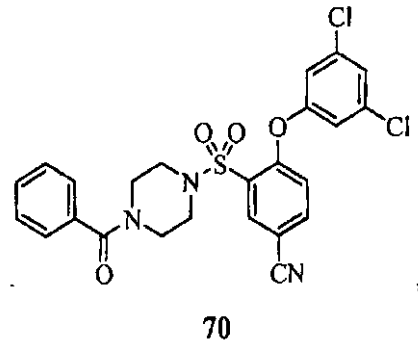
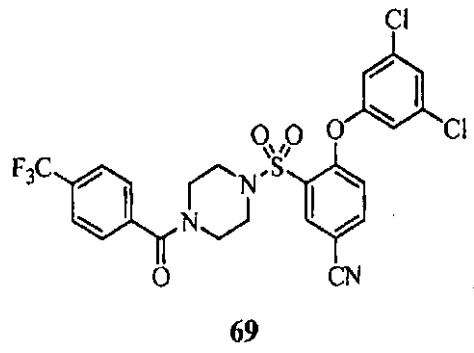
25

30

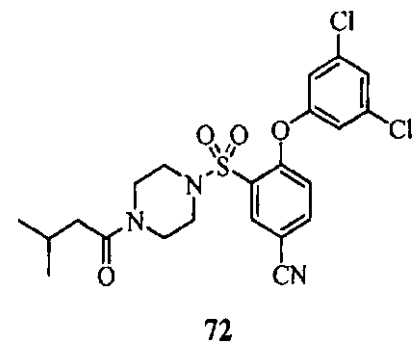
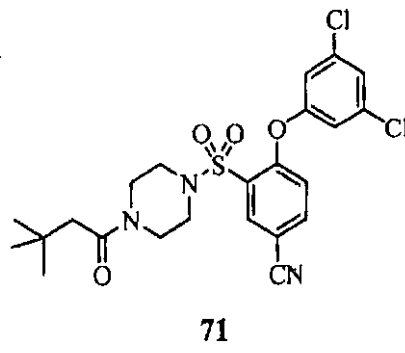
5



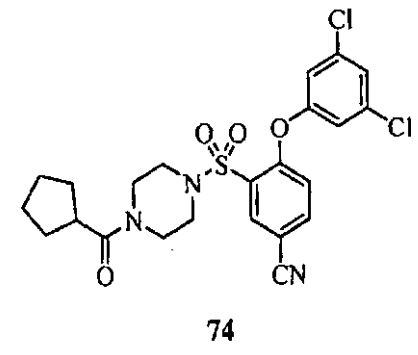
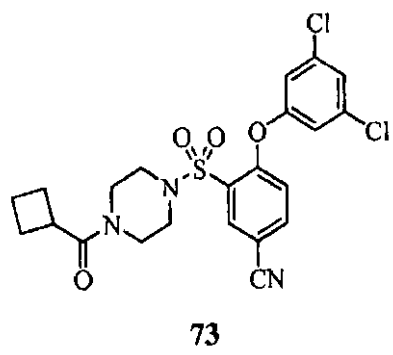
10



15



20

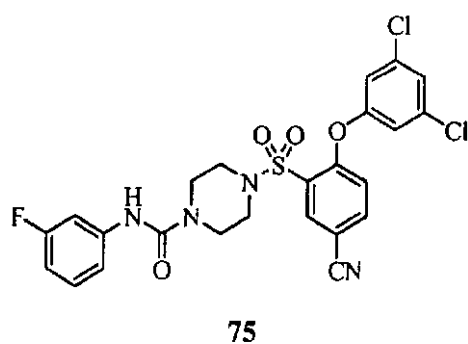


25

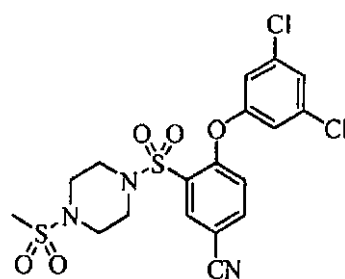
30

141

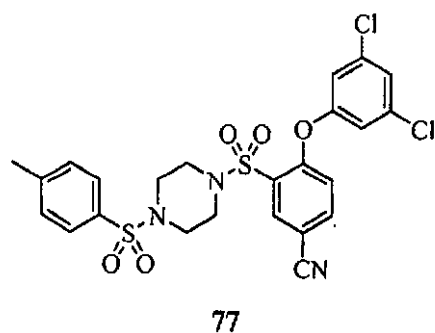
5



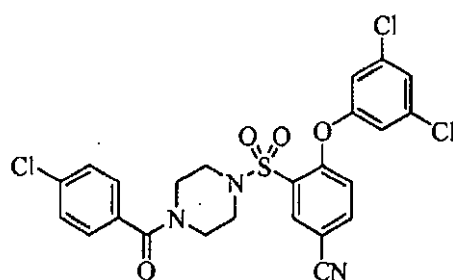
76



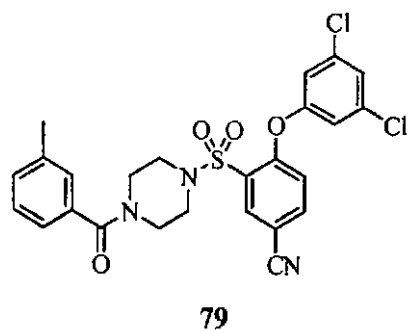
10



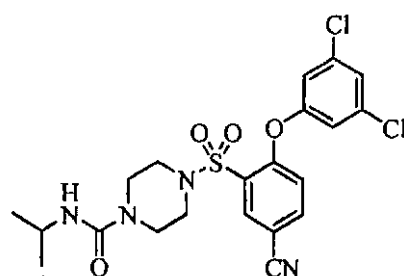
78



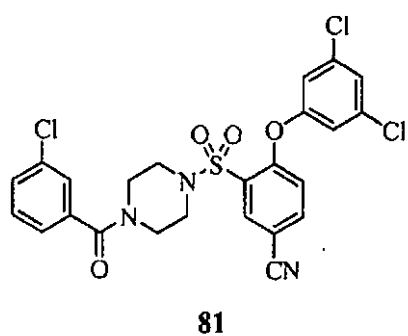
15



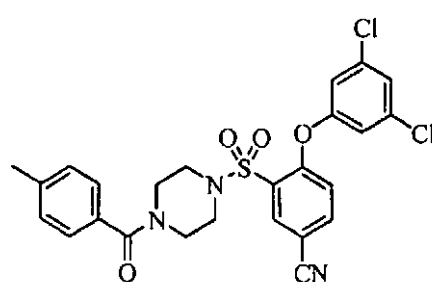
80



20



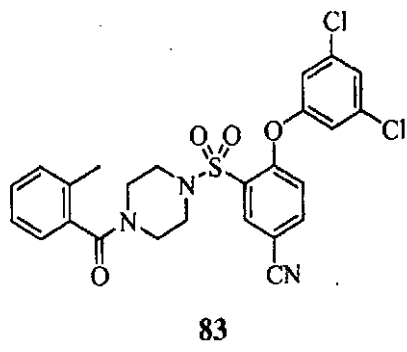
82



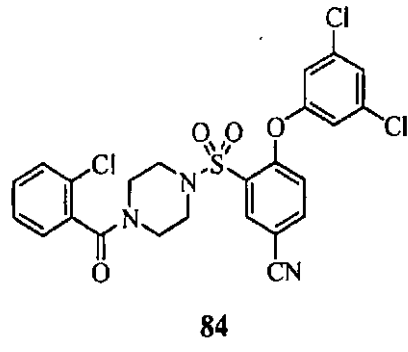
25

30

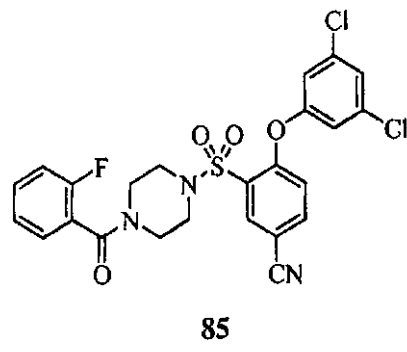
5



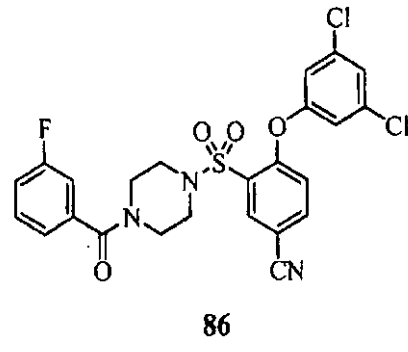
84



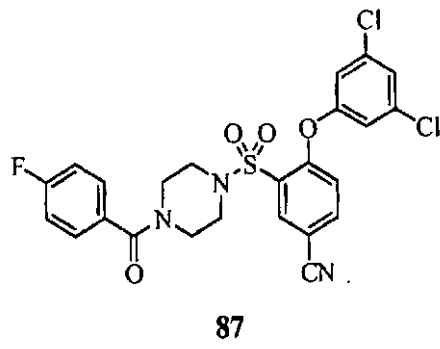
10



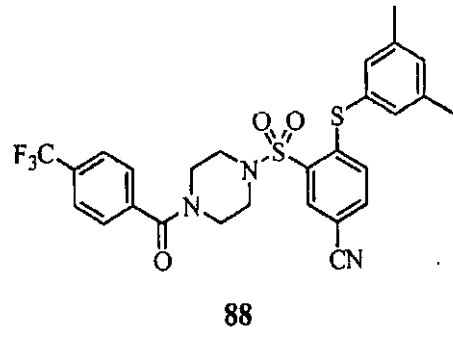
86



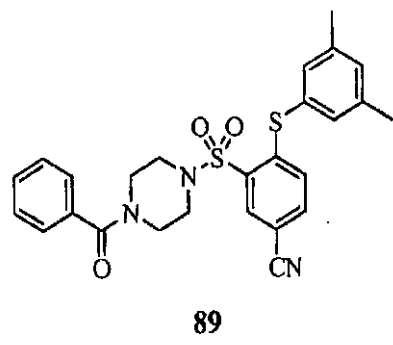
15



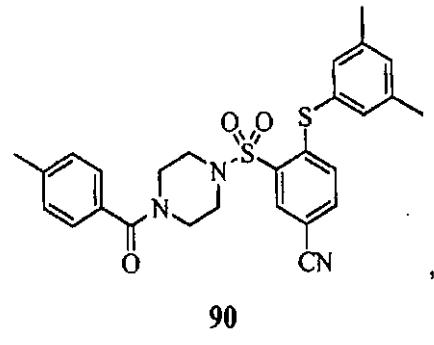
88



20



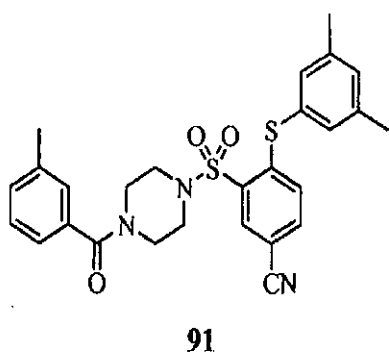
90



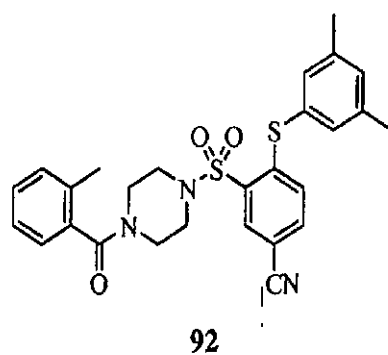
25

30

5

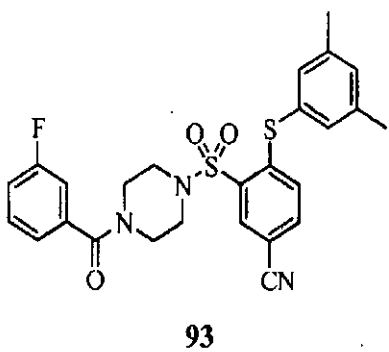


91

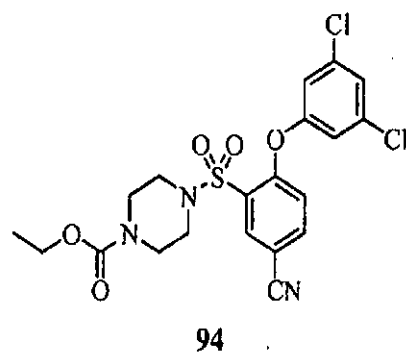


92

10

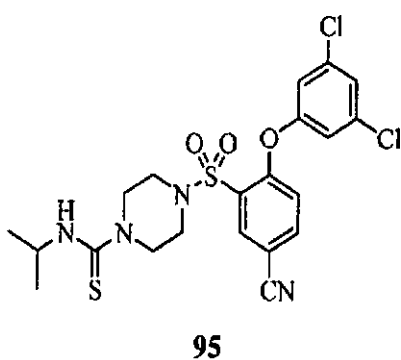


93

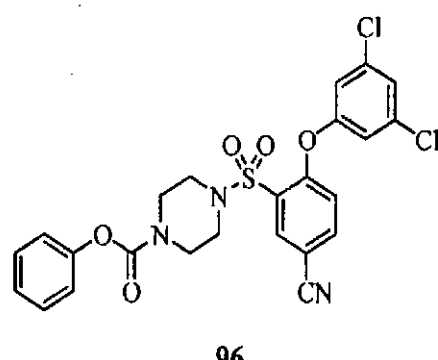


94

15

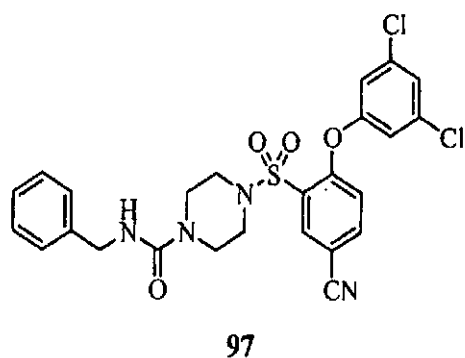


95

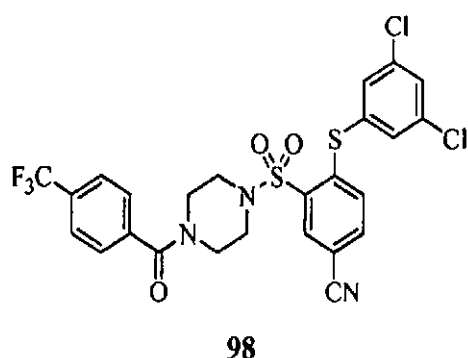


96

20



97



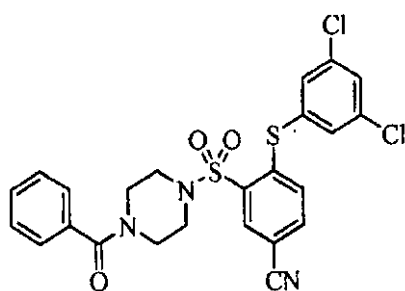
98

25

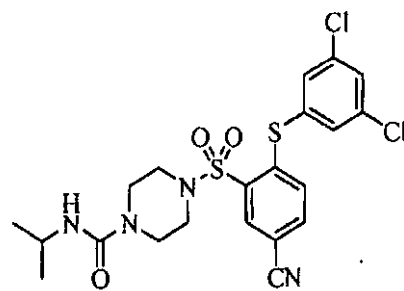
30

144

5

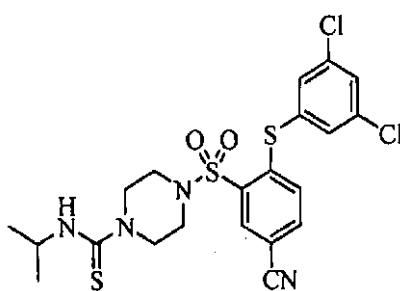


99

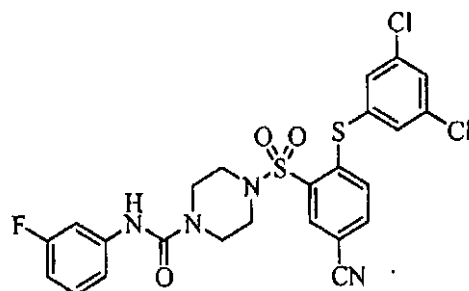


100

10

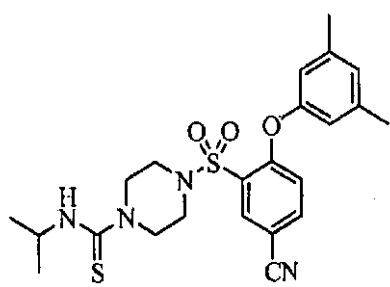


101

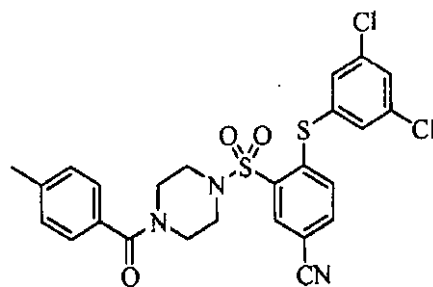


102

15

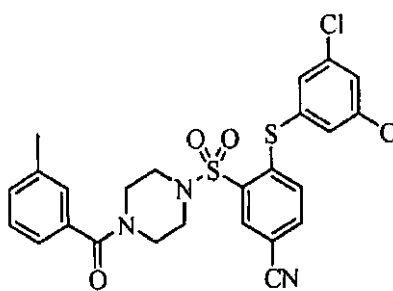


103

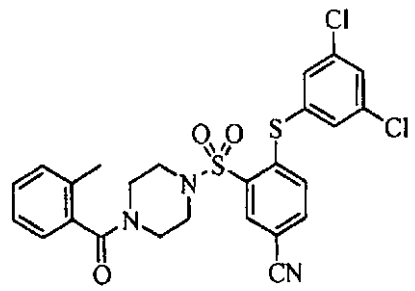


104

20



105

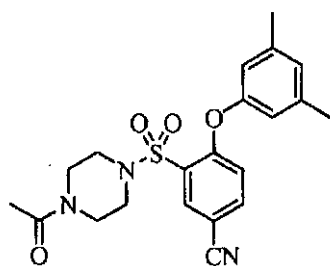


106

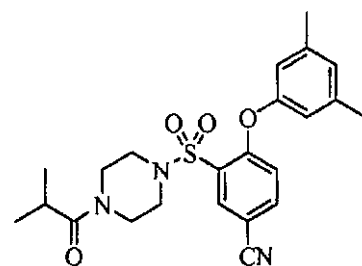
25

30

5

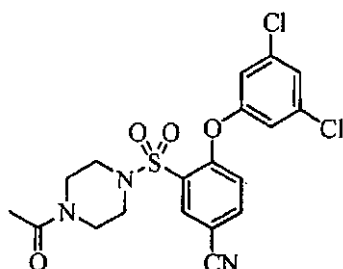


107

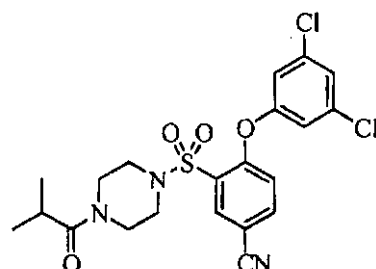


108

10

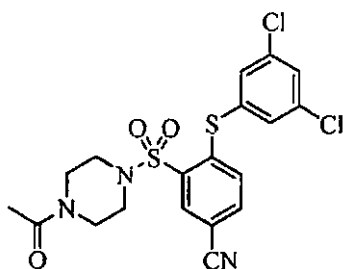


109

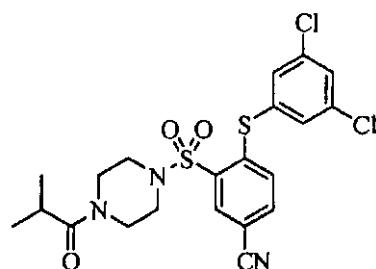


110

15

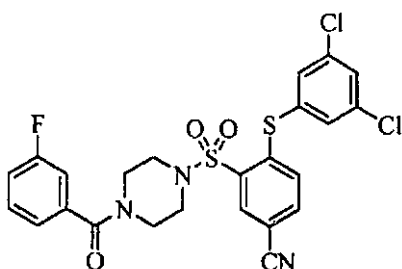


111

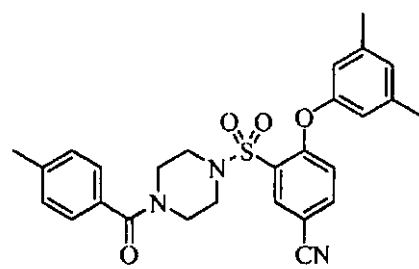


112

20



113

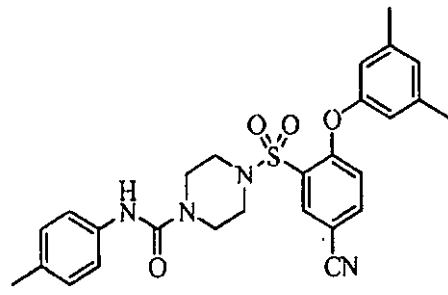


114

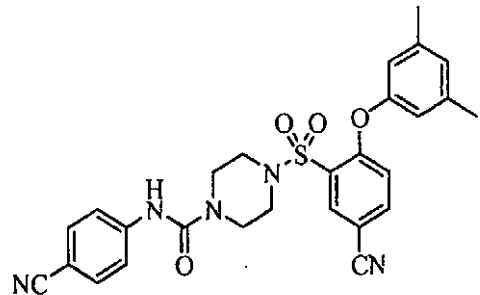
25

30

5

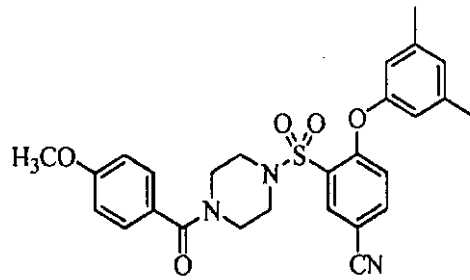


115

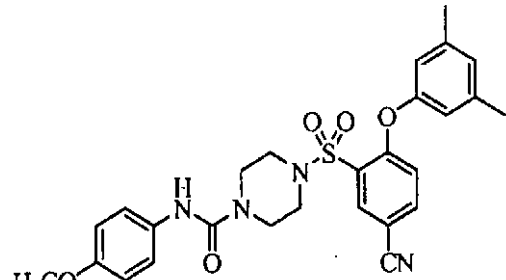


116

10

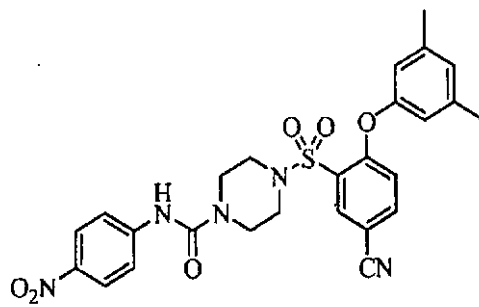


117

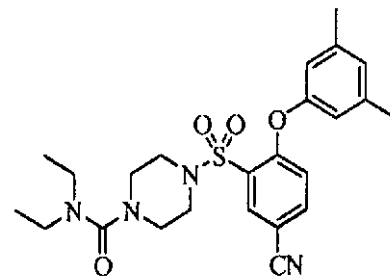


118

15

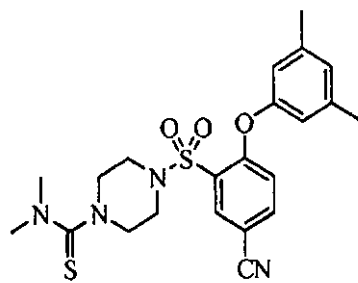


119

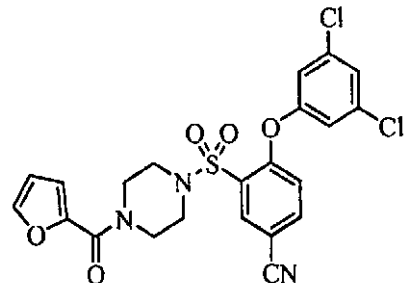


120

20



121

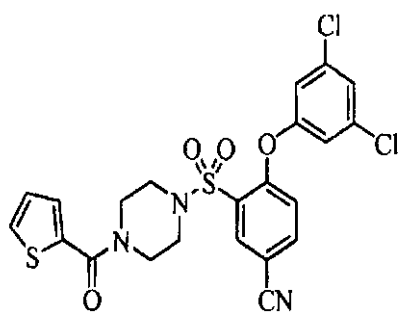


122

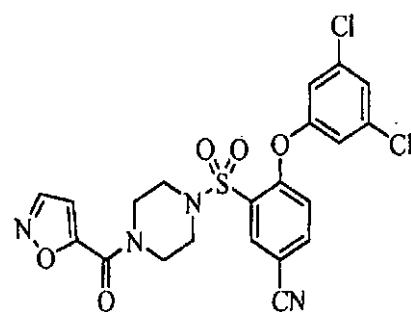
25

30

5

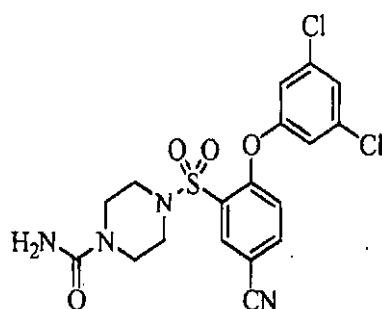


123

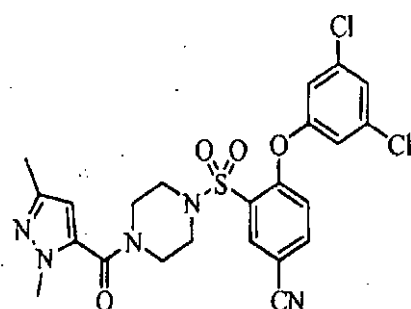


124

10

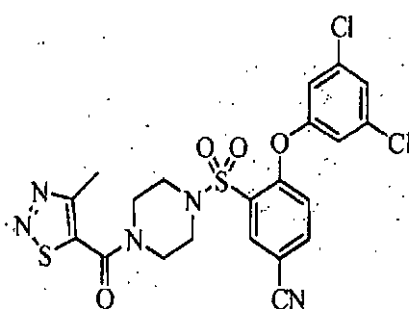


125

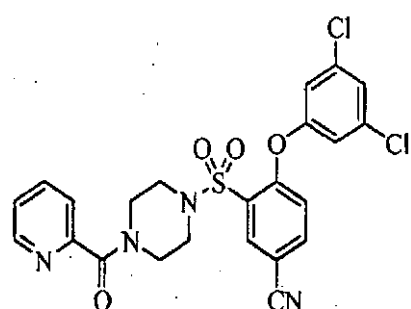


126

15

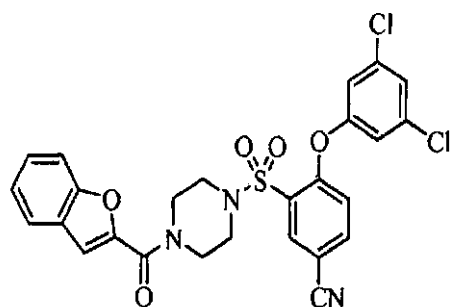


127

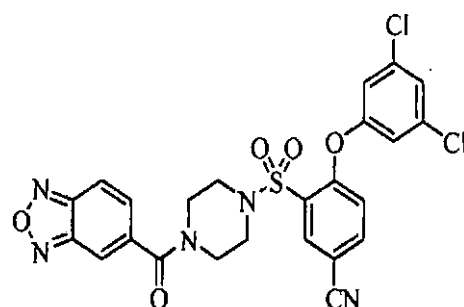


128

20



129



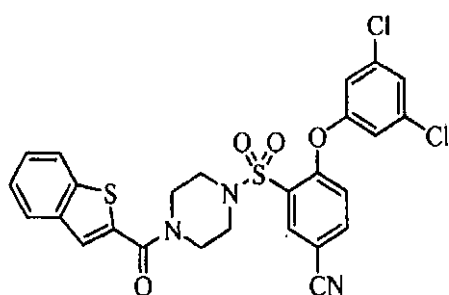
130

25

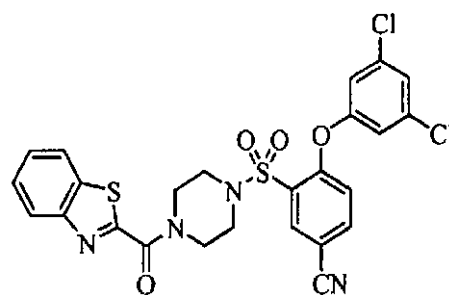
30

148

5

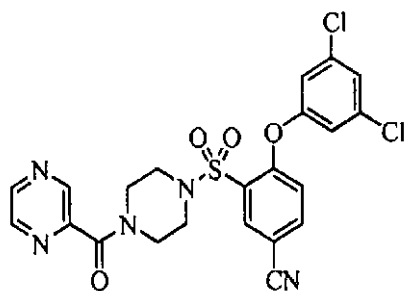


131

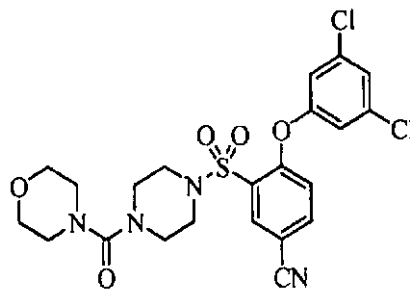


132

10

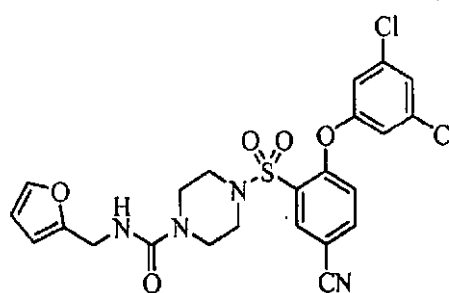


133

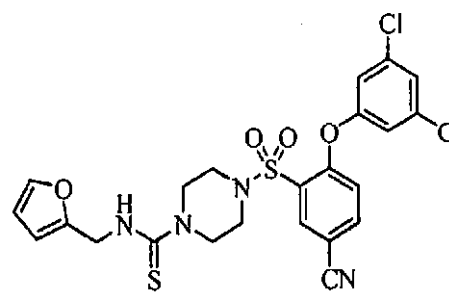


134

15

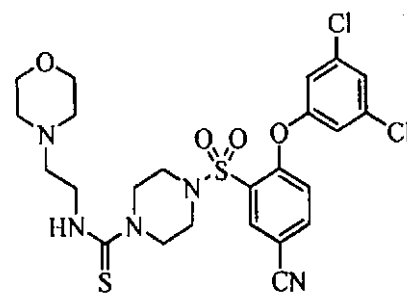


135

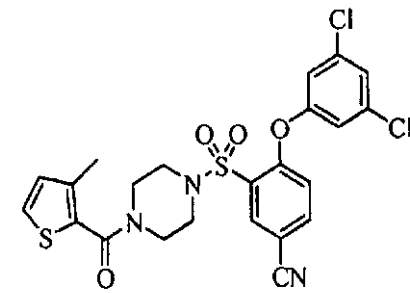


136

20



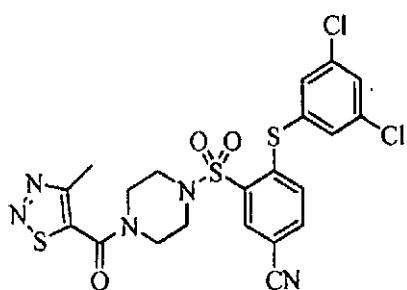
137



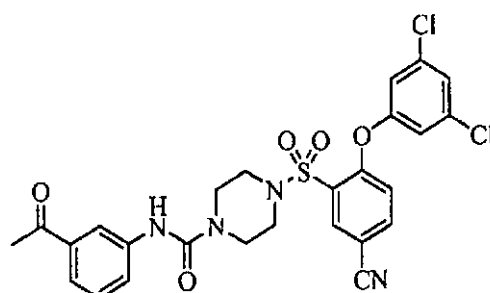
138

25

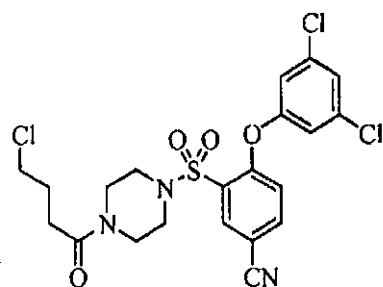
30



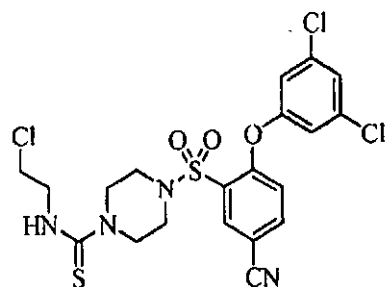
139



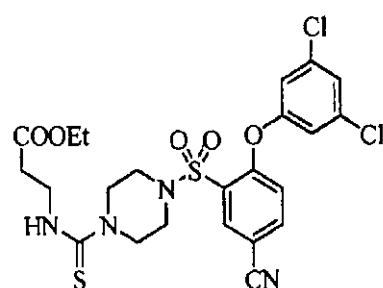
140



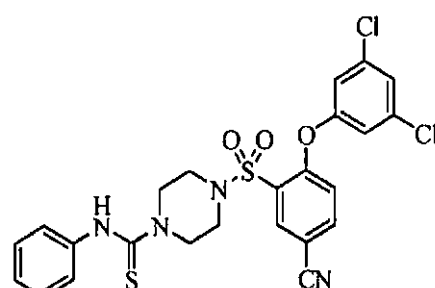
141



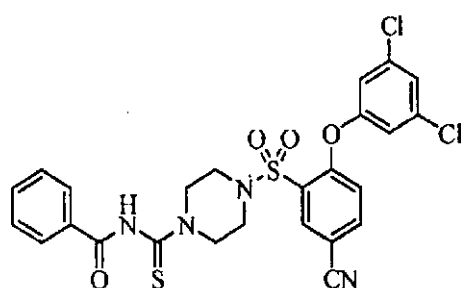
142



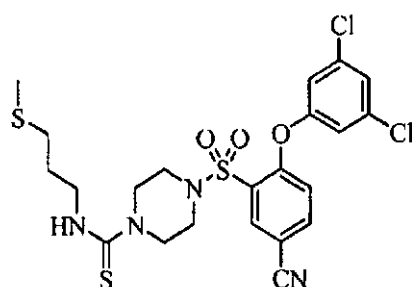
143



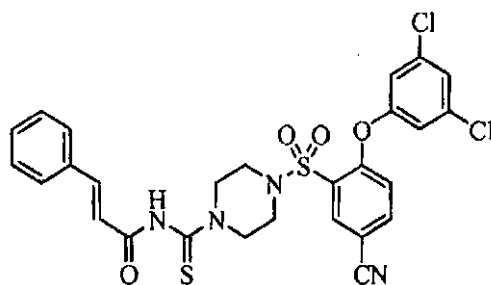
144



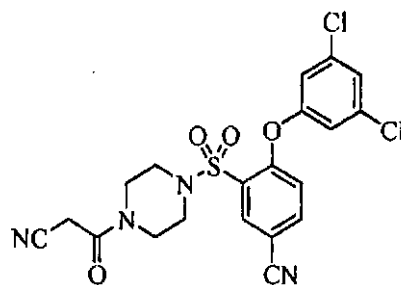
145



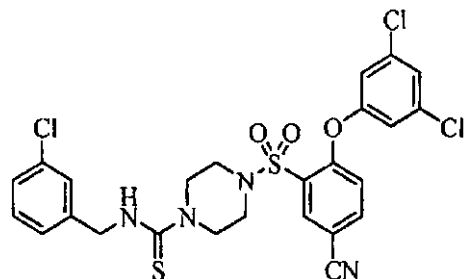
146



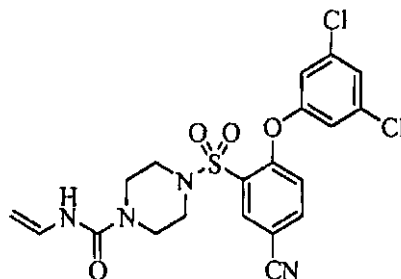
147



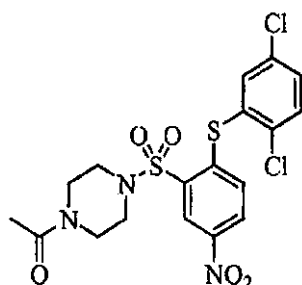
148



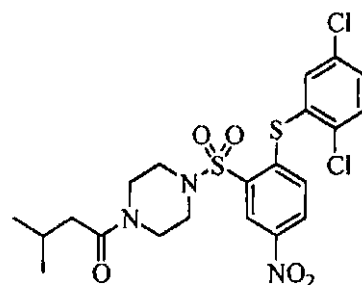
149



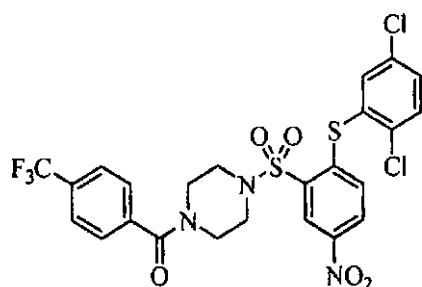
150



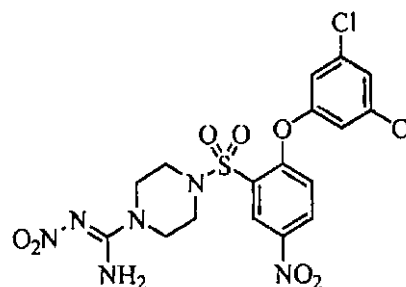
151



152

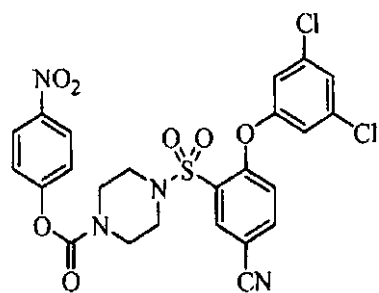


153

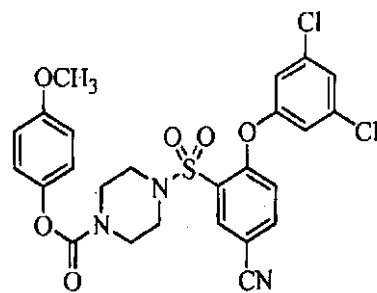


154

5

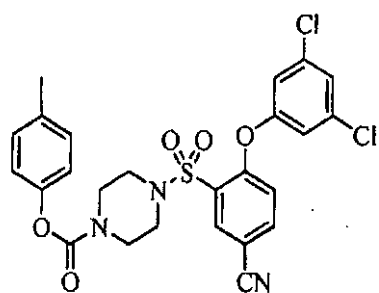


155

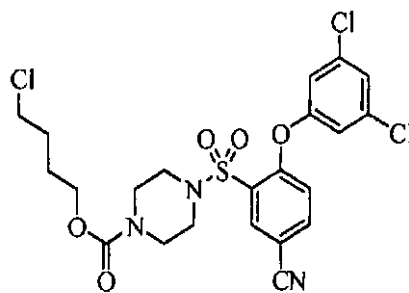


156

10

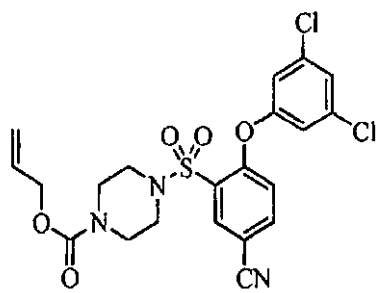


157

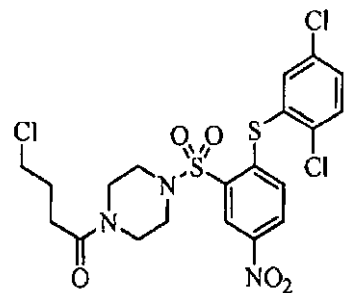


158

15

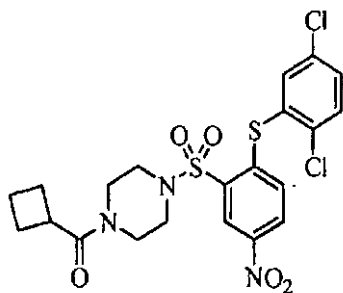


159

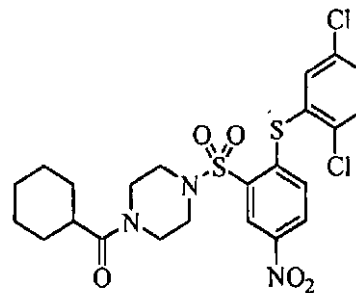


160

20



161

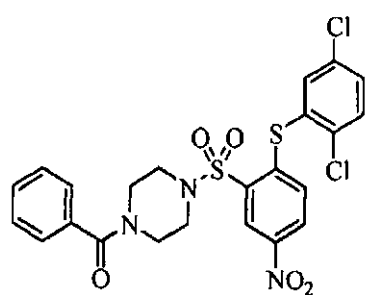


162

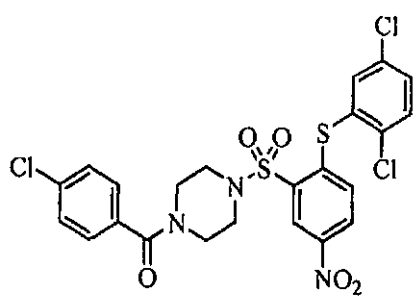
25

30

5

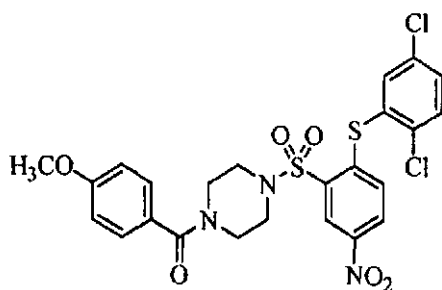


163

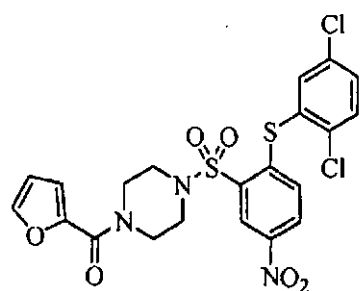


164

10

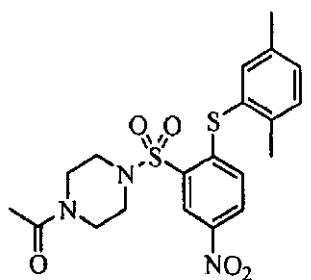


165

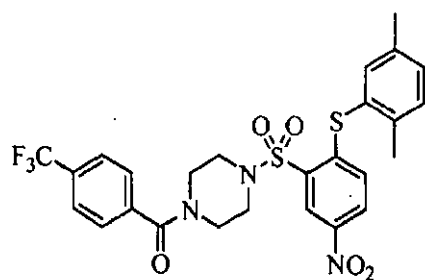


166

15

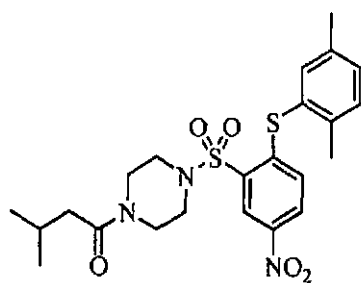


167

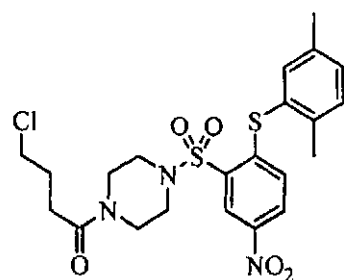


168

20



169



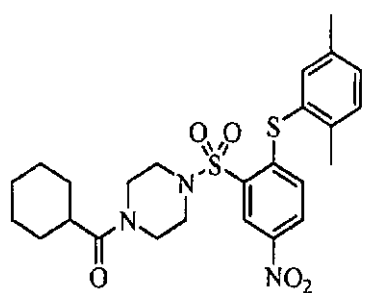
170

25

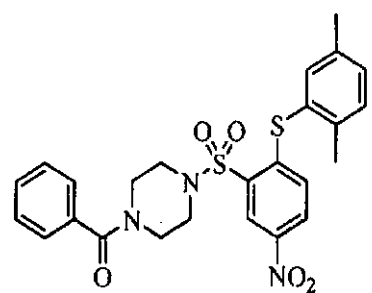
30

15

5

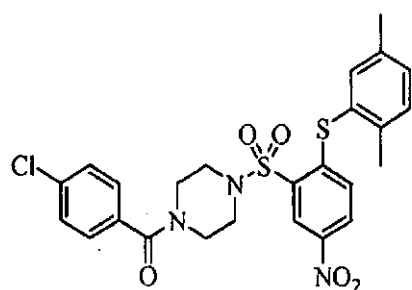


171

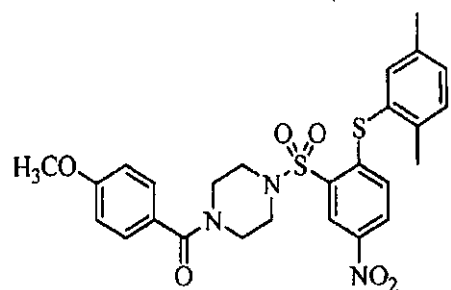


172

10

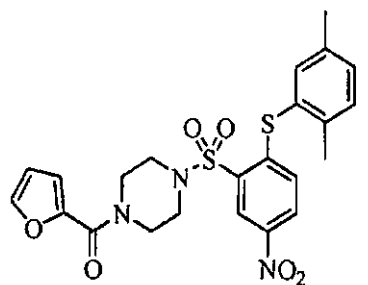


173

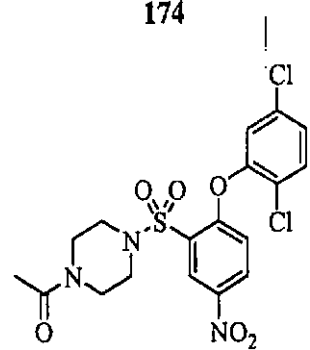


174

15

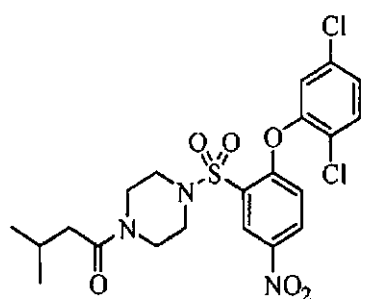


175

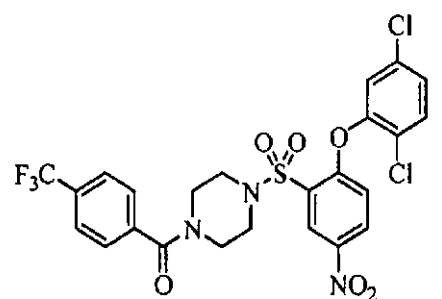


176

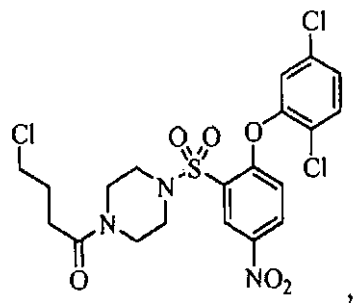
20



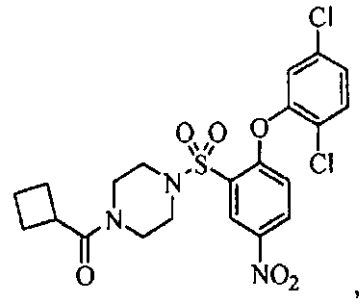
177



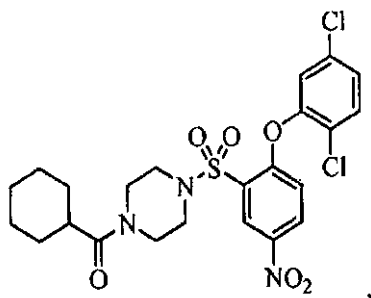
178



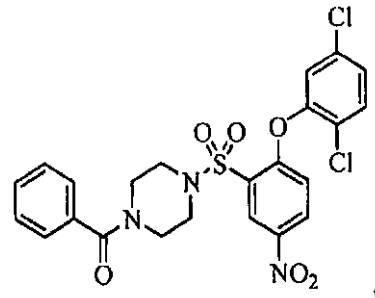
179



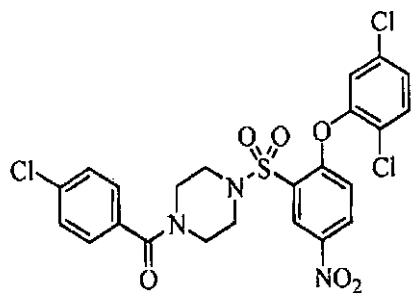
180



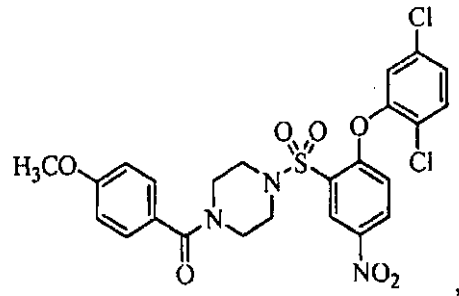
181



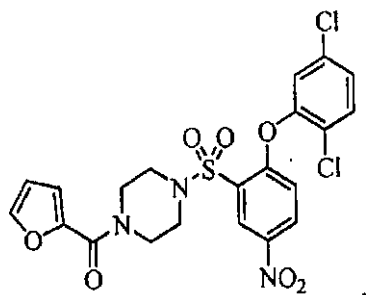
182



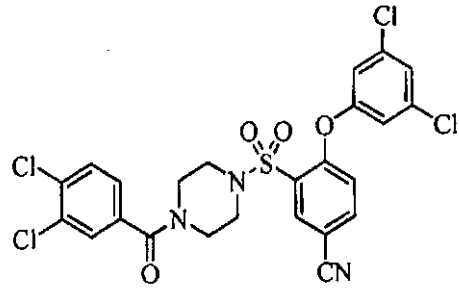
183



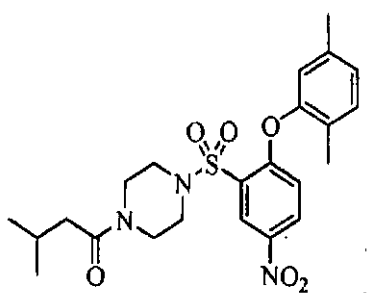
184



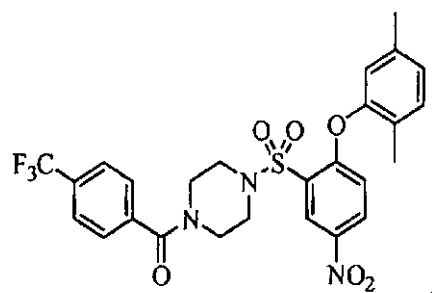
185



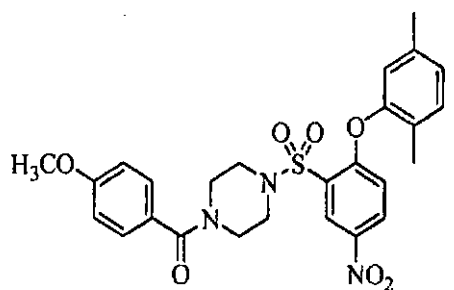
186



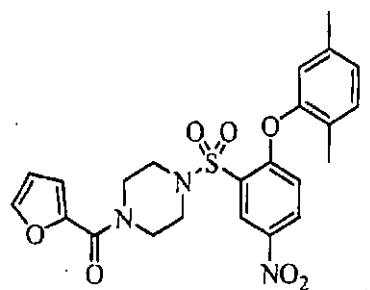
187



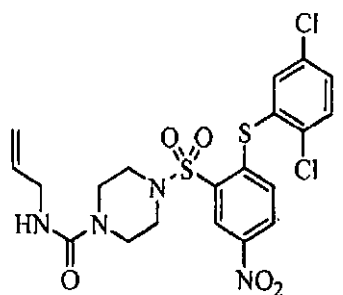
188



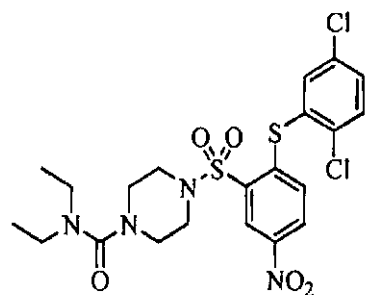
189



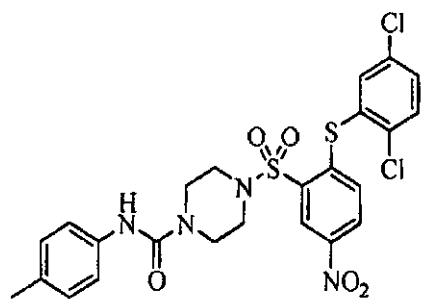
190



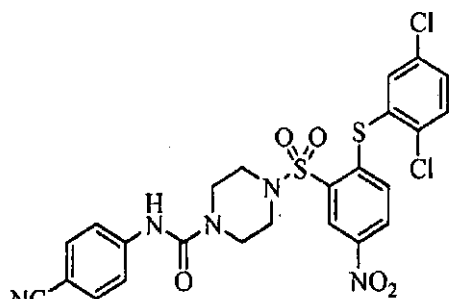
191



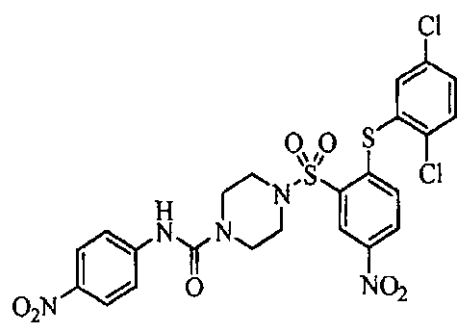
192



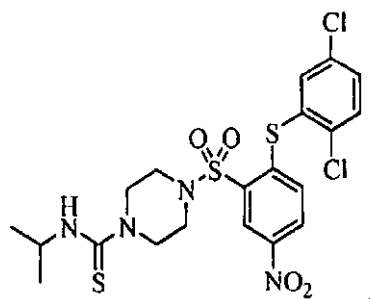
193



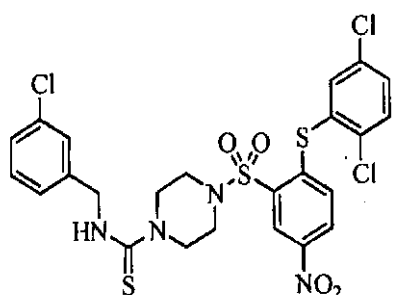
194



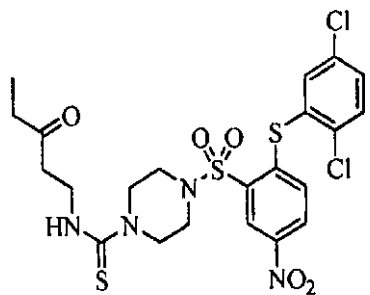
195



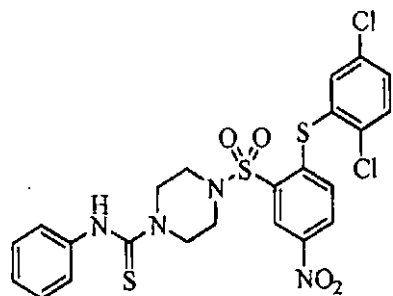
196



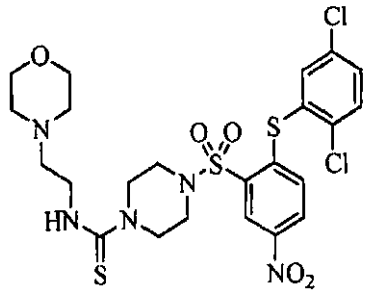
197



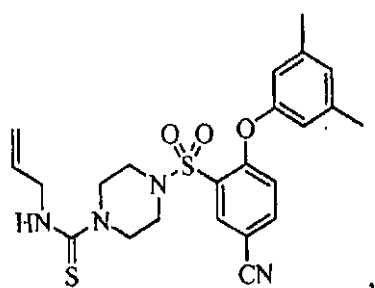
198



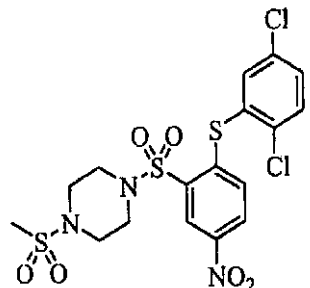
199



200

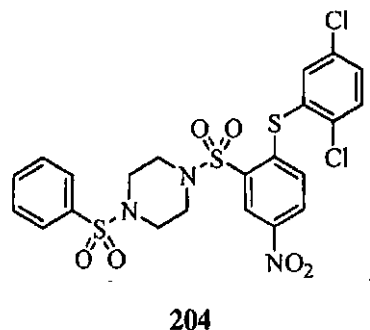
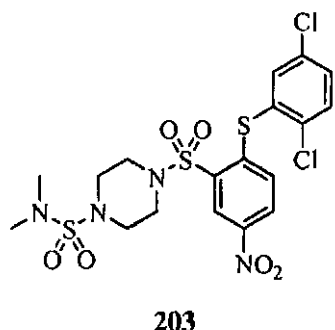


201

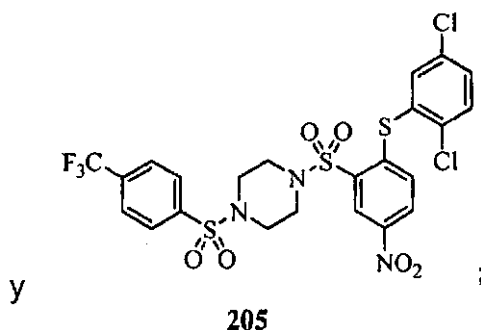


202

5



10



15

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

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el compuesto es una sal de clorhidrato.

20

33. Una composición farmacéutica que comprenden un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptables de los mismos; y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, que además comprende un segundo agente terapéutico.

25

35. La composición farmacéutica de la reivindicación 33 ó 34, en donde la composición se formula por la administración de dosis sencilla.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, en donde la composición es formula como forma de dosis oral, parenteral, o intravenosa.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, en donde la forma de dosificación oral es una tableta o cápsula.

30

38. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento mediados por CCR3 en un sujeto,

que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

39. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más
5 síntomas de trastorno, enfermedad o padecimiento en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

40. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más
10 síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento en un sujeto, relacionados con basofilo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

41. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más
15 síntomas de trastorno, enfermedad o padecimiento relacionados con la célula madre en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

42. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más
20 síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

43. El método de cualquiera de la reivindicaciones 38 a 42, en donde el
25 trastorno, enfermedad o padecimiento se selecciona del grupo que consiste de asma, asma alérgico, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias por alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa,
30 enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus eritematosos sistémico, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión 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 de la psoriasis y osteoartritis y trastornos cardiovasculares.

5 44. El método de la reivindicación 43, en donde el trastorno, enfermedad o padecimiento es asma, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o conjuntivitis alérgica.

 45. El método de cualquiera de la reivindicaciones 38 a 44, en donde el compuesto se administra oral, parenteral, o tópicamente.

10 46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38 a 45, en donde el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

 47. Un método para modular la actividad CCR3, que comprende poner en contacto un receptor CCR3 con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37.

15

150

RESUMEN

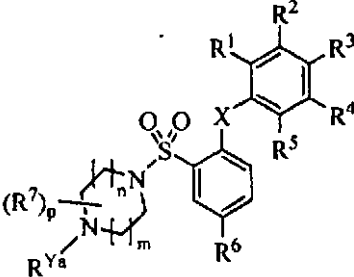
Se proporcionan en la presente arilsulfonamidas que son útiles para modular la actividad CCR3, y composiciones farmacéuticas de la misma. También proporcionados en la presente están los métodos de su uso para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento mediados por CCR3.

10

15

20

161

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 295/56
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/171,780 (32) Fecha: 22.04.2009	(72) Interventor (es) Tai Wei LY - Jared Andrew FORRESTER
(33) País E.U.A.	(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
(54) Título ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	(87) Publicación internacional Fecha Fecha: 18/11/2010 No. Publicación WO 2010/130851 A3
(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/US2010/031833	
Resumen reivindicación (es): 1. Un compuesto de la Fórmula I:  (I)	
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde: R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ , y R ⁶ cada uno son independientemente (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro o guanidina; (b) alquilo de C ₁₋₆ , alquénilo de C ₂₋₆ , alquinilo de C ₂₋₆ , cicloalquilo de C ₃₋₇ , arilo de C ₆₋₁₄ , aralquilo de C ₇₋₁₅ , heteroarilo, o heterociclilo; o (c) -C(O)R ^{1a} , -C(O)OR ^{1a} , -	

$C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

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

X es O o S;

R^{Ya} es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NNO_2)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; con la condición de que R^{Ya} no es $-C(O)O-t$ -butilo;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 1 a 3; p es un número entero de 0 a 4; y

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

con la condición de que el compuesto no es 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina-1-carbaldehído; en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, y heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos, cada uno independientemente seleccionado de (a) ciano, halo, y nitro; (b) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; y (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, -

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, en donde cada uno de R^a , R^b , R^c , y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) Alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q;

en donde cada Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste de (a) ciano, halo, y nitro; (b) Alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, y heterociclilo; y (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{RH}$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{ORH}$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NRH})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{RH}$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{RH}$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SRC}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$; en donde cada uno de R^e , R^f , R^g , y RH es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , Cicloalquilo de C_{3-7} , arilo de C_{6-14} , aralquilo de C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 113315
		Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 15:46:09

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.					NI 800.098.704
*** 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. 11-159337- -00000-0000
Fecha: 2011-11-22 12:31:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165



No. 11-159337- -00000-0000
Fecha: 2011-11-22 12:31:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

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 ☐

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS
APARTADO AEREO 251473
BOGOTA, COLOMBIA

165