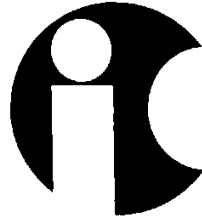




No. 11-159339- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:32:52 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA 2,5-DISUSTITUIDOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 211/96

71. **SOLICITANTE** AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

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

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 22 NOV. 2011

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159339-00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad☒

Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AXIKIN PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 10835 Road To The Cure

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____

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

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Tai Wei LY - Marie Chantal Sin-ying TRAN - Erik Dean BAAUM

Dirección: 10824 Caminito Colorado - 6620 N. Golden West Avenue - 4020 Teewinot Road

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, CA. - Arcadia, CA. - Teton Village, WY. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/031828 Fecha: 21/04/2010Publicación Internacional No. WO 2010/123956 A2 Fecha: 28/10/2010

6

Título (54) **ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA 2,5-DISUSTITUÍDOS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 211/96

8

Prioridad

Si

☒

No

☐(33) País de origen
E.U.A.(32) Fecha
22.04.2009(31) Número de Solicitud
61/171,775

9

Comprobante de pago N°:

11-23116

Fecha:

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

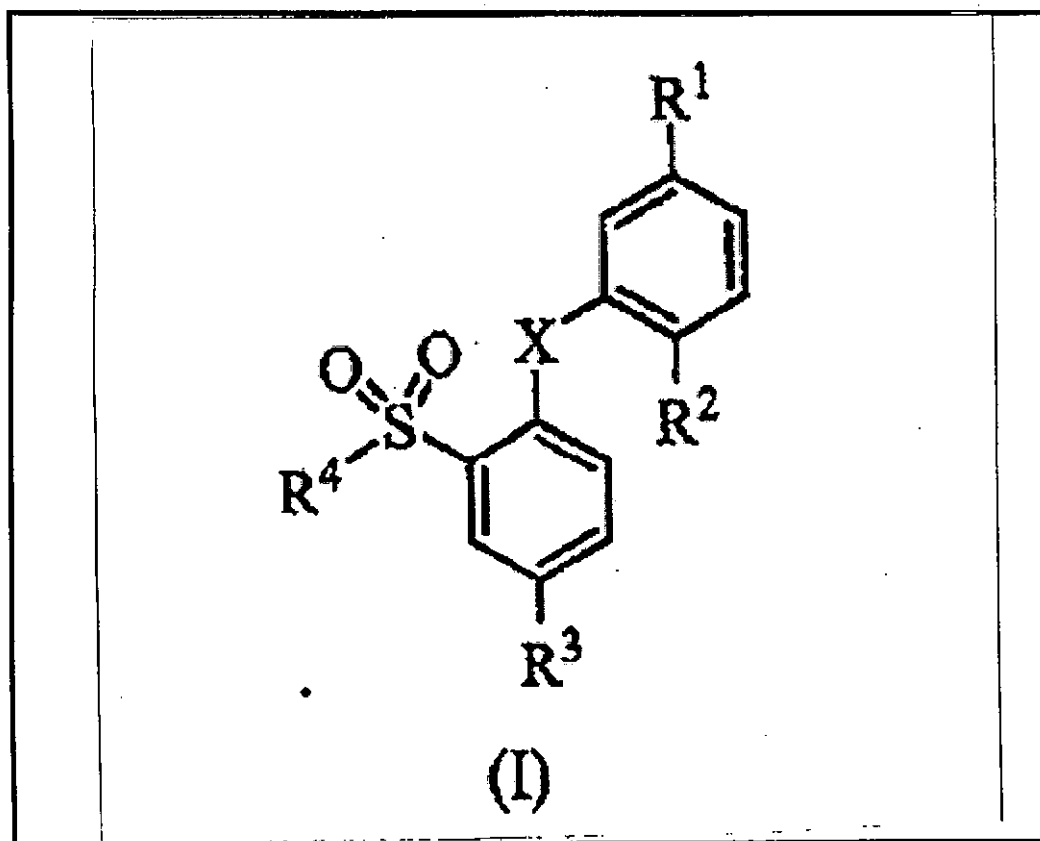
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

FIRMA:

C.C. 79.397.870

de Bogotá

T.P. 68.995

del C.S.J.

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

3

ANTAGONISTAS CCR3 ARILSULFONAMIDA 2,5-DISUSTITUIDOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama la prioridad a la Solicitud Provisional Estadounidense
5 No. 61/171,775, 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 2,5-disustituidas que son
10 útiles para 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.

15 ANTECEDENTES

Receptor 3 de quimocina CC (CCR3) es a un receptor acoplado de
proteína G de siete transmembranas, que se une a una variedad de quimocinas 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 quimocina principal expresado
20 en células inflamatorias alérgicas, que incluyen eosinófilos, basófilos, células madre, y
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.*
25 *1994, 93, 725-734*), rinitis alérgica (*Durham, Clin. Exp. Allergy 1998, 28 Suppl 2, 11-16.*),
dermatitis atópica (*Leung, J. Allergy Clin. Immunol. 1999, 104, S99-108*), y gastroenteritis
eosinofílica (*Bischoff et al, Am. J. Gastro. 1999, 94, 3521-3529*). Se ha demostrado que
eosinófilos activados liberaron proteína básica principal (MBP), que bloquean a los
receptores muscarínicos M2 inhibidores (M2Rs) en los nervios, incrementa la liberación de
30 acetilcolina, y potencializa la broncoconstricción vagamente mediada (*Evans et al, J. Clin.*
Invest. 1997, 100, 2254-2262).

24

2

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

648

649

650

651

652

653

654

655

656

657

658

659

660

661

662

663

664

665

666

667

668

669

670

671

672

673

674

675

676

677

678

679

680

681

682

683

684

685

686

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698

699

700

701

702

703

704

705

706

707

708

709

710

711

712

713

714

715

716

717

718

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782

783

784

785

786

787

788

789

790

791

792

793

794

795

796

797

798

799

800

801

802

803

804

805

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

842

843

844

845

846

847

848

849

850

851

852

853

854

855

856

857

858

859

860

861

862

863

864

865

866

867

868

869

870

871

872

873

874

875

876

877

878

879

880

881

882

883

884

885

886

887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

898

899

900

901

902

903

904

905

906

907

908

909

910

911

912

913

914

915

916

917

918

919

920

921

922

923

924

925

926

927

928

929

930

931

932

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

953

954

955

956

957

958

959

960

961

962

963

964

965

966

967

968

969

970

971

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

986

987

988

989

990

991

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

1001

1002

1003

1004

1005

1006

1007

1008

1009

1010

1011

1012

1013

1014

1015

1016

1017

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029

1030

1031

1032

1033

1034

1035

1036

1037

1038

1039

1040

1041

1042

1043

1044

1045

1046

1047

1048

1049

1050

1051

1052

1053

1054

1055

1056

1057

1058

1059

1060

1061

1062

1063

1064

1065

1066

1067

1068

1069

1070

1071

1072

1073

1074

1075

1076

1077

1078

1079

1080

1081

1082

1083

1084

1085

1086

1087

1088

1089

1090

1091

1092

1093

1094

1095

1096

1097

1098

1099

1100

1101

1102

1103

1104

1105

1106

1107

1108

1109

1110

1111

1112

1113

1114

1115

1116

1117

1118

1119

1120

1121

1122

1123

1124

1125

1126

1127

1128

1129

1130

1131

1132

1133

1134

1135

1136

1137

1138

1139

1140

1141

1142

1143

1144

1145

1146

1147

1148

1149

1150

1151

1152

1153

1154

1155

1156

1157

1158

1159

1160

1161

1162

1163

1164

1165

1166

1167

1168

1169

1170

1171

1172

1173

1174

1175

1176

1177

1178

1179

1180

1181

1182

1183

1184

1185

1186

1187

1188

1189

1190

1191

1192

1193

1194

1195

1196

1197

1198

1199

1200

1201

1202

1203

1204

1205

1206

1207

1208

1209

1210

1211

1212

1213

1214

1215

1216

1217

1218

1219

1220

1221

1222

1223

1224

1225

1226

1227

1228

1229

1230

1231

1232

1233

1234

1235

1236

1237

1238

1239

1240

1241

1242

1243

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

1279

1280

1281

1282

1283

1284

1285

1286

1287

1288

1289

1290

1291

1292

1293

1294

1295

1296

1297

1298

1299

1300

1301

1302

1303

1304

1305

1306

1307

1308

1309

1310

1311

1312

1313

1314

1315

1316

1317

1318

1319

1320

1321

1322

1323

1324

1325

1326

1327

1328

1329

1330

1331

1332

1333

1334

1335

1336

1337

1338

1339

1340

1341

1342

1343

1344

1345

1346

1347

1348

1349

1350

1351

1352

1353

1354

1355

1356

1357

1358

1359

1360

1361

1362

1363

1364

1365

1366

1367

1368

1369

1370

1371

1372

1373

1374

1375

1376

1377

1378

1379

1380

1381

1382

1383

1384

1385

1386

1387

1388

1389

1390

1391

1392

1393

1394

1395

1396

1397

1398

1399

1400

1401

1402

1403

1404

1405

1406

1407

1408

1409

1410

1411

1412

1413

1414

1415

1416

1417

1418

1419

1420

1421

1422

1423

1424

1425

1426

1427

1428

1429

1430

1431

1432

1433

1434

1435

1436

1437

1438

1439

1440

1441

1442

1443

1444

1445

1446

1447

1448

1449

1450

1451

1452

1453

1454

1455

1456

1457

1458

1459

1460

1461

1462

1463

1464

1465

1466

1467

1468

1469

1470

1471

1472

1473

1474

1475

1476

1477

1478

1479

1480

1481

1482

1483

1484

1485

1486

1487

1488

1489

1490

1491

1492

1493

1494

1495

1496

1497

1498

1499

1500

1501

1502

1503

1504

1505

1506

1507

1508

1509

<

5

10

20



25

30

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

X es O o S;

5 Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{1a})-$, $-\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{R}^{1d})-$, o $-\text{C}(\text{R}^{1a})(\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c})-$;

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;

r es un número entero de 1 a 6; y

10 cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno, fenilo, o bencilo; (b) cicloalquilo de C_{3-7} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o (c) Alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilo de C_{1-6} carbamoilo, di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, 15 cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterocicilcarbamoilo C_{3-7} ; 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 cuando X es O; Y es $-\text{N}(\text{R}^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada una son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; 20 entonces R^{1a} no es hidrógeno.

También proporcionadas en la presente están las 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 25 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 30 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 proporcionadas en la presente está un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición mediados por CCR3 en un sujeto, que comprenden 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 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 si 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 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 Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook de Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation y Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

El término “alrededor de” o “aproximadamente” se entiende un error aceptable para un valor particular como se determina por alguien con experiencia

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.

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 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.

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 (C_{1-20}), 1 a 15 (C_{1-15}), 1 a 10 (C_{1-10}), o 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o radical ramificado de hidrocarburo monovalente saturado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 10 (C_{3-10}), o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Como se utiliza en la presente, grupos alquilo lineal C_{1-6} 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 alqueno puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. El término "alqueno" también acepta radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o alternativamente, configuraciones "Z" y "E", como se aprecia por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Como se utiliza en la presente, el término "alqueno" abarca tanto el alqueno lineal o ramificado, a menos que se especifique de otra forma. Por ejemplo, alqueno 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 alqueno 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 alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo.

El término "alquino" 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 alquino puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. El término "alquino" también abarca tanto alquino lineal o ramificado, a menos que se especifique de otra forma. En ciertas modalidades, el alquino 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 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 alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-OCH) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$). Por ejemplo, *alquino 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, azulénilo, 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 "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, benzopirano, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzothiopirano, benzoxazinilo, p-carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropirano, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo, y 1,3,5-tritianilo. En ciertas modalidades, heterocíclico también puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, en donde R es, por ejemplo,

3

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno como se define en la presente. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, *n*-propoxi, 2-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi, y 2-naftiloxi. En ciertas modalidades, alcoxi puede sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. En ciertas modalidades, alcoxi es alquilo de C₁₋₆-oxi.

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, heteroarilo, heterociclilo O alcoxi, pueda sustituirse con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de, *por ejemplo*, (a) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro, 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, 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. Como se utiliza en la presente, todos los grupos que pueden sustituirse son "opcionalmente sustituidos", 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, heteroarilo, y heterociclilo; y -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)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, -

$\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, 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} , heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al cual están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

5 En ciertas modalidades, "ópticamente activo" y "enantiómericamente activo" se refiere a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiómero de no menos 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
10 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 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.

15 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 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
20 plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido contrario del reloj. El (+) prefijo indica que el compuesto es dextrogiratorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada 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.

 El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en la
25 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.

 El término "que ocurre naturalmente" o "nativo" cuando se utiliza en relación con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptido, células
30 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

15

refiere a un material que no se encuentra en forma natural o que ha sido estructuralmente modificado o sintetizado por el hombre.

El término "CCR3" se refiere a un receptor 3 de quemocina CC o una variante del mismo, que es capaz de mediar una respuesta celular a una variedad de quemocinas, 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 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 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 antagonista CCR3 puede actuar al interferir con la interacción de un receptor CCR3 y su ligando quemocina, que incluyen, pero no se limitan a, eotaxina (CCL11), eotaxina-3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), y/o RANTES (CCL5).

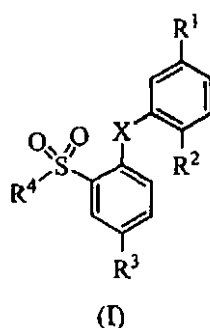
Los términos "trastorno o enfermedad mediados por CCR3" y "un padecimiento, trastorno o enfermedad mediada por CCR3" se refiere a un padecimiento, trastorno o enfermedad caracterizada por inapropiada, *por ejemplo*, menos que o mayor que normal, la actividad CCR3. Actividad funcional de CCR3 inapropiada 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 2,5-disustituidas que son
 5 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
 10 2,5-disustituida de la Fórmula I:



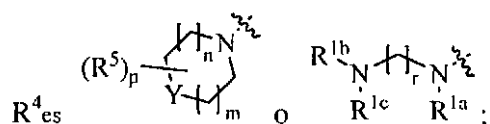
o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más
 diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o
 una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;

20 en donde:

R¹ y R² cada uno son independientemente (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, o
 guanidina; (b) alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, o alquiltio de C₁₋₆, en donde el alquilo, alcoxi,
 y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
 halo; (c) alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo;
 25 o (d) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)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}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

30 R³ es (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro, o hidroxilo; (b) alquilo de C₁₋₆, alcoxi,
 o alquiltio de C₁₋₆, en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y

5



15

20

r es un número entero de 1 a 6; y

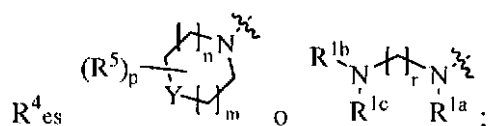
30

cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos

con la condición de que cuando X es O; Y es -N(R^{1a})-; m y n son 1; R¹ y R² cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R³ es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

R¹ y R² cada uno son independientemente (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, o alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, o alquiltio de C₁₋₆, en donde el alquilo, alcoxi, o alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que son independientemente (b) halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, fenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo; o (c) -R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -S(O)₂R^{1a}, -NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂R^{1d}, -S(O)₂R^{1a}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

R³ es (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro, o hidroxilo; (b) alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, o alquiltio de C₁₋₆, en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, o tetrazolilo; o (d) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, o -NR^{1a}C(O)OR^{1d}.



20 R^5 es (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} ,
alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son
independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C_{2-6} ,
alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo; o (d) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$,
 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, -
25 $S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

$$Y \text{ es } -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)_2-, -N(R^{1a})-, -C(R^{1a})(R^{1d})-, \text{ o } -C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$$

n es un número entero de 1 a 3:

r es un número entero de 1 a 6; y

5 arilo de C₆₋₁₄, alquilo de C₁₋₆ carbamoilo, di(alquilo de C₁₋₆)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C₃₋₇, y heterocicilcarbamoilo de C₃₋₇; y

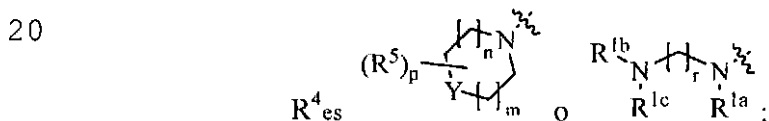
10 C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo de C1-6, di(alquilo de C₁₋₆)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C₃₋₇, y heterociclicarbamoilo de C₃₋₇; o

cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos
independientemente forman el heteroarilo o heterociclilo:

15 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0;
entonces R^{1a} no es hidrógeno.

En otra modalidad, en la Fórmula 1,

R¹ y R² cada uno son independientemente halo o alquilo de C₁₋₆,
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;



R⁵ es alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; X es O o S;

25 $\text{Y es -O-, -N(R}^{1a}\text{)-, -C(R}^{1a}\text{)(R}^{1d}\text{)-, o-C(R}^{1a}\text{)(NR}^{1b}\text{R}^{1c}\text{)-;}$

```
mes 1;
```

R³ es ciano o nitro;

n es 1 ó 2; p es 0, 1, ó 2;

```
res 2;
```

30 cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno; (b) cicloalquilo de C₃₋₇, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o (c) alquilo de C₁₋

6, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C₆₋₁₄, alquilo de C₁₋₆ carbamoilo, di(alquilo de C₁₋₆)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C₃₋₇, y heterociclicarbamoilo de C₃₋₇; y

5 cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo de C₁₋₆, di(alquilo de C₁₋₆)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C₃₋₇, y heterociclicarbamoilo de C₃₋₇; o

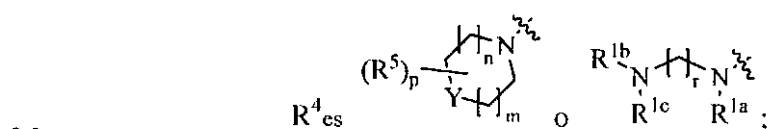
10 cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman heterociclilo; y

con la condición de que cuando X es O; Y es -N(R^{1a})-; m y n son 1; R¹ y R² cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R³ es nitro, y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

15 En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R¹ y R² cada uno son independientemente halo o alquilo de C₁₋₆;

R³ es ciano o nitro;



R⁵ es alquilo de C₁₋₆;

X es O o S;

Y es -O-, -N(R^{1a})-, -C(R^{1a})(R^{1d})- o -C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-;

m es 1;

25 n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

r es 2;

cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente hidrógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, heterociclilo, o alquilo de C₁₋₆; y

30 cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente alquilo de C₁₋₆; o cada par de R^{1b} y R^{1c}

21

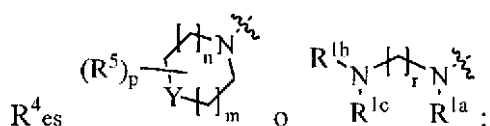
junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman heterociclilo; y

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente flúor, cloro, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo o isopropilo), o butilo (por ejemplo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o r-butilo);

R^3 es ciano o nitro;



R^5 es metilo;

X es O o S;

Y es $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

r es 2;

cada uno de R^{1a} es hidrógeno, 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), ciclopentilo, o 3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo; y

R^{1d} es hidrógeno;

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0;

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R³ es ciano o nitro;

$$R^{4cs} \text{---} (R^5)_p \text{---} \left[\begin{array}{c} \diagup \\ | \\ Y \end{array} \right]_n \text{---} \left[\begin{array}{c} \diagdown \\ | \\ N \end{array} \right]_m \text{---} Q$$

X es O o S:

Y es -O-, -N(R^{1a})-, -C(R^{1a})(R^{1d})-, o-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

res 2;

cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, isopropilo, 2-pentilo, 3-pentilo, ciclopentilo, o 5-butil-7-cloro-3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo;

R^{1d} es hidrógeno;

con la condición de que cuando X es O; Y es -N(R^{1a})-; m y n son 1; R¹ y R² cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R³ es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

En una modalidad, en la Fórmula I,

R¹ y R² cada uno son independientemente halo o alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

R^3 es ciano o nitro;

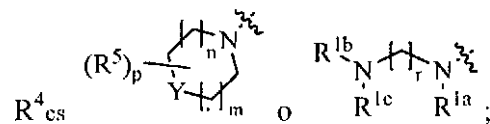
$$R^{4cs} \text{---} (R^5)_p \text{---} \left[\text{---} \text{N} \text{---} \right]_n \text{---} \left[\text{---} \text{Y} \text{---} \right]_m \text{---} O \text{---} \left[\text{---} \text{N} \text{---} \right]_r \text{---} \left[\text{---} \text{N} \text{---} \right]_s \text{---} R^{1b} \text{---} R^{1c} \text{---} R^{1a};$$

R⁵ es oxo; alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; o -C(O)OR^{1a};

```
res 2;
```

20 cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos
independientemente forman heterociclilo; y
con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2
cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro, y p es 0;
entonces R^{1a} no es hidrógeno.

25 R^3 es ciano o nitro;



m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

r es 2;

cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente hidrógeno, cicloalquilo de C_3 -

5 7, heterociclilo, o alquilo de C_{1-6} ; y

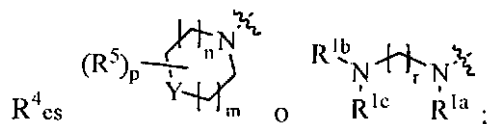
cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente alquilo de C_{1-6} ; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman heterociclilo; y

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2
 10 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente flúor, cloro, metilo, etilo, propilo
 (por ejemplo, n-propilo o isopropilo), o butilo (por ejemplo, R-butilo, 2-butilo, isobutilo, o r-
 15 butilo);

R^3 es ciano o nitro;



20 R^5 es metilo, oxo, o metoxicarbonilo;

X es O o S;

Y es $-O-$, $-S-$, $-\dot{S}(O)_2-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

m es 1;

n es 1 ó 2;

25 p es 0, 1, ó 2;

r es 2;

cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, rc-butilo, 2-butilo, isobutilo, o r-butilo), pentilo (por ejemplo, rc-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo), ciclopentilo, o 3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-
 30 ilo;

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo; y

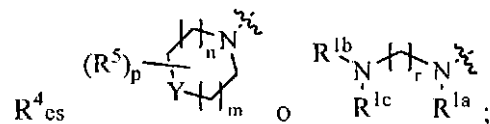
R^{1d} es hidrógeno;

5 con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en la Fórmula I,

R^1 y R^2 son cada independientemente flúor, cloro, o metilo;

10 R^3 es ciano o nitro;



R^5 es metilo, oxo, o metoxycarbonilo;

15 X es O o S;

Y es $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

20 r es 2;

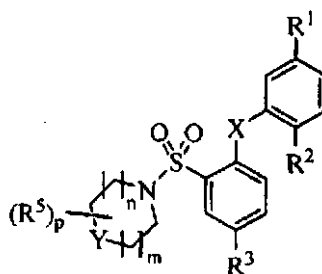
cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-pentilo, 3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o 5-butil-7-cloro-3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo;

R^{1d} es hidrógeno;

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

30 En otra modalidad, el arilsulfonamida de Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula II:



(II)

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
10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X, Y, m, n, y p son cada uno como se definen en la presente.

En una modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
15 halo; (c) alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo; o (d)

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

R^3 es (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro, o hidroxilo; (b) alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son
20 independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o tetrazolilo; o (d) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, o $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$;

R^5 es (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son
25 independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo; o (d) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

30 X es O o S;

Y es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

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;

5 cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno, fenilo, o bencilo; (b) cicloalquilo de C_{3-7} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o (c) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterocicilcarbamoilo de C_{3-7} ; y

10 cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente (a) hidrógeno o fenilo; o (b) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilo de C_{1-6} carbamoilo, di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilo de C_{3-7} carbamoilo, y C_{3-7} heterocicilcarbamoilo; o

15 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 cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

20 En otra modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente halo o d-e alquilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

R^3 es ciano o nitro;

R^5 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

25 X es O o S;

Y es $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

30 cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno; (b) Cicloalquilo de C_{3-7} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o (c)

alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(Ci^ alquilo)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y Heterociclilcarbamoilo C_{3-7} ; y

5 R^{1b} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclilcarbamoilo de C_{3-7} ; o

10 R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo; con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en la Fórmula II,

15 R^1 y R^2 cada uno son independientemente halo o alquilo de C_{1-6} ;

R^3 es ciano o nitro;

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

X es O o S;

Y es $-O-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

20 m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente hidrógeno, cicloalquilo de C_3 , heterociclilo, o alquilo de C_{1-6} ; y

25 R^{1b} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} ; o

R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo;

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; R^{1a} no es hidrógeno.

30 En aún otra modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente flúor, cloro, o metilo;

R^3 es ciano o nitro;

R^5 es metilo;

X es O o S;

Y es -O-, -N(R^{1a})-, -C(R^{1a})(R^{1d})-, o -C(R^{1a})(NR ^{1b} R ^{1c})-;

5 m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

10 cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo (*por ejemplo, n-propilo o isopropilo*), butilo (*por ejemplo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o r-butilo*), pentilo (*por ejemplo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, o 2,2-dimetilpropilo*), ciclopentilo, o 3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

15 cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo; y

R^{1d} es hidrógeno;

con la condición de que cuando X es O; Y es -N(R^{1a})-; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; R^{1a} no es hidrógeno.

20 En aún otra modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente flúor, cloro, o metilo;

R^3 es ciano o nitro;

R^5 es metilo;

X es O o S;

25 Y es -O-, -N(R^{1a})-, -C(R^{1a})(R^{1d})-, o -C(R^{1a})(NR ^{1b} R ^{1c})-;

m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

30 cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, isopropilo, 2-pentilo, 3-pentilo, ciclopentilo, o 5-butil-7-cloro-3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de

R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo;

R^{1d} es hidrógeno;

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2

- 5 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; R^{1a} no es hidrógeno.

En una modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente halo o alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

- 10 R^3 es ciano o nitro;

R^5 es oxo; alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; o

$-C(O)OR^{1a}$;

X es O o S;

- 15 Y es $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

m es 1;

n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

- 20 cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno; (b) cicloalquilo de C_{3-7} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o (c) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterocicilcarbamoilo de C_{3-7} ; y

- 25 R^{1b} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterocicilcarbamoilo de C_{3-7} ; o

- 30 R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo; con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2

cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; R^{1a} no es hidrógeno.

En otra modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente halo o alquilo de C_{1-6} ;

5 R^3 es ciano o nitro;

R^5 es oxo, Cm alquilo, o- $C(O)OR^{1a}$, en donde R^{1a} es alquilo de C_{1-6} ;

X es O o S;

Y es -O-, -S-, - $S(O)_2$ -, - $N(R^{1a})$ -, - $C(R^{1a})(R^{1d})$ -, o - $C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})$ -, m es 1;

n es 1 ó 2;

10 p es 0, 1, ó 2;

cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente hidrógeno, cicloalquilo de C_3 -

7, heterociclilo, o alquilo de C_{1-6} ; y

R^{1b} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} ; o

R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo;

15 con la condición de que cuando X es O; Y es - $N(R^{1a})$ -, m y n son 1; R^1 y R^2

cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0;

R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en Fórmula II,

R^1 y R^2 son cada independientemente flúor, cloro, o metilo;

20 R^3 es ciano o nitro;

R^5 es metilo, oxo, o metoxycarbonilo;

X es O o S;

Y es -O-, -S-, - $S(O)_2$ -, - $N(R^{1a})$ -, - $C(R^{1a})(R^{1d})$ -, o - $C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})$ -,

m es 1;

25 n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo o isopropilo), butilo (*por ejemplo*, *w*-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), ciclopentilo, o 3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

30

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo; y

R^{1d} es hidrógeno;

5 con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, en la Fórmula II,

R^1 y R^2 son cada independientemente flúor, cloro, o metilo;

10 R^3 es ciano o nitro;

R^5 es metilo, oxo, o metoxycarbonilo;

X es O o S;

Y es $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{1a})-$, $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, o $-C(R^{1a})(NR^{1b}R^{1c})-$;

m es 1;

15 n es 1 ó 2;

p es 0, 1, ó 2;

cada uno de R^{1a} es hidrógeno, metilo, isopropilo, 2-pentilo, 3-pentilo, ciclopentilo, o 5-butil-7-cloro-3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo;

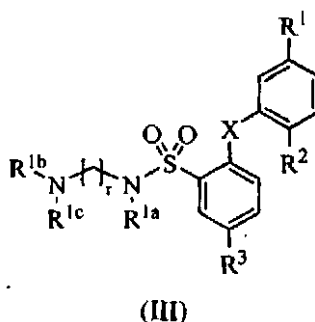
cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente metilo o etilo; o cada par de

20 R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo;

R^{1d} es hidrógeno;

con la condición de que cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0;
25 R^{1a} no es hidrógeno.

En aún otra modalidad, la arilsulfonamida de la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula III:



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
 5 una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , X , y R son cada uno como se definen en la presente.

En una modalidad, en la Fórmula III,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi,
 10 y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo; o (d) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1a}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^3 es (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro, o hidroxilo; (b) alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son
 15 independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o tetrazolilo; o (d) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, o $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$;

X es O o S;

20 r es un número entero de 1 a 6;

cada uno de R^{1a} y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno, fenilo, o bencilo; (b) cicloalquilo de C_{3-7} ; o (c) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclilcarbamoilo de C_{3-7} ; y
 25

cada uno de R^{1b} y R^{1c} es independientemente (a) hidrógeno o fenilo; o (b) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclilcarbamoilo de C_{3-7} ; o
 30

cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos

independientemente forman heteroarilo o heterociclilo.

En otra modalidad, en la Fórmula III,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente halo o alquilo de C_{1-6} ,
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

5 R^3 es ciano o nitro;

X es O o S;

r es 2;

R^{1a} es (a) hidrógeno; o (b) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con
uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo,
10 hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C1-6, di(alquilo de
 C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterocicilcarbamoilo de C_{3-7} ; y

R^{1b} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} , opcionalmente
sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado
de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C1-6,
15 di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterocicilcarbamoilo de C_{3-7} ;
o

R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

En aún otra modalidad, en la Fórmula III,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente halo o alquilo de C_{1-6} ;

20 R^3 es ciano o nitro;

X es O o S;

r es 2;

R^{1a} es hidrógeno; y

R^{1b} y R^{1c} cada uno son independientemente alquilo de C_{1-6} ; o

25 R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

En aún otra modalidad, en la Fórmula III,

R^1 y R^2 cada uno son independientemente flúor o metilo;

R^3 es ciano;

X es O o S;

30 r es 2;

R^{1a} es hidrógeno; y R^{1b} y R^{1c} son etilò; o

R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos independientemente forman pirrolidinilo o piperidinilo.

Los grupos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , X, Y, m, n, p, y R en la Fórmula I, n, o III 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 halo, ciano, nitro, hidroxilo, o guanidina. 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} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio son cada independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^1 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^1 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, *n*-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^1 es metilo. En ciertas modalidades, R^1 es alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo. En ciertas modalidades, R^1 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 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, R^1 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1a}$, 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, R^2 es halo, ciano, nitro, hidroxilo, o guanidina. 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} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio son cada independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^2 es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^2 es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e

isopropilo), butilo (n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t-butilo*), o pentilo (*por ejemplo*, «-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 alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo. En

5 ciertas modalidades, R^2 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 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.

10 En ciertas modalidades, R^2 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1a}$, 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, R^1 y R^2 son los mismos. En ciertas modalidades,

15 R^1 y R^2 son flúor. En ciertas modalidades, R^1 y R^2 son cloro. En ciertas modalidades, R^1 y R^2 son metilo.

En ciertas modalidades, R^1 y R^2 son diferentes. En ciertas modalidades, R^1 es flúor, cloro, o metilo. En ciertas modalidades, R^2 es flúor, cloro, o metilo.

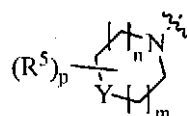
En ciertas modalidades, R^3 es hidrógeno, halo, ciano, nitro, o hidroxilo. En

20 ciertas modalidades, R^3 es ciano o nitro. En ciertas modalidades, R^3 es alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^3 es alqueno de C_{2-6} , alquino C_{2-6} , o tetrazolilo. En ciertas modalidades, R^3 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 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, R^3 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, o $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$; en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente.

30

37

En ciertas modalidades, R^4 es



en donde R^5 , Y, m, n, y p cada uno son como se definen en la presente; y R^5 no se une a

Y En ciertas modalidades, R^4

5 $\begin{matrix} R^{1b} & & R^{1c} \\ | & & | \\ N & - & N \\ | & & | \\ R^{1c} & & R^{1a} \end{matrix}$ le R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R son cada uno como se definen en la presente.

En ciertas modalidades, R^5 es halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, o guanidina.

En ciertas modalidades, R^5 es oxo. En ciertas modalidades, R^5 es alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo. En ciertas modalidades, R^5 es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^5 es metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, 2-butilo, isobutilo, o n-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^5 es metilo. En ciertas modalidades, R^5 es alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo. En ciertas modalidades, R^5 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, 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, R^5 es $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, o $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$; en donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} son cada uno como se definen en la presente. En ciertas modalidades, R^5 es $-C(O)OR^{1a}$, en donde R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas modalidades, R^5 es $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, R^5 es $-C(O)O$ -alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^5 es metoxycarbonilo.

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

En ciertas modalidades, Y es -O-. En ciertas modalidades, Y es -S-. En ciertas modalidades, Y es -S(O)-. En ciertas modalidades, Y es $-S(O)_2-$. En ciertas modalidades, Y es $-NR^{1a}-$, en donde R^{1a} es como se define en la presente. En ciertas modalidades, Y es $-C(R^{1a})(R^{1d})-$, en donde R^{1a} y R^{1d} son cada uno como se definen en la

presente. En ciertas modalidades, Y es $-CR^{1a}NR^{1b}R^{1c}$ - en donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno como se definen en la presente.

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

5 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.

10 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 es 1. En ciertas modalidades, r es 2. En ciertas modalidades, r es 3. En ciertas modalidades, r es 4. En ciertas modalidades, r es 5. En ciertas modalidades, r es 6.

15 En ciertas modalidades, R^{1a} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1a} es fenilo o bencilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es cicloalquilo de C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1a} es ciclopentilo o ciclohexilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R^{1a} es 3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es 5-butil-7-cloro-3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo. En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C_{1-6} ,
20 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclicarbamoilo de C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1a} es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1a} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, n-propilo e isopropilo),
25 butilo (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^{1a} es metilo, metilo, isopropilo, o 3-pentilo.

En ciertas modalidades, R^{1b} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1b} es fenilo. En ciertas modalidades, R^{1b} es bencilo. En ciertas modalidades, R^{1b} es cicloalquilo
30 de C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1b} es ciclopentilo. En ciertas modalidades, R^{1b} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno

independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclicarbamoilo C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1b} es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1b} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*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^{1b} es metilo o etilo.

En ciertas modalidades, R^{1c} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1c} es fenilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es bencilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es cicloalquilo de C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1c} es ciclopentilo. En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclicarbamoilo C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1c} es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1c} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, o *t*-butilo), o pentilo (*por ejemplo*, 3-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 o etilo.

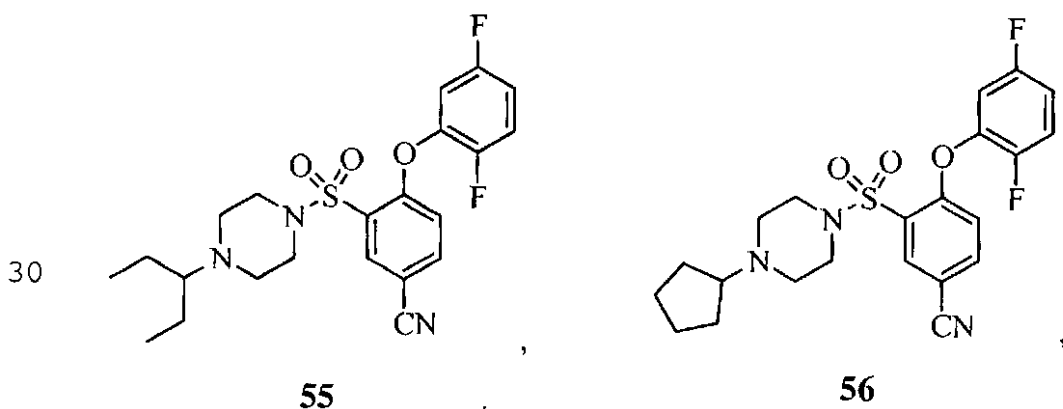
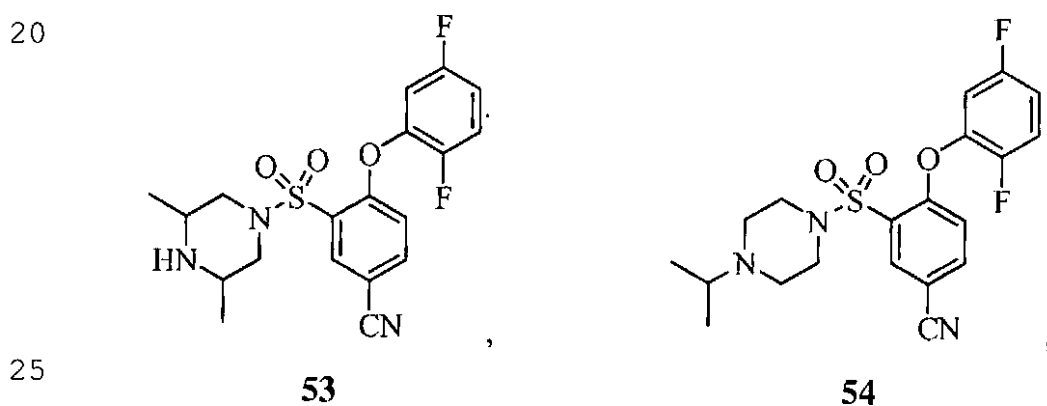
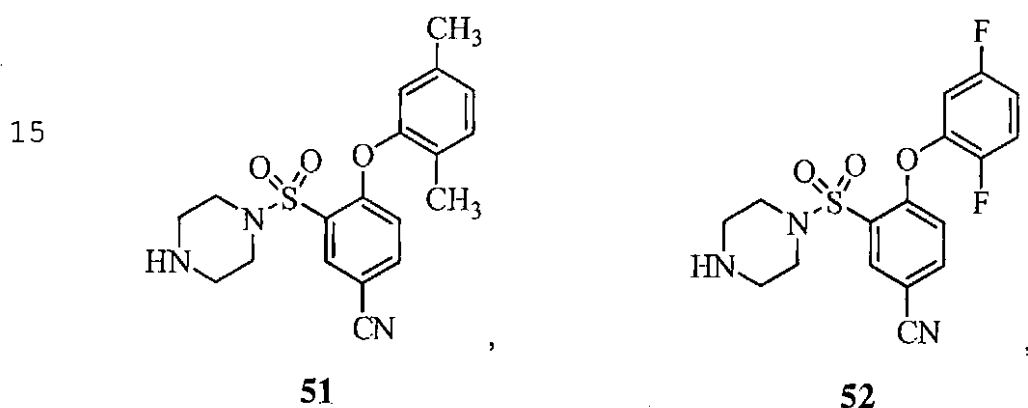
En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual se unen forman heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heteroarilo de 5- a 7-miembros. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo de 5- a 7-miembros. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo de 5- miembros. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman piperidinilo. En ciertas modalidades, R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman piperidinilo.

En ciertas modalidades, R^{1d} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{1d} es

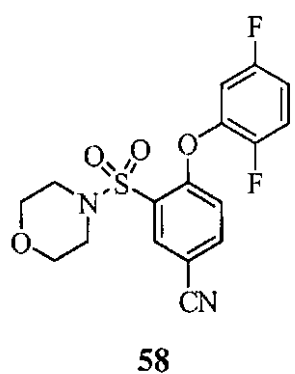
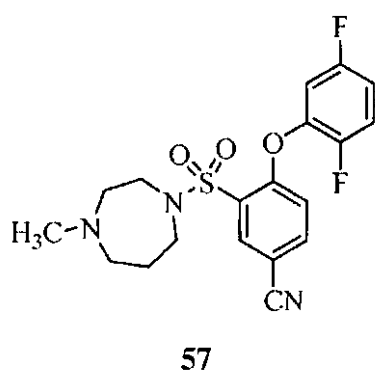
XO

fenilo o bencilo. En ciertas modalidades, R^{1d} es cicloalquilo de C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1d} es ciclopentilo. En ciertas modalidades, R^{1d} es alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo C_{3-7} , y heterocicliccarbamoilo C_{3-7} . En ciertas modalidades, R^{1d} es alquilo de C_{1-6} . En ciertas modalidades, R^{1d} es metilo, etilo, propilo (*por ejemplo*, *n*-propilo e isopropilo), butilo (*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^{1d} es metilo, isopropilo, o 3-pentilo. En ciertas modalidades, R^{1d} es 1-hidroxilisopropilo.

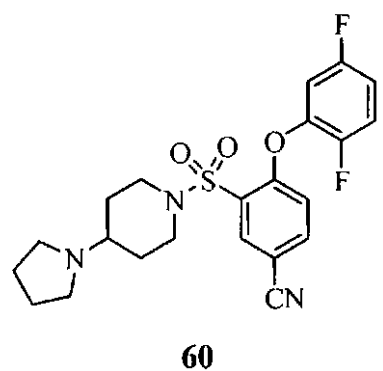
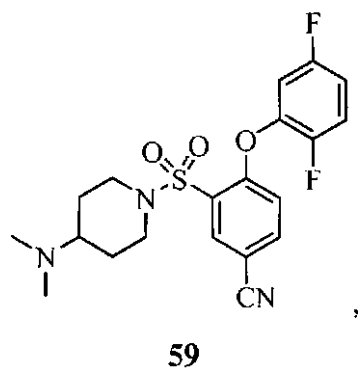
En una modalidad, proporcionadas en la presente es un compuesto seleccionada del grupo que consiste de:



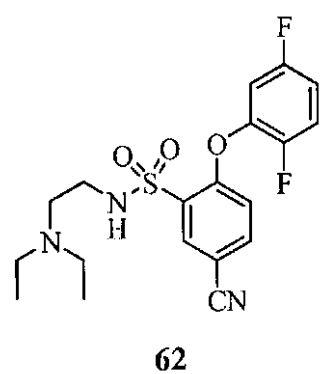
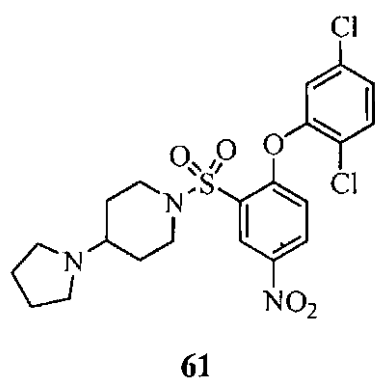
5



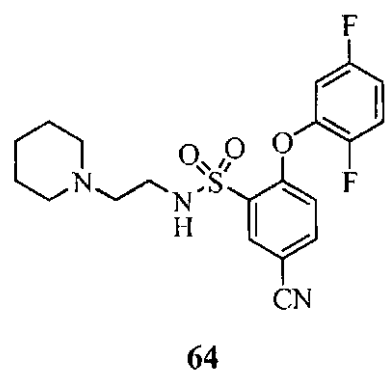
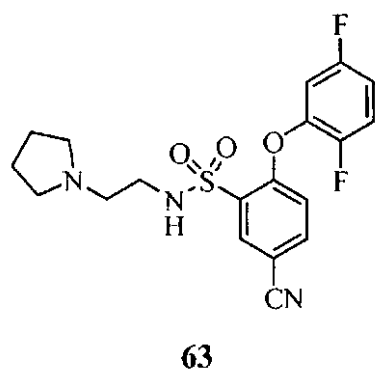
10



15



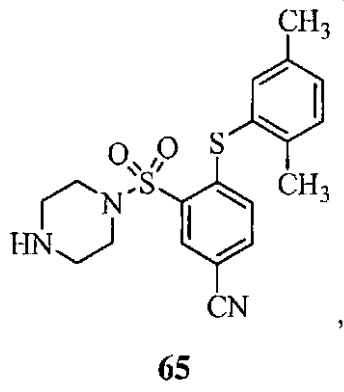
20



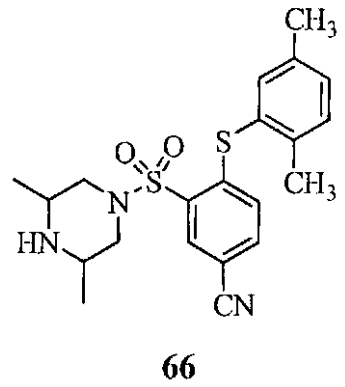
25

30

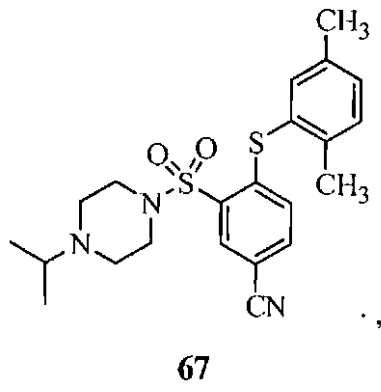
5



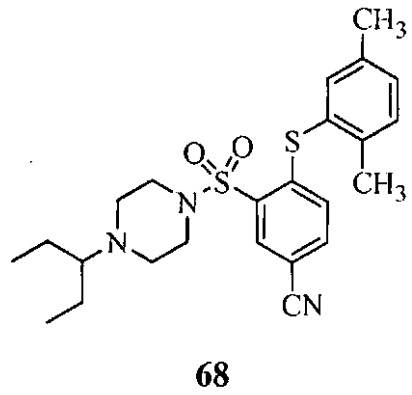
66



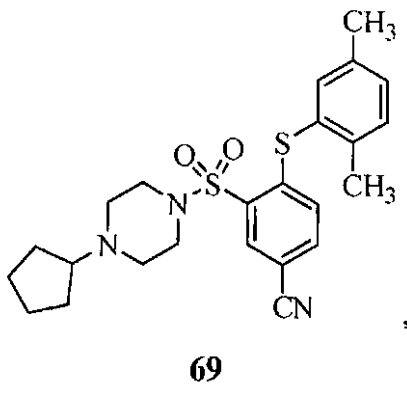
10



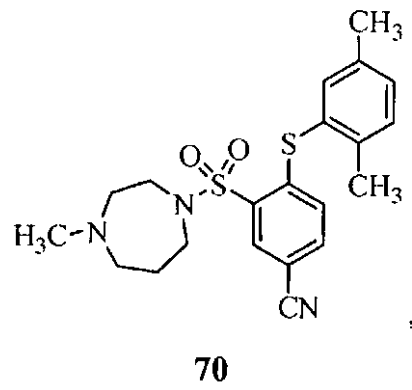
68



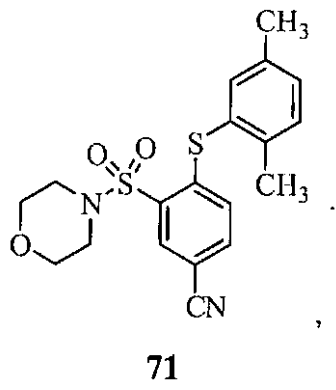
15



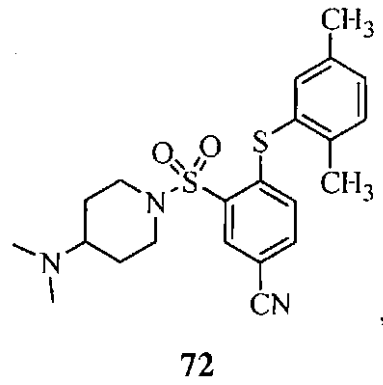
70



20



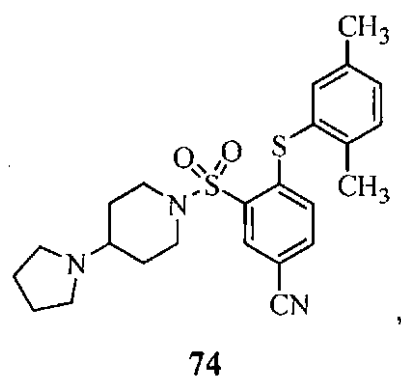
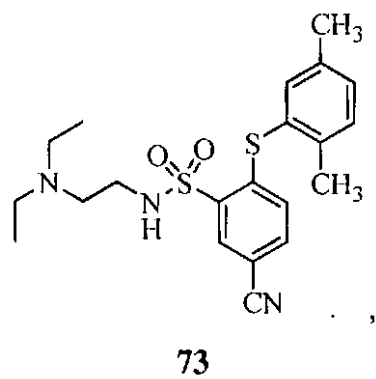
72



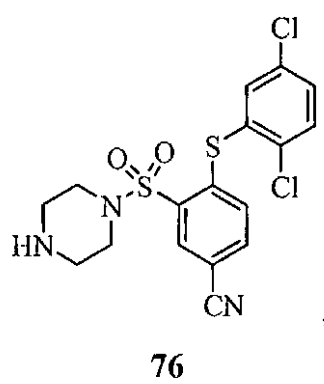
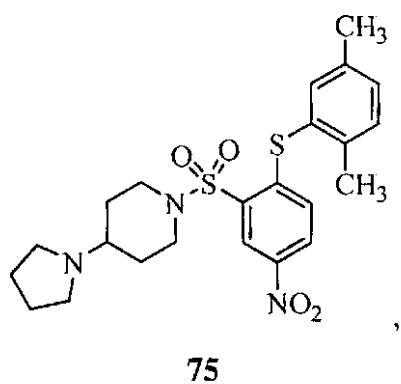
25

30

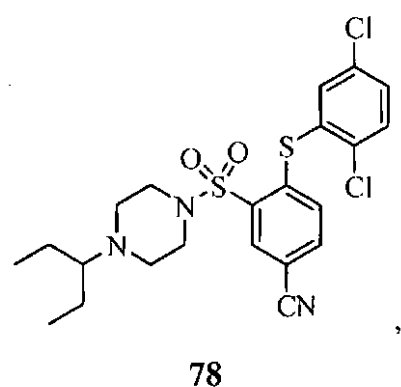
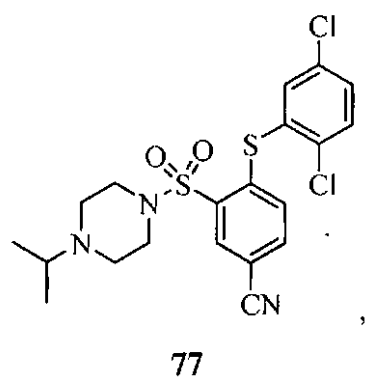
5



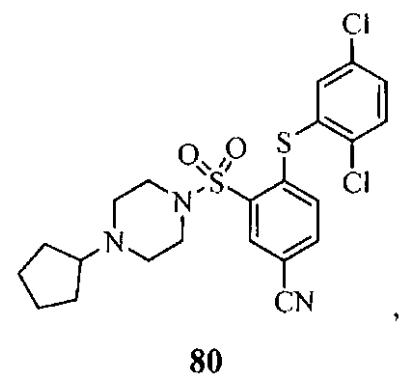
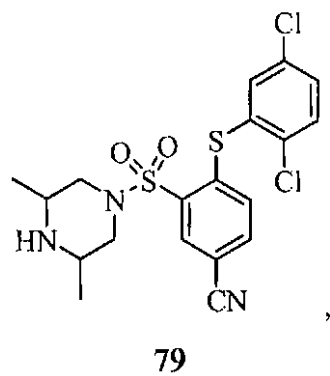
10



15



20

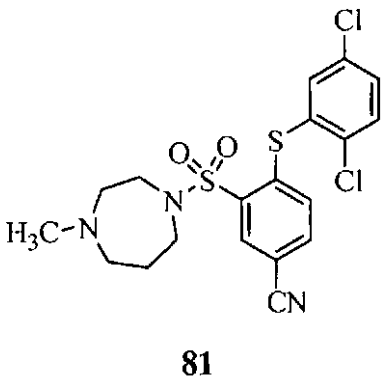


25

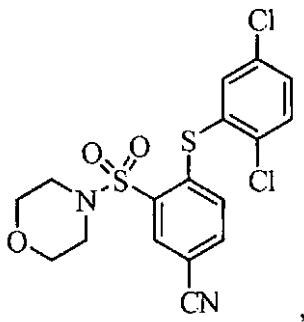
30

44

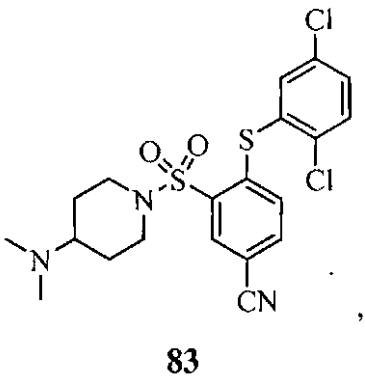
5



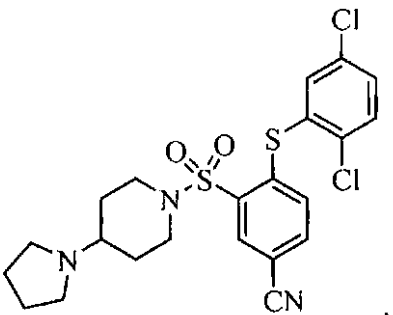
82



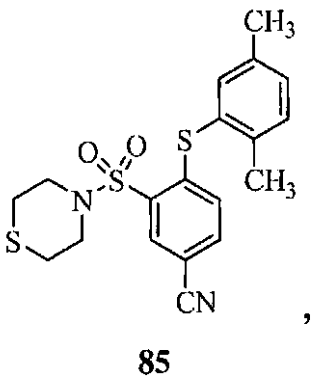
10



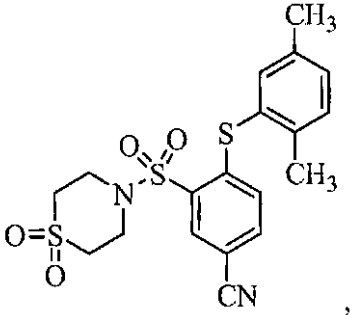
84



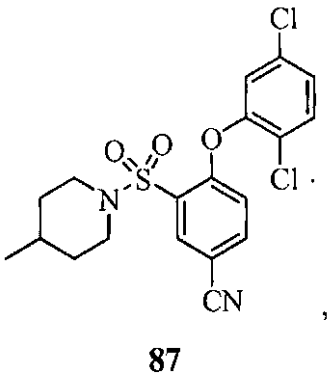
15



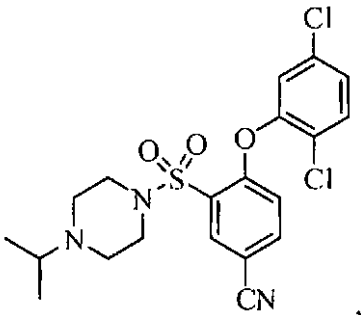
86



20



88

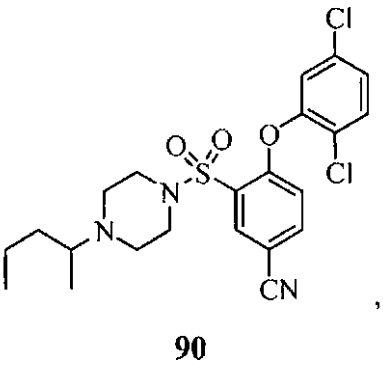
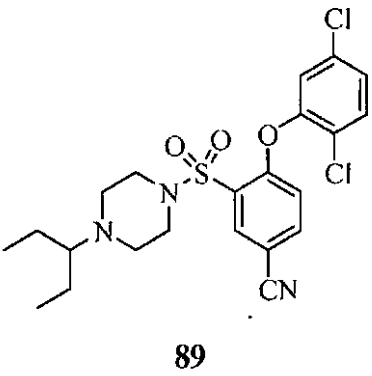


25

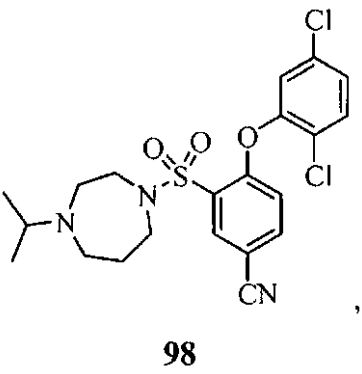
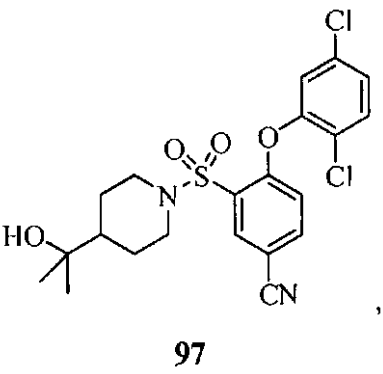
30

45

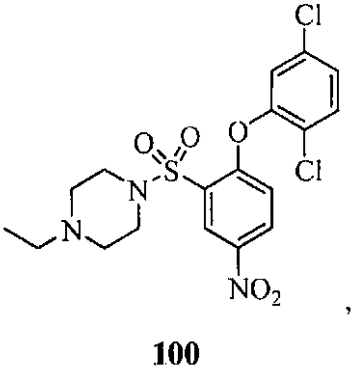
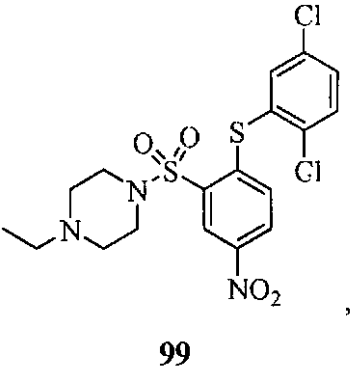
5



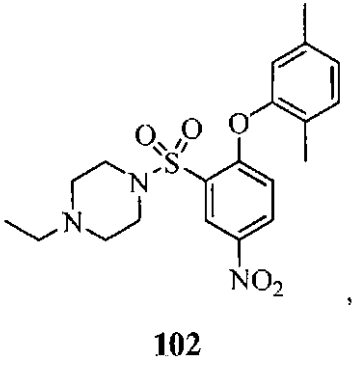
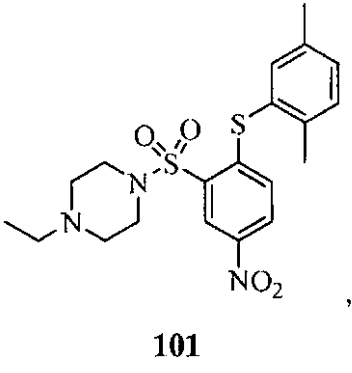
10



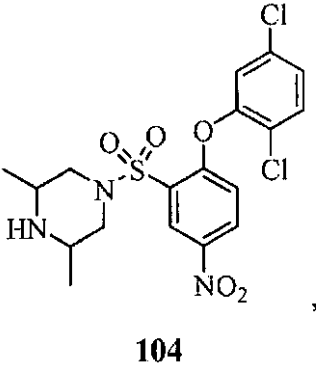
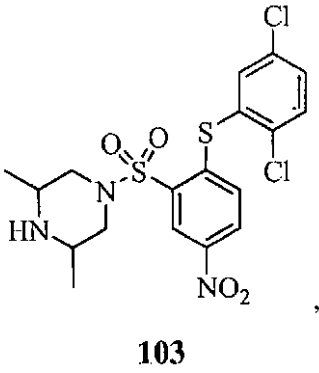
15



20

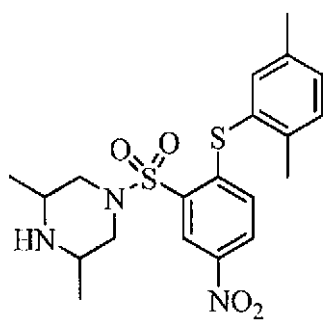


25

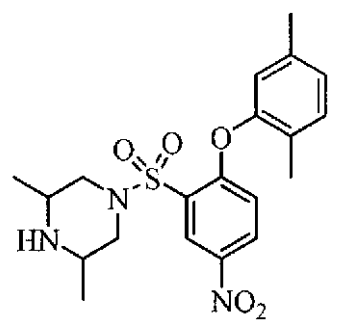


30

5

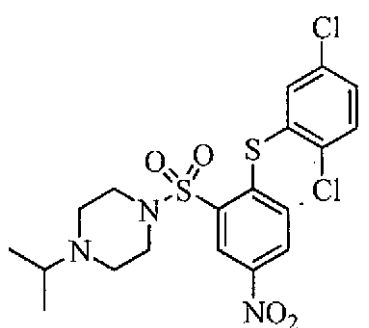


105

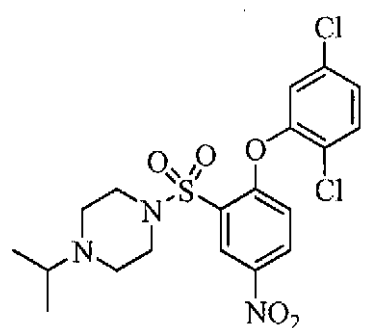


106

10

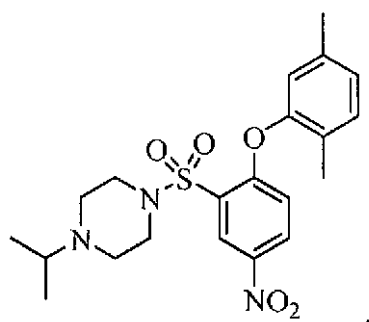


107

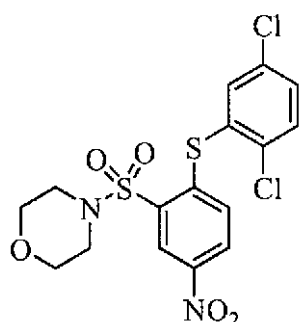


108

15

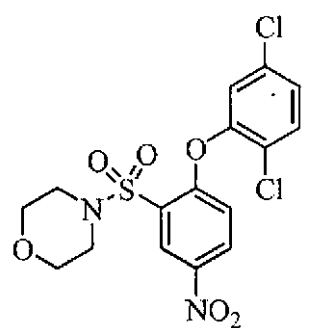


109

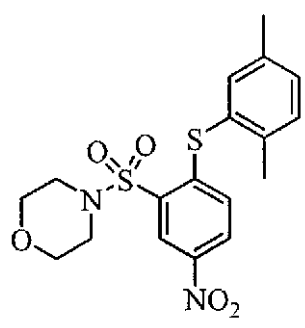


110

20



111

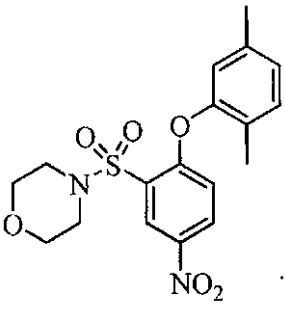


112

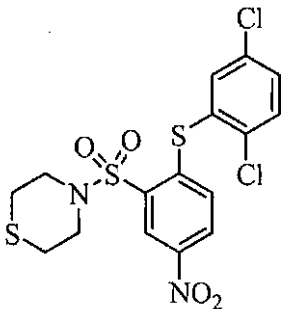
25

30

5

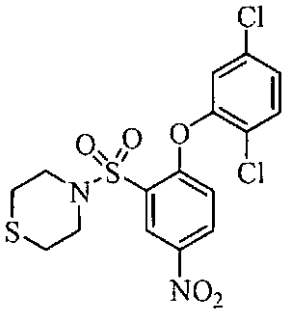


113

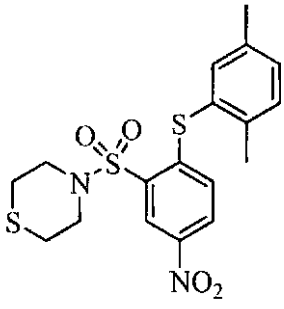


114

10

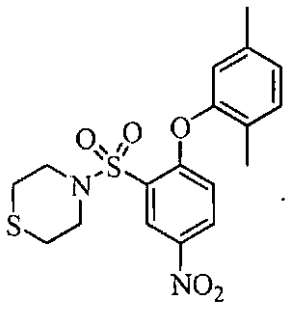


115

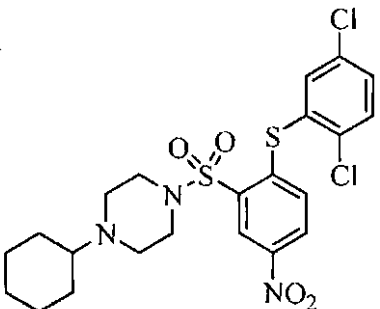


116

15

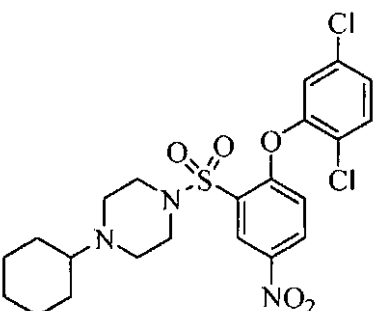


117

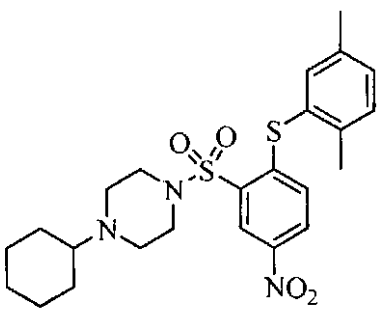


118

20



119

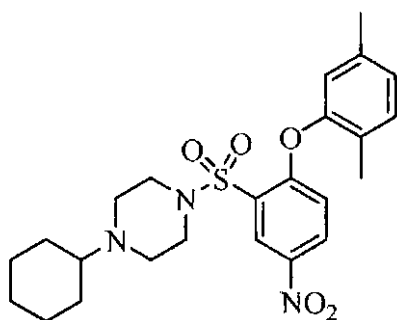
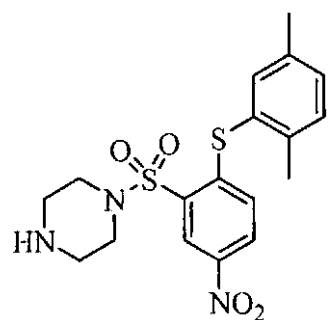


120

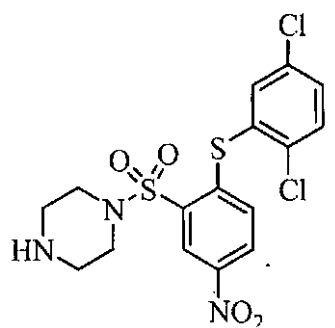
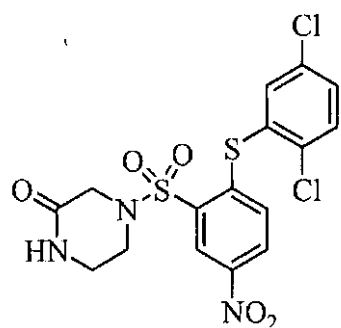
25

30

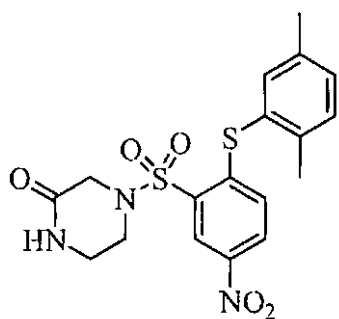
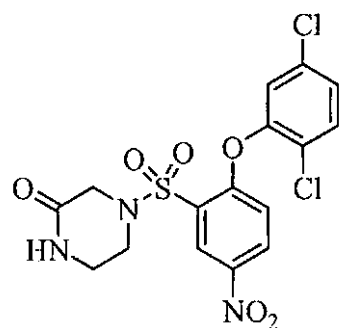
5

**121****122**

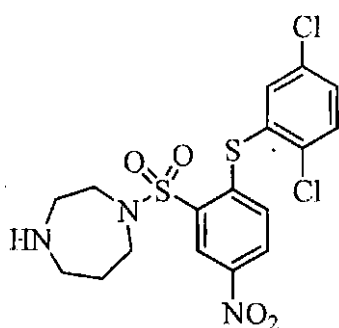
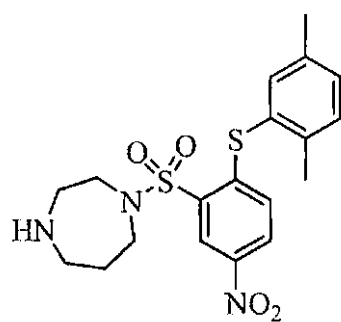
10

**123****124**

15

**125****126**

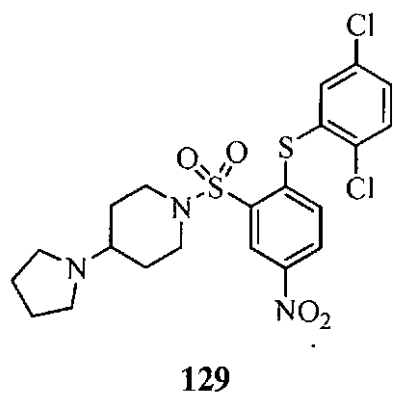
20

**127****128**

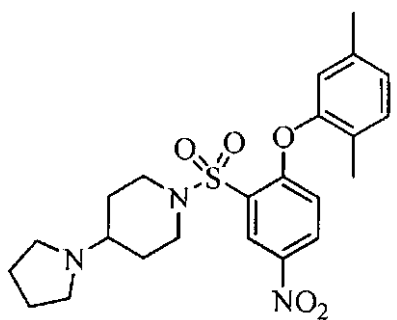
25

30

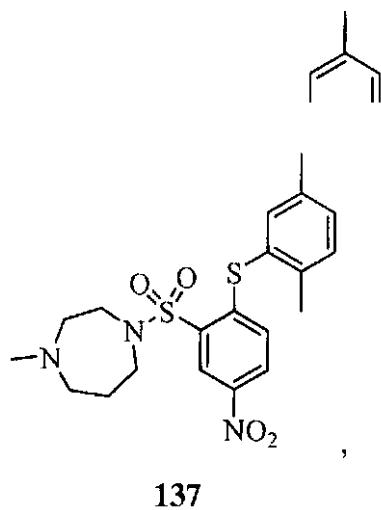
5



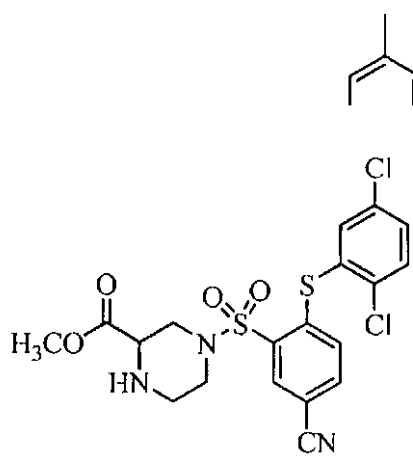
130



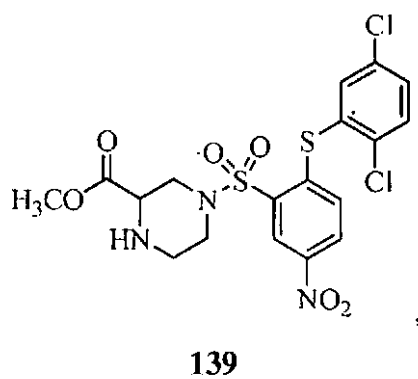
10



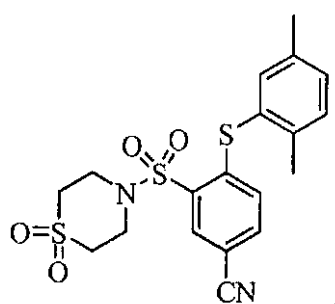
138



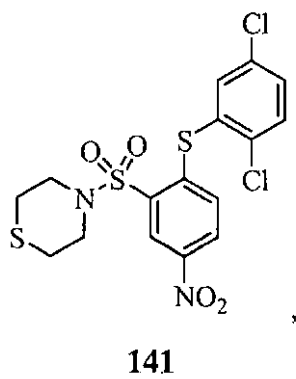
15



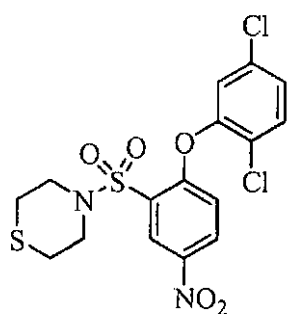
140



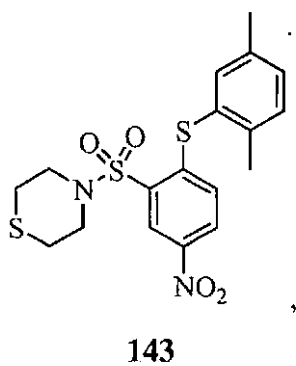
20



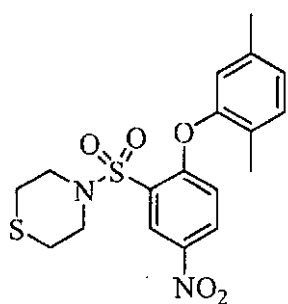
142



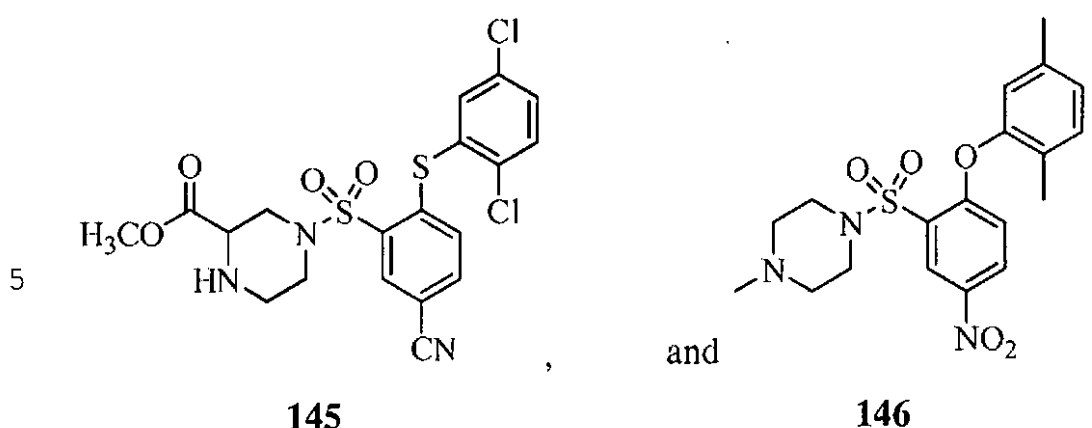
25



144



30



10 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
5 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
10 aceptables incluyen, aunque no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adipico, 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
15 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,
20 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
25 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
30 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

52

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.

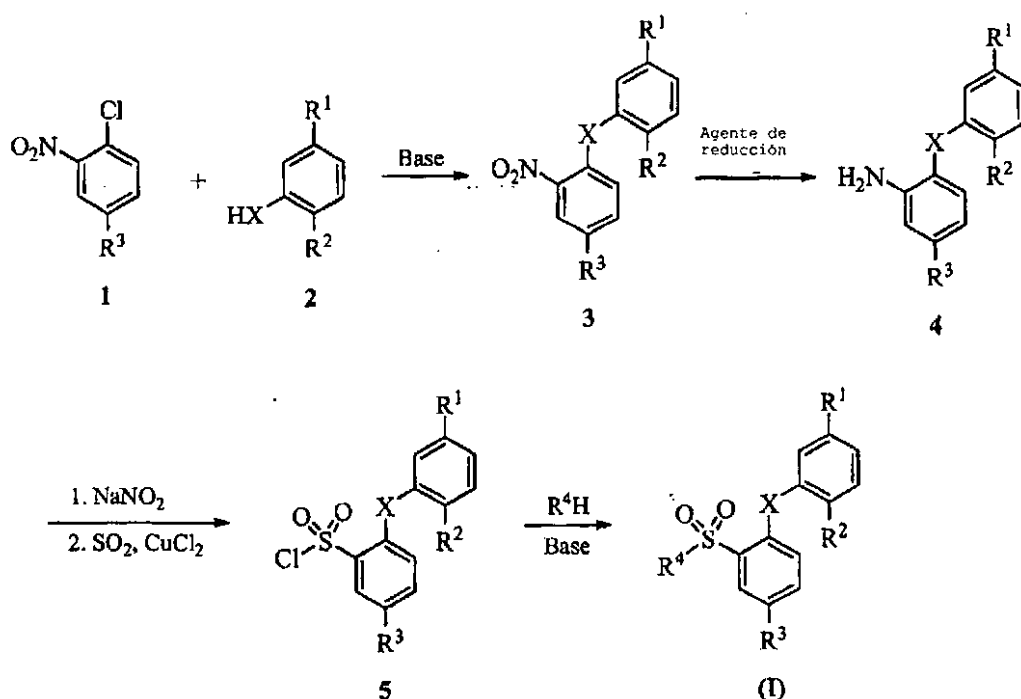
El compuesto proporcionado en la presente puede también proporcionarse como un profármaco, el cual es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de la Fórmula I y es fácilmente convertible en el compuesto parental *in vivo*. Los profármacos con frecuencia son útiles debido, en algunas situaciones, 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. Pharmac.* **1989**, 28, 497-507.

Métodos de Síntesis

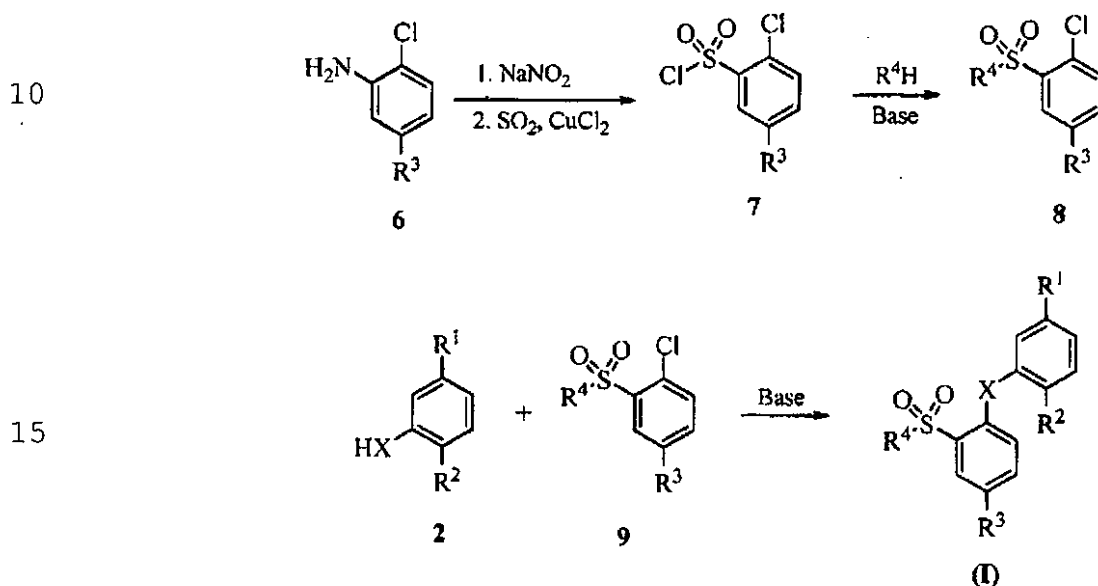
El compuesto proporcionado en la presente puede prepararse, aislarse u obtenerse mediante cualquier método conocido por alguien de experiencia en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I puede prepararse como se muestra en el Esquema I. Nitrobenceno 1 reacciona con el compuesto 2 *via* reacción de sustitución aromática en presencia de una base, tales como carbonato de potasio, para formar nitrobíarilo 3. Subsecuentemente, el nitrobíarilo 3 se reduce con un agente de reducción, tal como TiCl_2 o hidrosulfito de sodio, a aminobíarilo 4, el cual entonces se convierte a cloruro de sulfonilo 5 *via* la reacción de Sandmeyer. Un compuesto de la Fórmula I se forma al reaccionar cloruro de sulfonilo 5 con R^4H en presencia de una base, tal como trietilamina.

Esquema 1



Un compuesto de la Fórmula I también puede prepararse como se muestra en el Esquema 2. Anilina 6 primero se convierte en cloruro de sulfonilo 7 vía la reacción Sandmeyer. Subsecuentemente, el cloruro de sulfonilo 7 reacciona con R^4H en presencia de una base, tal como trietilamina, para formar clorobenceno 8, el cual entonces reacciona con el compuesto 2 vía reacción de sustitución aromática en el presencia de una base, tal como carbonato de potasio, para formar un compuesto de la Fórmula I.

Esquema 2



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

5

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 y Practice de Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd Edition, Rathbone et al, Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

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 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.

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 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 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 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 necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

20

A. Administración Oral

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

30

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 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.

5 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;
10 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
15 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
20 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,
25 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; licopodio; 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
30 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 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.

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 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 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, 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.

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 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
5 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.

10 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
15 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 dietilacetil; y un solvente miscible en
20 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 un polietilenglicol con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente
25 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,
30 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.

5 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.

10 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
15 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,
20 incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, de impulsos, controlada, dirigida y programada.

B. Administración Parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden
25 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.

30 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 cacahuate, 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.

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. 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, 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 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 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 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

63

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 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.

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,

66

intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

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, 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 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 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 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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.

- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse rectal, uretral, vaginal o perivaginalmente en las formas de supositorios,
- 25 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.

- 30 Supositorios rectal, uretral y vaginal son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, aunque se funden o

ablanden 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 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 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

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
5 micronizarse a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación, tal como 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
10 para formar nanopartículas, homogenización en alta presión, o secado por aspersión.

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
15 de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma del monohidrato. Otros 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
20 sacarina y sacarina de sodio.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o liberación modificada, incluyendo de liberación retardada, sostenida, por impulsos, controlada, dirigida y programada.

25

D. Liberación Modificada

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
30 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, 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 Estadounidenses 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; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500.

1. Dispositivos de Liberación Controlada con Matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en 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

71

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, poliiisobutileno, 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, 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 natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos y copolímeros de silicona-carbonato,

72

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 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 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

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 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 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

23

polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl), 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 adipico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

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, polivinil haluros, 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 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 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 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 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 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.

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

20

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.

30 Métodos de Uso

En una modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o

A

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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

28

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.

5 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 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
10 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.

 En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar, prevenir o
15 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
 mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más
20 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
 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
25 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.

30 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 se limitan a (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo anafilaxis sistémica y

5 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 síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, incluyendo dermatitis,

10 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, fúngicas y parasitarias, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo asma alérgico, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica,

15 enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis (incluyendo reumatoide y soriatrica), 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,

20 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; (10) trastornos cerebrovasculares, incluyendo lesión cerebral traumática,

25 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)

30 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 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.

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 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 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 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 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, 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 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 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 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 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 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, estreptomicina, 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 esteroideos 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.

10 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, inhibidores de enzima de conversión endotelial (ECE) inhibidores, tales como fosforamidona; antagonistas del receptor tromboxano, tales como ifetroban; abridores de canal de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de actividad PDGF; antagonistas de factor de activación de plaqueta (PAF); agentes anti-plaquetas, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; Inhibidores del Factor VIIa e Inhibidores del Factor Xa; inhibidores renina; inhibidores endopeptidasa neutrales (NEP); inhibidores vasopectidasa (inhibidores dual NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina, o nisbastatin), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina, o visastatin); escualeno inhibidores de sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácido de bilis, tales como questran; niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores ACAT; Inhibidores MTP; bloqueadores de canal de calcio, tales como besilato

de amlodipina; activadores de canal de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ethacrynic acid, ticrynafen, clorthalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como tejido plasminogen activado (tPA), recombinant tPA, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, y complejo de activador plasminogen streptocinasa anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, y glipizida), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), y agonistas PPAR-gamma; antagonistas del receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormona de crecimiento; inhibidores $\alpha P2$; inhibidores fosfodiesterasa, tales como inhibidores PDE III (por ejemplo, cilostazol) y inhibidores PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, y vardenafil); inhibidores de proteína tirosin cinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato mofetilo; agente quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes de alquilación, tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosureas, etileniminas, y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginase; inhibidores de farnesil-protein transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y hormona de luteinizar-antagonistas de hormona de liberación, y acetato de octreótido; agentes de microtúbulo-disruptor, tales como ecteinascidinas; agentes de estabilización de microtúbulo, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilones A-F; productos derivados de los vegetales, tales como vinca alcaloides, epipodofilotoxinas, y taxanos; y inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednison y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor

TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; y inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib y Rofecoxib; y agentes diversos tales como, hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatina, satraplatina, y carboplatina.

5 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
10 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
15 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,
20 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
25 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
30 incluyen, pero no se limitan a, embases de plástico sellado, botes, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, frascos, contenedores, syringes, 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, syringas, 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, polietilén glicol, y polipropilén glicol; y vehículos no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a,

aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, etiloleato, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

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

5

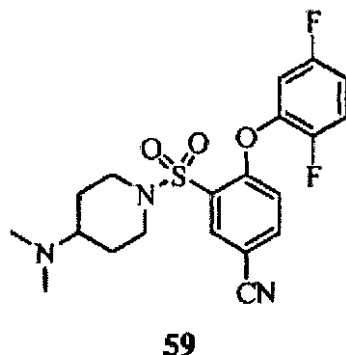
EJEMPLOS

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 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); eq. (equivalente) Hz (Hertz); MHz (megahertz); mmol (milimoles); hr o hrs (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masa); ESI (ionización de electroaspersión); TLC (cromatografía de capa delgada); R_t (tiempo de retención); SiO_2 (Silice); THF (tetrahidrofurano); DCM (diclorometano); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); Et_2O (dietiléter); HCl (ácido clorhídrico); K_2CO_3 (carbonato de potasio); NaOH (hidróxido de sodio); Na_2SO_4 (sulfato de sodio); NaCl (cloruro de sodio); MgSO_4 (Sulfato de Magnesio); NaH (hidruro de sodio); NaHCO_3 (bicarbonato de sodio) y TEA (triethylamina); NaNO_2 (nitrato de sodio); CuCl_2 Cloruro de cobre (II); SO_2 (dióxido de azufre); Me (metilo); Et (etilo); *t*Bu (*tert*-butilo; y BOC (*tert*-butoxicarbonilo).

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 °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 para ejemplificar la química aplicable a través del uso de Ejemplos específicos y no son indicativos del alcance de la descripción.

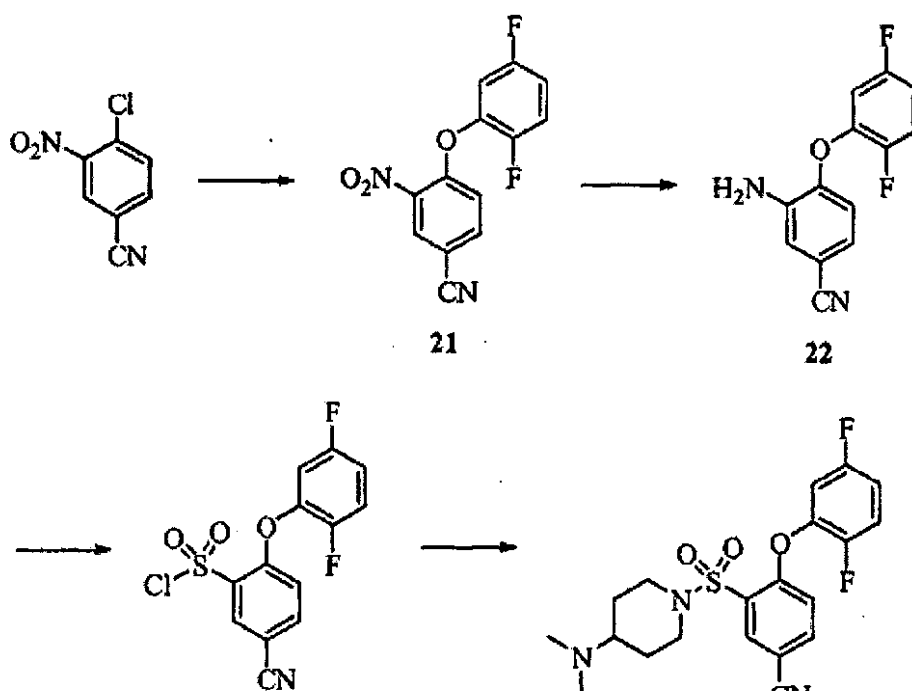
Ejemplo 1

Preparación de 4-(2,5-difluorofenoxi)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo



El Compuesto 59 se sintetizó como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-nitrobenzonitrilo **21**. Una solución de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (5 g) en THF (200 mL) a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (19 g), seguido por 2,5-difluorofenol (3.7 g). Después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, el sólido se filtró y enjuagó con cantidades copiosas de EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, agua, y solución $NaCl$ acuosa saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituro con hexanos y se colectó por succión para proveer el producto **21** deseado, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adición.

3-Amino-4-(2,5-difluorofenoxi)benzonitrilo **22**. Una mezcla de dihidrato cloruro de Estaño (II) (18.238 g, 81.00 mmol) en EtOH (65.00 mL) y HCl (12 M, 10.00 mL)

se agitó a 70 °C hasta que la solución llegue a estar clara. El Compuesto 21 (5.60 g, 20.28 mmol) se agregó entonces durante 10 min. La solución se mantuvo ligeramente a reflujo durante la adición. La reacción se monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos, R_f = 0.65). La reacción se completó después a reflujo durante 1.5 horas, como se indicó por la ausencia del material de partida (TLC). Se agregó agua (80 mL) y la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto deseado se precipitó como un sólido blanco durante el enfriamiento. La mezcla además se enfrió y agitó durante 30 min a 15°C. La precipitación resultante se colectó vía filtración bajo vacío, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar el compuesto 22 como un sólido blanco (3.60g, 99.0% Pureza HPLC, 63% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.92 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H).

Cloruro de 5-ciano-2-(2,5-difluorofenoxi)benceno-1-sulfonilo de 23. A una solución del compuesto 22 (4.20 g, 14.86 mmol) en ácido acético (50.00 mL) se agregó HCl (12 M, 40.00 mL). La solución se agitó en un baño con hielo. Una solución de NaNO_2 (1.230g, 17.83 mmol) en agua (5 mL) se agregó a gotas al compuesto 22 que contiene una solución con agitación. La mezcla de reacción se agitó en un baño con hielo durante 2 horas más. En un frasco separado, SO_2 se burbujeó a través del ácido acético (100 mL) durante 45 min para formar una solución SO_2 saturada. CuCl_2 (1.267 g, 7.43 mmol) se agregó entonces a solución saturada SO_2 y se agitó durante unos 15 min adicionales. La solución CuCl_2 entonces se enfrió con un baño con hielo y se agitó durante 10 min. La solución que contiene el compuesto 22 se agregó entonces a gotas en la solución de CuCl_2 . Después de la adición, la solución se agitó durante 45 min. adicionales y entonces se vertió en agua con hielo y se agitó durante 1 hr. El precipitado anaranjado resultante se recolectó a través de filtración. El sólido (3.5 g) se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó con cromatografía eluida con DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron in vacuo. El sólido resultante se trituró con DCM y hexanos, y se filtró para obtener el compuesto 23 como un sólido amarillo/blanco (0.600 g, pureza 95% HPLC, 12.2% de rendimiento). Una segunda trituración del filtrado dió 150 mg de producto impuro.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-(dimetilamino) piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

59. A una solución del compuesto 23 (0.080 g, 0.24 mmol) en DCM (10.00 mL) se agregó 4-dimetilaminopiperidina (0.040 g, 0.31 mmol) y TEA (0.043 g, 0.31 mmol). 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 30 min, como se indica por la ausencia del material de partida (TLC). Se agregó entonces agua y se extrajo dos veces con DCM. Extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron in vacuo para formar un aceite amarillo. El aceite se trituró con DCM y hexanos, y se filtró para dar el compuesto 59 como un polvo blanco (0.85 g, 97.4% Pureza HPLC, 84% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 11$ Hz, 2H), 1.35 (m, 2H); MS (ESI, El^+): $m/z = 422$ (MH^+); punto de fusión: 154 - 157 °C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-(dimetilamino)pipe-ridin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato 59. A una solución de neutral compuesto 59 (25.0 mg, 0.06 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (60.0 μ L, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de agregar 2 mL de dietil éter. Un precipitado blanco se formó y colectó mediante filtración para obtener el compuesto 59 clorhidrato de como un sólido blanco (25.0 mg, 100% Pureza HPLC, 91% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.78 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.78 (t, $J_1 = J_2 = 12$ Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.11 (m, 2H), 1.64 (m, 2H); MS (ESI, El^+): $m/z = 422$ (MH^+); punto de fusión: 250 - 252 °C.

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

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, diclorhidrato 52. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.41 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.16 (m, 4H); MS (ESI, El^+): $m/z = 380$ (MH^+); punto de fusión: 125 - 143 °C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo 53. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, J_1

92

= 2 Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.17 (t, $J_1 = J_2 = 11$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 8$ Hz, 6H); MS (ESI, El^+): $m/z = 408$ (MH⁺); punto de fusión: 157 - 159 °C

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,

- 5 diclorhidrato 53. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.50 (m, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.89 (t, $J_1 = J_2 = 12$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6$ Hz, 6H); MS (ESI, El^+): $m/z = 408$ (MH⁺).

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **54.**

- 10 Pureza HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.46 (m, 4H), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 6H); punto de fusión: 179 - 182 °C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,

- 15 clorhidrato 54. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.00 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, El^+): $m/z = 422$ (MH⁺).

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

- 20 **55.** Pureza HPLC: 97%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.81 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 6H); punto de fusión: 107 - 109 °C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,

- 25 clorhidrato 55. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.72 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.06-3.17 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.94 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, El^+): $m/z = 450$ (MH⁺); punto de fusión: 206 - 209 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-difluorofenoxi)benzonitrilo **56.**

- 30 Pureza HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), (m,

4H), 2.46 (m, 5H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 448$ (MH⁺); punto de fusión: 158 - 160 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-difluorofenoxi)benzonitrilo, clorhidrato 56. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.06 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.52 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.53 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 448$ (MH⁺).

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato 57. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.88 (, 1H), 3.49-3.59 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.15 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 408$ (MH⁺); punto de fusión: 238-242°C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(morfolinosulfonil)benzo-nitrilo 58. Pureza HPLC: 99%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.28 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), (m, 4H); punto de fusión: 165 - 168 °C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo 60. Pureza HPLC: 99%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 448$ (MH⁺); punto de fusión: 189-192 °C.

4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(4-(pirrolidin-1-ilo)piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato 60. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.92 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.78 (t, *J*₁ = *J*₂ = 12 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 448$ (MH⁺); punto de fusión: 260 - 263 °C.

5-Ciano-*N*-(2-(diemilamino)etil)-2-(2,5-difluorofenoxi)benceno-sulfonamide, clorhidrato 62. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.47 (s, 1H), 8.39 (t, *J*₁ = *J*₂ = 6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.55 (m,

94

1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (m, 6H), 1.20 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 410$ (MH⁺); punto de fusión: 180 -182 °C.

5-Ciano-2-(2,5-difluorofenoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benceno-sulfonamide

63. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J_1 = J_2 = 1$ Hz, 2H), 2.29 (s, 4H), 1.56 (s, 4H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 408$ (MH⁺); punto de fusión: 122 - 125 °C.

5-Ciano-2-(2,5-difluorofenoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benceno-sulfonamida,

clorhidrato 63. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 408$ (MH⁺); punto de fusión: 229 -232 °C.

5-Ciano-2-(2,5-difluorofenoxi)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benceno-sulfonamide

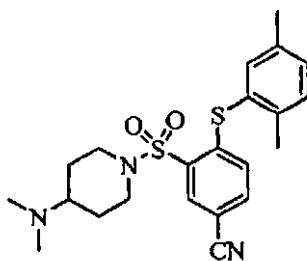
64. Pureza HPLC: 99.5%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (pico expandido, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J_1 = J_2 = 1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 4H), 1.24-1.38 (m, 6H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 422$ (MH⁺); punto de fusión: 70 - 80 °C.

5-Ciano-2-(2,5-difluorofenoxi)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benceno-sulfonamida,

clorhidrato 64. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.10 (s, 1H), 8.38 (t, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 5H), 1.36 (m, 1H); MS (ESI, EI⁺): $m/z = 422$ (MH⁺); punto de fusión: 210 - 213 °C.

Ejemplo 2

Preparación de 3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il-sulfonil)-4-(2,5-dimetilfeniltio)benzonitrilo

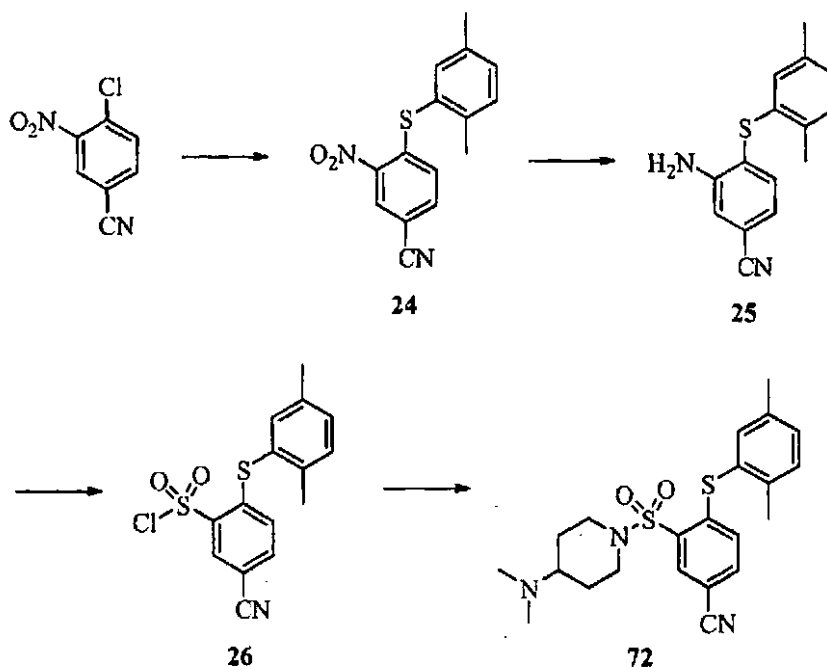


72

95

El Compuesto 72 se sintetizó como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-nitrobenzonitrilo **24**. A una solución de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (5.4 g, 29.67 mmol) en THF (100 mL) se agregó 2,5-dimetiltiofenol (4.921 g, 35.60 mmol) y K_2CO_3 (20.45 g, 148.0 mmol). La reacción se monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos). Después se llevó a reflujo durante 16 horas, la reacción se completó. El sólido se filtró y se lavó con cantidades copiosas de EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado, agua, solución NaCl saturada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó in vacuo. El sólido resultante entonces se sometió a sonificación en hexanos y se filtró para dar el compuesto **24** como un sólido amarillo/blanco (8.00 g, 97.8% Pureza HPLC, 95% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.77 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

3-Amino-4-(2,5-dimetilfeniltio)benzonitrilo **25**. A una mezcla de Estaño (II) dihidrato de cloruro (25.218 g, 112.0 mmol) en EtOH (85.0 mL) y HCl conc. (12 M, 15.0 mL) se agitó a 70°C hasta que se formó una solución clara. El Compuesto **24** (8.0 g, 28.14 mmol) se agregó entonces sobre 10 min. La solución se mantuvo ligeramente a reflujo durante la adición. La reacción se monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos, $R_f = 0.65$). La reacción se completó, después se llevó a reflujo durante 1.5 horas como se

indica por la ausencia del material de partida (TLC). Se agregó agua (35 mL) y la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La precipitación ocurrió durante el enfriamiento. La mezcla además se enfrió y se agitó durante 30 min a 15°C. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar el compuesto 25 como un sólido blanco (5.30 g, 95% Pureza HPLC, 65% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Cloruro de 5-Ciano-2-(2,5-dimetilfeniltio)benzeno-1-sulfonilo **26**. A una solución del compuesto 25 (5.00 g, 17.19 mmol) en ácido acético (80 mL) se agregó ácido clorhídrico ((12 M, 50.0 mL). La mezcla se agitó en un baño con hielo. Una solución de NaNO₂ (2.97 g, 43.00 mmol) en agua (7 mL) se agregó a gotas al compuesto 25 que contiene la solución agitada en un baño con hielo. Después de la adición, la solución resultante se agitó en un baño con hielo durante 1 hr. En un frasco separado, SO₂ se burbujeó a través del ácido acético (40 mL) durante 45 min a temperatura ambiente para formar una solución SO₂ saturada. Dihidrato cloruro de cobre II (1.47 g, 8.60 mmol) se agregó entonces a la solución saturada SO₂ y se agitó durante unos 15 min adicionales. La solución SO₂ saturada entonces se enfrió con un baño con hielo y se agitó durante 10 min. La solución que contiene el compuesto 25 se agregó entonces a gotas en la solución saturada SO₂. Después de la adición, la solución se agitó durante adicionales 45 min. La mezcla de reacción entonces se vertió en agua con hielo y se agitó durante 1 hr. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto 26 como un sólido anaranjado (2.00 g, 65% Pureza HPLC, 35% de rendimiento).

3-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-dimetilfeniltio)benzonitrilo **72**. A una solución del compuesto 26 (0.200 g, 0.59 mmol) en DCM se agregó TEA (0.090 g, 0.89 mmol) y 4-dimetilaminopiperidina (0.114 g, 0.89 mmol). La reacción se monitoreó por HPLC. La reacción se completó después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. DCM se eliminó in vacuo, y el sólido resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía con un gradiente de 10 a 30% MeOH en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporó in vacuo para dar un aceite, el cual se trituró con DCM y hexanos, y entonces se filtró para dar el compuesto 72 como un sólido durazno (0.124 g, 49% de rendimiento). Pureza HPLC: 96.5%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d6): δ 8.22 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.8 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.79 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.43 (m, 2H); MS (ESI, El^+): $m/z = 430$ (MH^+); punto de fusión: 136 - 139 °C.

5 3-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-dimetilfeniltio)-benzonitrilo, clorhidrato 72. A una solución de neutral compuesto 72 (30.0 mg, 0.07 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (60.0 μ L, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de agregar 2 mL de dietiléter. Un precipitado blanco se formó y colectó mediante filtración para obtener el

10 compuesto 72, clorhidrato como un sólido blanco (32.0 mg, 97.6% Pureza HPLC, 100% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.62 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 5$ Hz, 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); MS (ESI, El^+): $m/z = 430$ (MH^+);

15 punto de fusión: 242 - 244 °C.

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

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(piperazin-1-ilsulfonil) benzonitrilo 65. Pureza HPLC: 98.7%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (s, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H),

20 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, $J_1 = 8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI, El^+): $m/z = 388$ (MH^+); punto de fusión: 192 - 195 °C.

4-(5-ciano-2-(2,5-dimetilfeniltio)fenilsulfonil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.85

25 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI, El^+): $m/z = 430$ (MH^+).

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo 66. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H),

30 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 0.95 (d, $J = 6$ Hz,

6H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 416 (MH⁺); punto de fusión: 161 - 164 °C.

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **67.**

Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.24 (s, 4H),
 5 2.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 7 Hz, 6H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 430 (MH⁺); punto de fusión: 148-151°C.

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,

clorhidrato **67.** Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.92 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 1H),
 10 7.34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 1 Hz, 6H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 430 (MH⁺).

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

68. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.54 (m, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.86 (m, 6H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 458 (MH⁺); punto de fusión: 94 - 99 °C.

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,

clorhidrato **68.** Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H),
 20 6.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.45 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 0.90 (t, *J*₁ = *J*₂ = 8 Hz, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 458 (MH⁺); punto de fusión: 200 - 202 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-dimetilfeniltio)-benzonitrilo **69.**

Pureza HPLC: 99%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.19 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.25 (s, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.29 (2H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 456 (MH⁺); punto de fusión: 168 - 170 °C.

30 3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-dimetilfeniltio)-benzonitrilo,

clorhidrato **69.** Pureza HPLC: 99%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.25 (s, 1H), 8.27

(d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+).

5 4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)benzonitrilo **70**.

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.48 (t, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.84 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 416$ (MH^+).

10 4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(morfolinosulfonil) benzonitrilo **71**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 343$ (MH^+); punto de fusión: 206 -209 °C.

15 5-Ciano-N-(2-(dietilamino)etil)-2-(2,5-dimetilfeniltio)-bencensulfonamide, clorhidrato **73**. Pureza HPLC: 97.3%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.29 (s, 1H), 8.55 (t, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.16 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (t, $J_1 = J_2 = 1$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z =$
20 418 (MH^+); punto de fusión: 181 - 184 °C.

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo **74**. Pureza HPLC: 98.4%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H),
25 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.47 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 457$ (MH^+); punto de fusión: 179 - 181 °C.

4-(2,5-Dimetilfeniltio)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo, clorhidrato **74**. Pureza HPLC: 98.1%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H),
30 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.83 (t, $J_1 = J_2 = 12$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.96 (m, 2H),

108

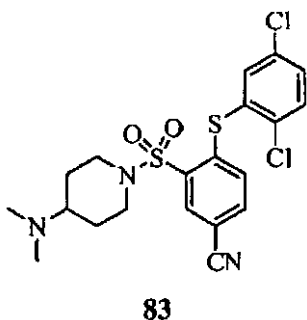
1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 456 (MH⁺).

4-(2,5-Dimetilfenilomio)-3-(tiomorfolinosulfonil) benzonitrilo **85**. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 343 (MH⁺); punto de fusión: 196 - 199 °C.

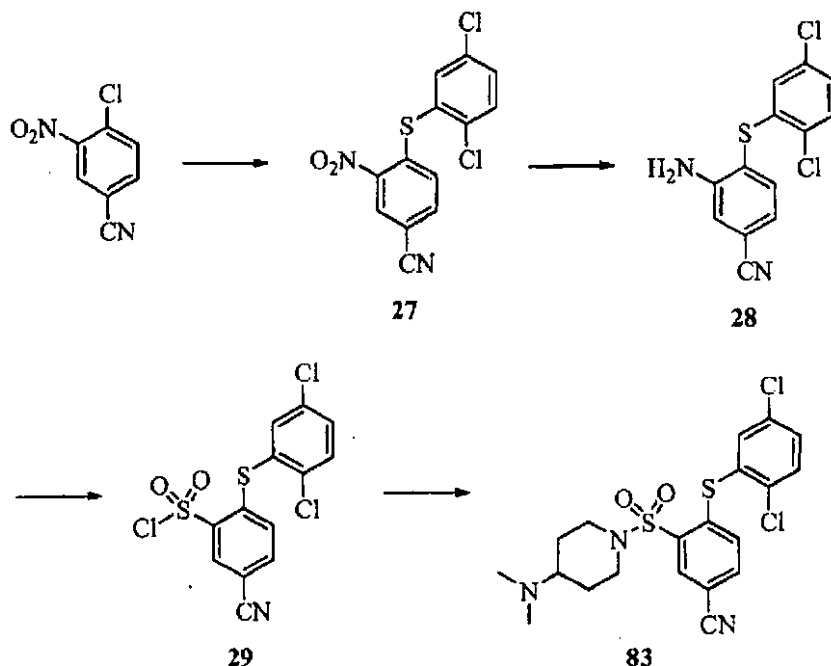
Compuesto **86**. Pureza HPLC: 97.8%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 500 (MH⁺); punto de fusión: 169- 173 °C.

Ejemplo 3

Preparación de 4-(2,5-diclorofeniltio)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo



Compuesto **83** se sintetizó Esquema 5 en el Esquema 5.



4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-nitrobenzonitrilo **27**. A una solución de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (10.0 g, 54.77 mmol) en THF (300 mL) se agregó 2,5-diclorobencenotiol (19.6 g, 12.108 mmol) y K_2CO_3 (37.8 g, 273.85 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 48 horas. El sólido se filtró y se lavó con cantidades copiosas de EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ saturado, H_2O , y solución de NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó in vacuo. El sólido resultante entonces se trituró con DCM y hexanos, y se filtró para dar el compuesto **27** como un sólido amarillo (11.823 g, 91.0% Pureza HPLC, 66.4% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

3-Amino-4-(2,5-diclorofeniltio)benzonitrilo **28**. Una solución del compuesto **27** (11.8 g, 36.36 mmol) en THF (200 mL) se combinó con una solución de hidrosulfito de sodio (37.98 g, 218.16 mmol) en agua (50 mL). La solución combinada se agitó vigorosamente durante la noche a 45°C. La reacción se monitoreó por TLC (25% EtOAc en hexanos), y se completó 16 horas adicionales como se indicó por la ausencia del material de partida. La reacción se eliminó del calor y el THF se evaporó. La solución acuosa se filtró para dar un sólido blanco. El sólido se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante la noche para dar el compuesto **28** (9.077 g, 97% Pureza HPLC, 84.6% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H).

Cloruro de 5-Ciano-2-(2,5-diclorofeniltio)benceno-1-sulfonilo **29**. A solución del compuesto **28** (6.00 g, 20.34 mmol) en ácido acético (100 mL) se agregó HCl (12 M, 40.00 mL). La solución se agitó a 85 °C durante 20 min. La solución se enfrió entonces a temperatura ambiente. A solución de $NaNO_2$ (2.807 g, 40.68 mmol) en agua (5 mL) se agregó a gotas al compuesto **28** que contiene la solución agitada en un baño con hielo. Después de la adición, la solución se agitó en un baño con hielo por 2 horas adicionales. En un frasco separado, SO_2 se burbujeó a través del ácido acético (100 mL) durante 45 min a temperatura ambiente para formar una solución saturada SO_2 . $CuCl_2$ (1.007g, 10.17 mmol) se agregó entonces al solución saturada de SO_2 y se agitó durante 15 min adicionales para formar una $CuCl_2$ solución. La solución $CuCl_2$ entonces se enfrió con un

baño con hielo y se agitó durante 10 min. El compuesto 28 que contiene la solución se agregó entonces a gotas en la solución CuCl_2 . Después de la adición, la solución se agitó durante 45 min adicionales, y entonces se vertió en agua con hielo y se agitó durante 1 hr. El precipitado resultante entonces se filtró para dar el compuesto 29 como un sólido anaranjado (1.3 g, 80% Pureza HPLC, 17% de rendimiento).

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-(dimetilamino)pipe-ridin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

83. A una solución del compuesto 29 (0.100 g, 0.26 mmol) en DCM (8.00 mL) se agregó 4-dimetilaminopiperidina (0.044 g, 0.34 mmol) y TEA (0.034 g, 0.34 mmol). La reacción con se monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos, $R_f = 0.0$). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se completó 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 secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó in vacuo para formar un aceite claro. El aceite se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía con un gradiente de 0 a 30% MeOH en DCM. Las fracciones puras se combinaron, se evaporó in vacuo, trituró con DCM y hexanos, y entonces se filtró para dar el compuesto 83 como un polvo blanco (0.068 g, 100% Pureza HPLC, 56% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 470$ (MH^+); punto de fusión: 140 - 143 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-(dimetilamino) piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato 83. A una solución del compuesto 83 neutral (15.0 mg, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (30.0 aceite, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de agregar mL de dietil éter. Un precipitado blanco se formó y colectó mediante filtración para obtener el compuesto 83 clorhidrato como un sólido blanco como producto (15.0 mg, 100% Pureza HPLC, 99% de rendimiento). Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.64 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.84 (t, $J_1 = J_2 = 12$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 8$ Hz, 6H), 2.12 (d, $J = 12$

Hz, 2H), 1.69 (m, 2H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 470 (MH⁺); punto de fusión: 267 - 269 °C.

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

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **76**. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.73 (m, 4H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 429 (MH⁺); punto de fusión: 190 - 194 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, diclorhidrato **76**. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 2H), 8.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.19 (m, 4H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 428 (MH⁺); punto de fusión: 156-162 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **77**. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.48 (m, 4H), 0.92 (d, J = 1 Hz, 6H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 472 (MH⁺); punto de fusión: 163-166°C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato **77**. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.25 (d, J = 8 Hz, 6H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 470 (MH⁺); punto de fusión: 259 - 285 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo **78**. Pureza HPLC: 100%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.81 (t, J₁=J₂ = 7 Hz, 6H); punto de fusión: 127 - 130 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo, clorhidrato **78**. Pureza HPLC: 100%; ¹R NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.07-3.18 (m, 3H), 1.81 (m,

2H), 1.60 (m, 2H), 0.85 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 6H); punto de fusión: 239 - 248 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **79**.

Pureza HPLC: 97.2%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.20 (t, $J_1 = J_2 = 0$ Hz, 3H); punto de fusión: 176-180 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, diclorhidrato **79**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+); punto de fusión: 160 - 190 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofeniltio)-benzonitrilo **80**.

Pureza HPLC: 99.6%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.24 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.27 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 496$ (MH^+); punto de fusión: 198 - 200 °C.

[00263] 3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofeniltio)-benzonitrilo, clorhidrato **80**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.25 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 4H), 1.53 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 496$ (MH^+); punto de fusión: 260 - 285 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofeniltio)-benzonitrilo, ácido sulfúrico **80**. Pureza HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 6H); punto de fusión: 230 - 240 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofeniltio)-benzonitrilo, ácido etansulfónico **80**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$

105

Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.14 (m, 4H), 2.40 (dd, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.04 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 3H); punto de fusión: 63 - 65 °C.

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofeniltio)-benzonitrilo, ácido
 5 nítrico **80**. Pureza HPLC: 97.8%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.54-1.69 (m, 7H); punto de fusión: 170 - 190 °C

3-(4-Ciclopentilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofeniltio)-benzonitrilo, ácido
 10 oxálico **80**. Pureza HPLC: 98%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.91 (s, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 4H).

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-benzonitrilo **81**.
 Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.88 (m,
 15 2H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (t, $J_1 = J_2 = 6$ Hz), 2.58 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+); punto de fusión: 101 - 104 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-benzonitrilo,
 clorhidrato **81**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.68 (s, 1H), 8.31
 20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.16 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+); punto de fusión: 241-255 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(morfolinsulfonil) benzonitrilo **82**. Pureza HPLC:
 96%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.91
 25 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.26 (m, 4H); punto de fusión: 216 - 219 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **84**.
 Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.89 (m,
 2H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.67
 30 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.47 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 496$ (MH^+); punto de fusión: 177 - 180 °C.

4-(2,5-Diclorofeniltio)-3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato **84**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.82 (t, $J_1 = J_2 = 12$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 496$ (MH^+); punto de fusión: 285 - 300 °C.

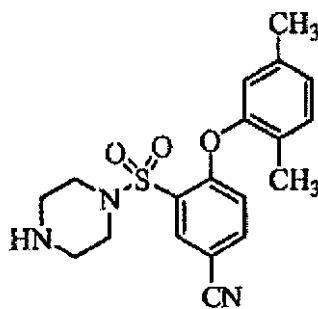
4-(5-ciano-2-(2,5-diclorofeniltio)fenilsulfonil) piperazin-2-carboxilato de metilo **138**. Pureza HPLC: 99.3%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6$ Hz, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 486$ (MH^+); punto de fusión: 124 -136 °C.

15

Ejemplo 4

Preparación de 4-(2,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo

20

**51**

El Compuesto **51** se sintetizó como se muestra en el Esquema 6.

25

4-(2,5-Dimetilfenoxi)-3-nitrobenzonitrilo **30**. 2,5-Dimetilfenol (6.99 g, 57.20 mmol) y 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (8.00 g, 43.96 mmol) se combinaron con K_2CO_3 (30.40 g, 220.00 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas y entonces el sólido se filtró a través de lecho de Celite. Después de enjuagar el residuo con cantidades copiosas de EtOAc, el filtrado se lavó secuencialmente con NaHCO₃, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró in vacuo para producir el compuesto **30** como un polvo blanco (10.00 g, 85.0%

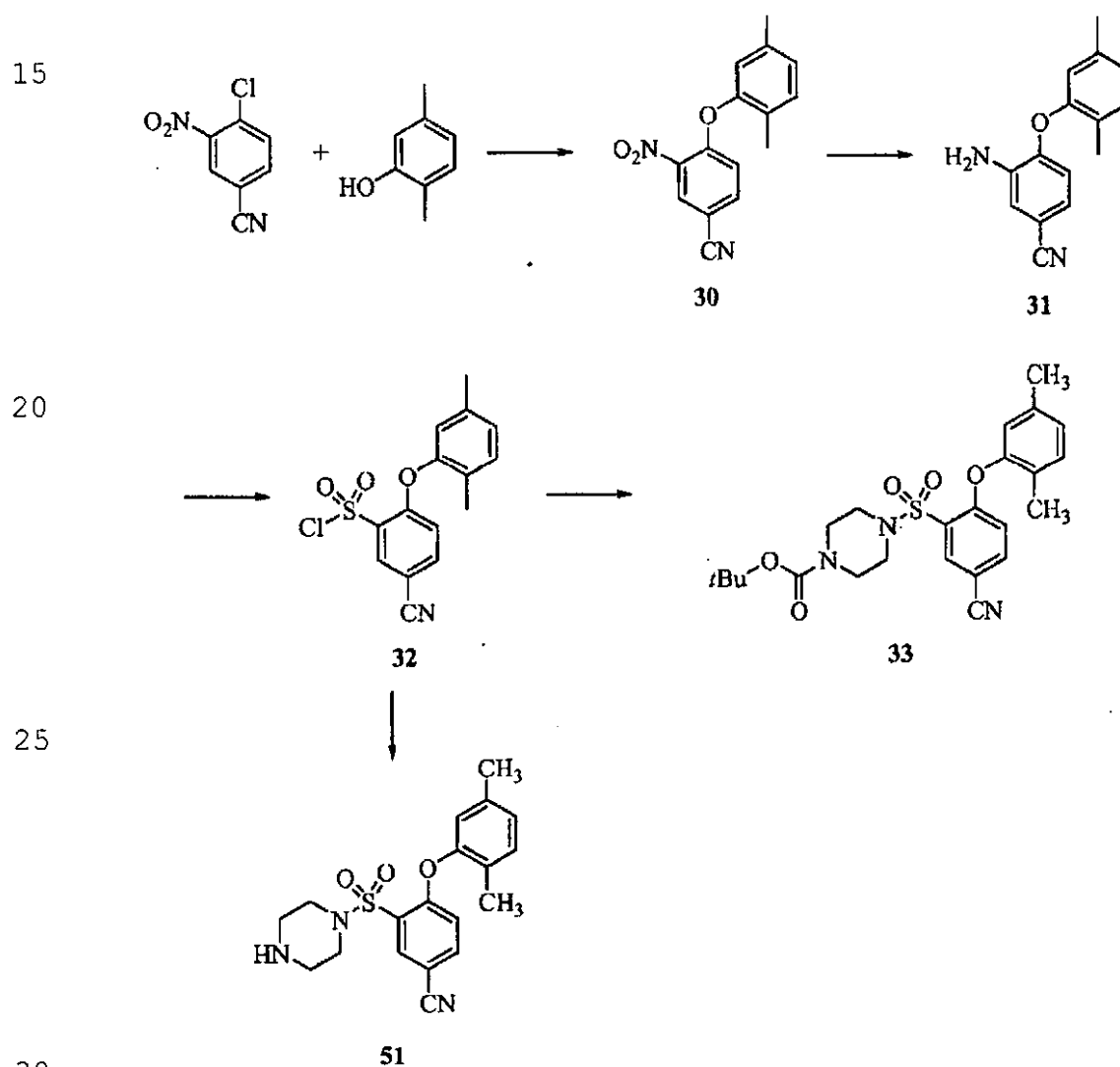
30

107

de rendimiento, 99.1% puro). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H); 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

3-Amino-4-(2,5-dimetilfenoxi)benzonitrilo **31**. El producto acoplado **30** (12.00 g, 44.73 mmol) se redujo con hidrosulfito de sodio (30.47 g, 175.00 mmol) en una mezcla de THF (75 mL), agua (100 mL), y dioxano (45 mL). Después de que se completó la reacción, los solventes orgánicos volátiles se eliminaron in vacuo y el precipitado en el agua restante se recolectó mediante filtración al vacío para dar el compuesto **31** como un sólido blanco (9.50 g, 89.0% de rendimiento, 99.5% puro). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Esquema 6



[5-Ciano-2-(2,5-dimetilfenoxi)benceno-1-cloruro de sulfonilo **32**. Para la

108

conversión de anilina 31 a cloruro de sulfonilo 32, la reacción de Sandmeyer se utilizó. Anilina 31 (9.00 g) se disolvió en ácido acético (100 mL). HCl (80 mL) (12 M) se agregó. En forma separada, nitrito de sodio (5.33 g, 77.20 mmol) se disolvió en agua mínima y infundió lentamente en solución de sal HCl. La mezcla de reacción resultante mezcla se
5 agitó durante 2 horas en un baño con hielo.

En otro recipiente de reacción, 100 mL de ácido acético saturado con SO₂ gas. Cloruro de Cobre (II) (1.91 g, 19.30 mmol) se agregó. Después del color aqua cambió a verde, se enfrió la solución CuCl₂ con un baño con hielo y la solución de nitrito de sodio se agregó lentamente a la solución CuCl₂. Después de agitar por otros 45 min, el mezcla
10 se vertió en agua con hielo y se agitó durante 1 hr. El precipitado resultante se recolectó vía filtración para dar el compuesto 32 como un sólido anaranjado (9.50 g, 76.0% de rendimiento).

4-(5-ciano-2-(2,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil) piperazina-1-carboxilato tert-butilo 33. A una solución de cloruro de sulfonilo 32 (0.160 g, 0.50 mmol), ter-butilo
15 piperazina-1-carboxilato (0.121 g, 0.65 mmol), y TEA (0.066 g, 0.65 mmol) en DCM (5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó con TLC (25% EtOAc en hexanos). La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se redisolvió con una cantidad mínima de DCM y se sometió a cromatografía en sílice de fase normal para producir el compuesto 33 como un polvo blanco (0.099 g, 42.0% de
20 rendimiento, 100.0% puro). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 372 (MH⁺).

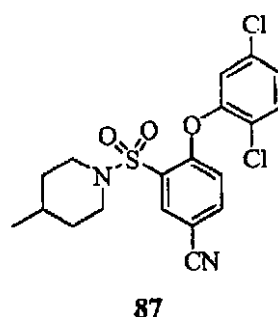
4-(2,5-Dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil) benzonitrilo 51. Una solución
25 de cloruro de sulfonilo 32 (1.0 g, 3.1 mmol) en 20 mL diclorometano se infundió en una solución de agitación de piperazina (5.9 g, 62.2 mmol) en 20 mL de diclorometano a una velocidad de 0.2 mL/min. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La finalización de la reacción se confirmó por TLC (25% EtOAc en hexanos). El agua se agregó entonces y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas
30 combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró in vacuo para producir un sólido café. El producto se llevó

a cromatografía en la fase de sílice normal utilizando un gradiente de 0-25% MeOH en diclorometano. Las fracciones deseadas se colectaron y se concentraron para producir el compuesto 51 como un sólido rosa (0.5 g, 1.3 mmol). Pureza HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.22 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.13 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 372$ (MH^+); punto de fusión: 60 - 72 °C.

4-(2,5-Dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil) benzonitrilo, diclorhidrato **51**. A una solución del compuesto neutral **51** (0.1 g 0.27 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano se agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (0.270 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y dietil éter (3 mL) se agregó y se agitó durante 30 min. Se agregó otros 2 mL de dietil éter. Se comenzó a formar un aceite. Los solventes se eliminaron bajo vacío. Se agregaron hexanos (3 mL) al residuo resultante y la mezcla se sometió a sonicación. El acetato de etilo (2-3 gotas) se agregó y precipitó comenzando a formar en el aceite. El polvo blanco-amarillo resultante se recolectó para dar el compuesto diclorhidrato **51**. Pureza HPLC: 99.8%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.23 (s, 2H), 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 372$ (MH^+); punto de fusión: 120 - 195 °C.

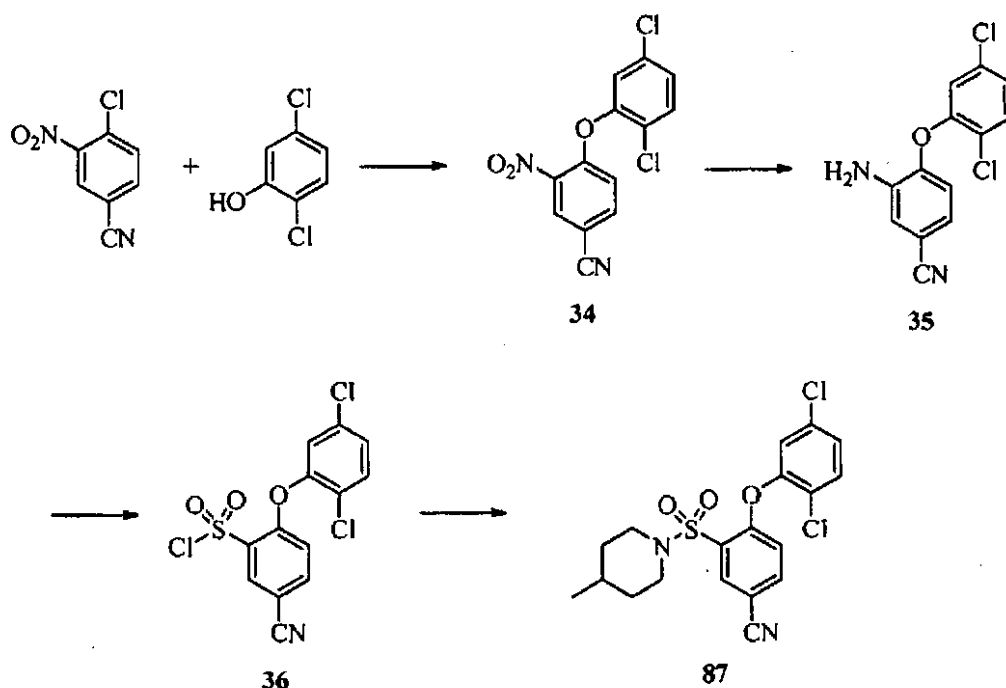
Ejemplo 5

Preparación de 4-(2,5-diclorofenoxi)-3-(4-metilpiperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo



El Compuesto **87** se sintetizó como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



5

10

15

20

25

30

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-nitrobenzonitrilo **34**. 2,5-Diclorofenol (17.86 g, 109.54 mmol) y 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (10.00 g, 54.77 mmol) se combinaron con K_2CO_3 (37.85 g, 273.85 mmol) en THF (300 mL). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 48 horas y entonces el sólido se filtró sobre un lecho de Celite. Después de enjuagar el residuo con cantidades copiosas de DCM, el filtrado se filtró para producir un sólido amarillo. El sólido se trituró con un mínimo de DCM y se colectó vía filtración al vacío para dar el compuesto **34** (13.84 g, 81.7% de rendimiento, 100.0% puro). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.73 (s, 1H), 8.12 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

3-Amino-4-(2,5-diclorofenoxi)benzonitrilo **35**. El producto acoplado **34** se redujo con hidrosulfito de sodio ((49.76 g, 268.56 mmol) en una mezcla de THF (200 mL) y agua (100 mL). Después la reacción se completó, el THF se eliminó in vacuo. El producto se precipitó del resto de la mezcla de reacción, y se recolectó mediante filtración al vacío para dar el compuesto **35** (12.961 g, 103.7% de rendimiento, 97.3% puro). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.64 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H).

5-Ciano-2-(2,5-diclorofenoxi)benceno-1-cloruro de sulfonilo **36**. Para la conversión de anilina **35** a cloruro de sulfonilo **36**, la reacción Sandmeyer se utilizó. Anilina **35** (5.00 g, 17.91 mmol) se suspendió en una mezcla de agua (20 mL) y HCl concentrada (20 mL). La mezcla se enfrió a $0^\circ C$ en un baño con hielo y una solución

acuosa de nitrito de sodio (1.85 g, 26.87 mmol) se agregó lentamente, resultando en una suspensión de anaranjado-blanco. Después de la adición de nitrito de sodio, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr. En forma separada, 100 mL de ácido acético se saturó con gas SO₂. Después 45 minutos de burbujeo, dihidrato de cloruro de Cobre (II) (1.53 g, 8.96 mmol) se agregó, y la solución de ácido acético se agitó hasta que el verde aqua brillante del Cobre se volvió un color verde olivo parduzco. La solución de CuCl₂ se enfrió a 0°C, y entonces la solución de nitrito de sodio se le agregó lentamente y se dejó de agitar por otra hora. Un frasco de Erlenmeyer se llenó con hielo triturado y suficiente agua para cubrir el hielo. Se agitó con un sacudidor y las soluciones combinadas se agregaron cuidadosamente. El producto sólido se precipitó en agua con hielo y la suspensión se agitó hasta que se derritió el hielo. El producto 36 como un polvo rosa claro se recolectó mediante filtración al vacío (2.363 g, 36.4% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-metilpiperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **87**. Cloruro de sulfonilo de 36 (0.20 g, 0.55 mmol) se combinó con 4-metilpiperidina (0.16 g, 1.65 mmol) y TEA (0.17 g, 1.65 mmol) en DCM (5 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En el consumo del material de partida, como se determinó vía TLC (75% EtOAc en hexanos), la mezcla de reacción se dividió entre DCM y agua. Después 3 extracciones, los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ acuosa saturada, agua, y salmuera. El producto sin purificar se sometió a cromatografía en el sílice de fase normal para dar el producto deseado 87 (0.167 g, 71.4% de rendimiento, 97.1% puro). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*₁ = 5 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.74 (ddd, *J*₁ = *J*₂ = 12 Hz, *J*₃ = 2 Hz, 2H), 1.65 (dd, *J*₁ = 13 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.09 (ddd, *J*₁ = 28 Hz, *J*₂ = 13 Hz, *J*₃ = 4 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 7 Hz, 3H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 425.11 (MH⁺); punto de fusión: 127 - 130 °C.

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

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-isopropilpiperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **88**.

112

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.66 (quintuplo, $J = 7$ Hz, 1H), 2.45 (m, 4H), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 454.14$ (MH^+); punto de fusión: 186 - 192 °C.

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(pentan-3-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo **89**.

Pureza HPLC: 98.4%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.15 (quintuplo, $J = 7$ Hz, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.81 (t, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 482.12$ (MH^+); punto de fusión: 138-141 °C.

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(pentan-2-ilo)piperazin-1-ilsulfonil)-benzonitrilo **90**.

Pureza HPLC: 98.5%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 7$ Hz, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 482.1$ (MH^+); punto de fusión: 140 - 145 °C.

3-(4-Cicloheptilpiperazin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofenoxi)benzonitrilo **91**.

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 1.42 (m, 13H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 508.15$ (MH^+); punto de fusión: 179 - 183 °C.

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)benzonitrilo **92**.

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.23 (m, 5H), 2.33 (m, 5H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 426.15$ (MH^+); punto de fusión: 169 - 173 °C.

3-(4-(5-Butil-7-cloro-3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-il)piperidin-1-ilsulfonil)-4-(2,5-diclorofenoxi)benzonitrilo **93**. Pureza HPLC: 99.8%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, 2H), 2.81 (t,

$J=8\text{Hz}$, 2H), 1.85 (d, $J=10\text{ Hz}$, 2H), 1.78 (ddd, $J_1=25\text{ Hz}$, $J_2=12\text{ Hz}$, $J_3=4\text{Hz}$, 2H), 1.62 (quintuplo, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 1.31 (quintuplo, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 0.87 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 624.08$ (MH^+); punto de fusión: $213 - 218\text{ }^\circ\text{C}$.

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo, diclorhidrato **94**. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.39 (s, 2H), 8.61 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (dd, $J_1=3\text{ Hz}$, $J_2=9\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J_1=2\text{ Hz}$, $J_2=8\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.16 (m, 4H).

5-Ciano-2-(2,5-diclorofenoxi)-N-(2-morfolinetil) bencensulfonamida **95**. Pureza HPLC: 98.3%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J_1=12\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.99 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J=4\text{ Hz}$, 4H), 3.09 (cuádruplo, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.36 (t, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.28 (s, 4H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 456$ (MH^+); punto de fusión: $164-167\text{ }^\circ\text{C}$.

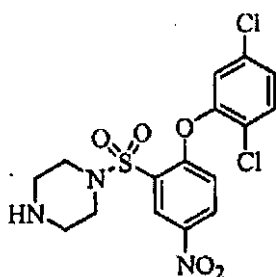
4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)berizonitrilo **96**. Pureza HPLC: 99.8%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 467$ (MH^+); punto de fusión: $168 - 172\text{ }^\circ\text{C}$.

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-(2-hidroxipropan-2-ilo)piperidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo **97**. Pureza HPLC: 99.4%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.28 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J_1=8\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.80 (d, $J=12\text{ Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=12\text{ Hz}$, 2H), 1.75 (d, $J=12\text{ Hz}$, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.99 (s, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 451$ (MH^+); punto de fusión: $95 - 100\text{ }^\circ\text{C}$.

4-(2,5-Diclorofenoxi)-3-(4-isopropil-1,4-diazepan-1-ilsulfonil)benzonitrilo, clorhidrato **98**. Pureza HPLC: 99.6%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.29 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.44 (dd, $J_1=22\text{ Hz}$, $J_2=1\text{ Hz}$, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 469$ (MH^+); punto de fusión: $221 - 225\text{ }^\circ\text{C}$.

Ejemplo 6

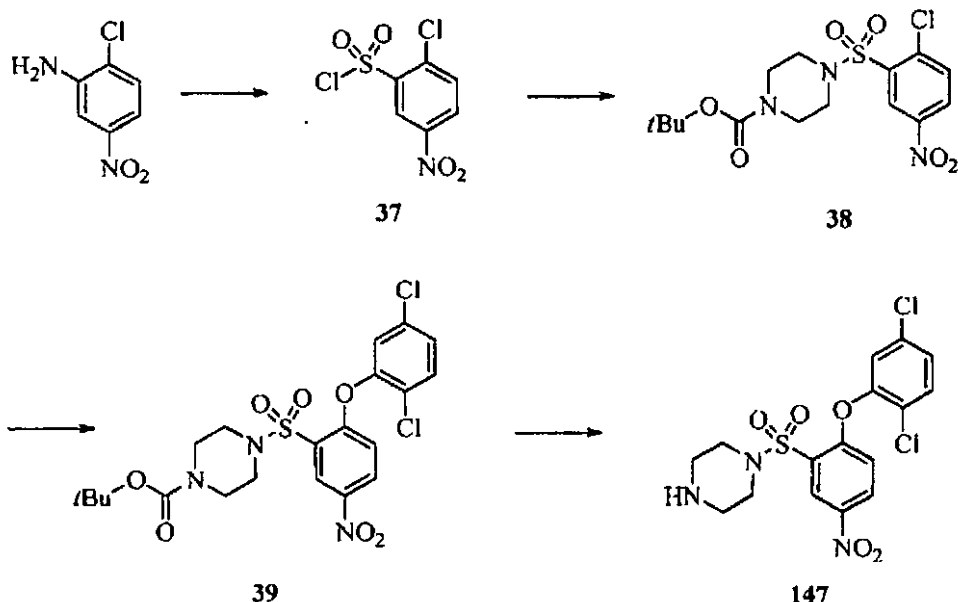
Preparación de 1-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina

**147**

Compuesto **147** se sintetizó como se muestra en el Esquema 8.

2-cloro-5-nitrobenceno-1-cloruro de sulfonilo **37**. A una solución enfriada con baño de hielo de HCl conc. (100 mL) se agregó 2-cloro-5-nitroanilina (10 g) en forma de porción. Cuando se logra la disolución completa, una solución acuosa de nitrito de sodio (6.0 g en 50 mL agua) se agregó a gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hr. La solución de diazonio obtenida en lo anterior entonces se agregó cuidadosamente en una mezcla enfriada en un baño con hielo de dihidrato de cloruro cúprico (5g) en ácido acético (500 mL) pre-saturado con gas de dióxido de azufre. Después de agitar la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 1 hr, se agregó cuidadosamente a modo de porción en una lechada de hielo-agua con agitación vigorosa. Los sólidos separados se colectaron por succión, se enjuagaron con agua, y se secaron bajo vacío para dar el producto **37** deseado como un polvo color crema (8.2 g, 55%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 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).

Esquema 8



4-(2-Chloro-5-nitrofenilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo **38**. A una solución del compuesto **37** (0.600 g, 2.34 mmol) en DCM (20.00 mL) se agregó *tert*-butilo 1-piperazincarboxilato (0.566 g, 3.04 mmol) y TEA (0.422 mL, 3.04 mmol). La reacción se 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 secuencialmente se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se evaporaron in vacuo para dar un sólido amarillo. El sólido se trituroó 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, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo **39**. A una solución de 2,5-diclorofenol (0.414 g, 2.54 mmol) en THF (20.00 mL) agitada en un baño con hielo se agregó NaH (0.101 g, 2.54 mmol) lentamente. 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. La reacción se monitoreó por HPLC. Sin embargo, la reacción no se completó después de 16 horas (HPLC), de modo que THF se evaporó y 18-coronas-6 (1.057 g, 4.00 mmol), DMF (15 mL), y K_2CO_3 (0.553 g, 4.00 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por otras 16 horas, en las cuales el tiempo de HPLC indicó que la reacción se completó por la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se

enfrió a 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 1N 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 purificaron por cromatografía utilizando un gradiente de 5 a 30% EtOAc en hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron in vacuo. El sólido resultante se trituró con DCM y hexanos, y entonces se filtraron para producir el compuesto 39 como un polvo blanco/amarillo (0.120 g, 100% pureza HPLC, 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 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina **147**. A una solución 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 filtró y el residuo se redisolvió en MeOH (2.00 mL). Et₂O (4.00 mL) se agregó entonces y el mezcla se agitó hasta que se formó el precipitado (10 min). El sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto 147 como un sólido blanco (0.080 g, 100% Pureza HPLC, 83% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 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).

1-(2-(2,5-Clorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina, clorhidrato **147**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.46 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.20 (m, 4H); punto de fusión: 224 - 227 °C.

1-(2-(2,5-clorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina, diclorhidrato **147**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 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).

117

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

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina **75.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.68 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 476$ (MH^+); punto de fusión: 184-188 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-etilpiperazina **100.** Pureza

HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.58 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 0.95 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 3H); punto de fusión: 152 - 155 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-etilpiperazina **101.** Pureza

HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.97 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 3H); punto de fusión: 120 - 123 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-etilpiperazina **102.** Pureza

HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.58 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.96 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 3H); punto de fusión: 105 - 111 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-3,5-dimetilpiperazina **103.**

Pureza HPLC: 95%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.49 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.25 (t, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 169 - 171 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-3,5-dimetilpiperazina **104.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.58 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.57

118

(m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 0.92 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 161 - 163 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-3,5-dimetilpiperazina **105.**

Pureza HPLC: 99.7%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 156 - 159 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-3,5-dimetilpiperazina **106.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 8$ Hz, 6H); punto de fusión: 148 - 151 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-isopropilpiperazina **107.**

Pureza HPLC: 98.8%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.47 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 474$ (MH^+); punto de fusión: 160 - 166 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-isopropilpiperazina **108.**

Pureza HPLC: 99.3%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.03 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 490$ (MH^+); punto de fusión: 129 - 134 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-isopropilpiperazina **109.**

Pureza HPLC: 99.7%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 434$ (MH^+); punto de fusión: 128-131 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) morfolina **110.** Pureza HPLC:

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), 8.00 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.28 (m, 4H); punto de fusión: 182-186 °C.

- 4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) morfolina **111**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.673(m, 4H), 3.26 (m, 4H); punto de fusión: 168 - 170 °C.
- 5 4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) morfolina **112**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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), 7.36 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); punto de fusión: 141 - 143 °C.
- 10 4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) morfolina **113**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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, $J = 7$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); punto de fusión: 124 - 127 °C.
- 15 4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) tiomorfolina **114**. Pureza HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.55 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 2.70 (m, 4H); punto de fusión: 189 - 191 °C.
- 20 4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) tiomorfolina **115**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.60 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.67 (m, 4H); punto de fusión: 191 - 194 °C.
- 25 4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) tiomorfolina **116**. Pureza HPLC: 99.5%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); punto de fusión: 130 - 137 °C.
- 30 4-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) tiomorfolina **117**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.53 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); punto de fusión: 144 - 147 °C.
- 1-Ciclohexil-4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina **118**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); punto de fusión: 144 - 147 °C.

120

= 8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.13 (m, 4H), 1.02 (m, 1H); punto de fusión: 153 - 155 °C.

1-Ciclohexil-4-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina **119.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.16 (m, 4H), 1.05 (m, 1H); punto de fusión: 170 - 172 °C.

1-Ciclohexil-4-(2-(2,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina pureza

HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 1H); punto de fusión: 161 - 163 °C.

1-Ciclohexil-4-(2-(2,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina **121.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.13 (m, 4H), 1.03 (m, 1H); punto de fusión: 140 - 142 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina **122.** Pureza HPLC:

100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); punto de fusión: 142 - 145 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina **123.** Pureza HPLC:

100%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.96 (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), 3.18 (m, 4H), 2.74 (m, 4H); punto de fusión: 150 - 153 °C.

4-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-2-ona **124.** Pureza

HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (m, 2H); punto de fusión: 252 - 255 °C.

4-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-2-ona **125.** Pureza

(2)

HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); punto de fusión: 196 - 202 °C.

5 4-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazin-2-ona **126**. Pureza HPLC: 99%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.63 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.19 (m, 2H); punto de fusión: 249 - 251 °C.

10 1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-1, 4-diazepan **127**. Pureza HPLC: 99.5%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.81 (m, 5H), 1.73 (m, 2H); punto de fusión: 190 - 193 °C.

15 1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-1, 4-diazepan **128**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.55 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (s, 2H); punto de fusión: 80 - 90 °C.

20 1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina **129**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.18 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.78 (s, 4H), 1.68 (m, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 516$ (MH^+); punto de fusión: 184-
25 188 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina **130**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.65 (m, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 460$ (MH^+); punto de fusión: 95 - 102 °C.

122

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-isopropilpiperazina **131.**

Pureza HPLC: 99.6%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.74 (quintuplo, $J = 7$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 5$, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 450$ (MH^+); punto de fusión: 120 - 124 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metilpiperazina **132.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.53 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 422$ (MH^+); punto de fusión: 136 - 144 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metilpiperazina **133.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 461$ (MH^+); punto de fusión: 105 - 115 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metil-1,4-diazepan **134.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.57 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.72 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (quintuplo, $J = 6$ Hz, 2H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 476$ (MH^+); punto de fusión: 116 - 119 °C.

1-(2-(2,5-Diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metilpiperazina **135.**

Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.35 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 2.16 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 446$ (MH^+); punto de fusión: 172 - 176 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metil-1,4-diazepan, clorhidrato **136.**

Pureza HPLC: 96.4%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.50 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.32

123

(m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 420$ (MH^+); punto de fusión: 268 - 275 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metil-1,4-diazepan, clorhidrato **137**. Pureza HPLC: 95.5%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.50 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 11$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.91 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 436$ (MH^+); punto de fusión: 247 - 261 °C.

4-(2-(2,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina-2-carboxilato de metilo **139**. Pureza HPLC: 97.5%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 2$, 1H), 8.13 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.95 (m, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 506$ (MH^+); punto de fusión: 157 - 159 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metilpiperazina, clorhidrato **146**. Pureza HPLC: 98.5%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 13.50 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 406$ (MH^+); punto de fusión: 296 - 305 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina, clorhidrato **148**. Pureza HPLC: 100%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); punto de fusión: 80 - 84 °C.

1-(2-(2,5-Dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil) piperazina, diclorhidrato **148**. Pureza HPLC: 98.4%; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.45 (s, 2H), 8.60 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 392$ (MH^+); punto de fusión: 165 °C.

Ejemplo 7

Ensayo Aglutinante del Receptor CCR3

Las células se lavaron una vez con PBS y resuspendieron en regulador de
5 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 [¹²⁵I]- eotaxina humana
etiquetada/CCL11 (2000Ci/mmol actividad específica) se mezclaron en una placa de
polipropileno de fondo en U de 96 pozos, y se incubaron durante 60 min a temperatura
ambiente por la reacción aglutinante. La suspensión de célula entonces se transfirió a una
10 placa de filtración (#MAFB, Millipor), y se lavó 3 veces con el regulador aglutinante que
contiene 0.5 M NaCl, la adición centellante, y la radioactividad se contaron en TopCount
(Packard). Para la determinación de aglutinante no específico, la suspensión de célula y
eotaxina humana etiquetada por [¹²⁵I]/CCL11 se incubaron en presencia de 500 nM de
eotaxina humana etiquetada por [¹²⁵I]/CCL11. Véase, lino et al, "Molecular cloning and
15 functional characterization of cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) CC chemokine
receptor, CCR3," Cytokine 2002, 19, 276-286.

Los resultados biológicos se resumieron en las Tablas 1 y 2, en donde A
representa un valor no mayor que 10 nM; B representa un valor mayor que 10 nM pero no
mayor que 25 nM; C representa un valor mayor que 25 nM pero no mayor que 100 nM; D
20 representa un valor mayor que 100 nM pero no mayor que 500 nM; y E representa un
valor mayor que 5nM.

25

30

125

TABLA 1

Comp. #	K _i		Comp. #	K _i	
	Libre	HCl ^a		Libre	HCl ^a
51	D	C	52		
53	C		54	D	C
55	E		56	C	C
57		E	58	E	
59	E	E	60	E	E
61	B		62		E
63	E	E	64	E	E
65	E		66	A	
67	C	D	68	C	C
69	C	D	70	D	
71	E		72	E	C
73		C	74	B	A
75		A	76	A	A
77	A	A	78	C	C
79	A	A	80	A	A
81	A	B	82	D	

5

10

126

5

10

15

20

25

30

	K ₁			K ₁	
83	C	A	84	A	A
85	E		86	E	
87	E		88	A	
89	B		90	B	
91	B		92	C	
93	E		94		
95	D		96	C	
97	D		98		C
99	B		100	A	
101	E		102	E	
103	E		104	B	
105	E		106	E	
107	A		108	A	
109	E		110	E	
111	E		112	E	
113	E		114	E	
115	E		116	E	
117	E		118	B	
119	A		120	E	
121	A		122	D	
123	B		124	A	
125	E		126	B	
127	E		133	E	
140	E		141	E	
142	E		143	E	

127

	K ₁			K ₁	
147	E	C	148		E

a. HCl: Una sal del ácido clorhídrico del compuesto correspondiente.

TABLA 2

Comp. #	K ₁						
	Libre	HCl	H ₂ SO ₄	MeSO ₃ H	EtSO ₃ H	HNO ₃	(CO ₂ H) ₂
80	A	A	A	A	A	C	C

5

10

15

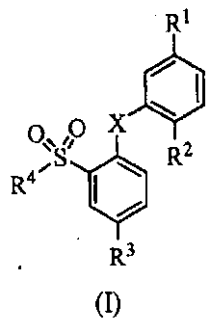
Los ejemplos establecidos en la anterior son provistos para dar aquellos de experiencia ordinaria en la técnica con una divulgación y descripción completa de quienes hacen y utilizan las modalidades reclamadas, y no se pretenden para limitar el alcance del que se describe en la presente. Las modificaciones 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 son específica e individualmente indicadas para incorporarse en la presente para referencia.

128

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:

5

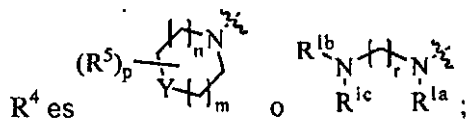


o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de dos o más diastereómeros, un tautómero, o una mezcla de dos o más tautómeros de los mismos; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde:

R¹ y R² cada uno son independientemente (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, o guanidina; (b) alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, o alquiltio de C₁₋₆, en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo;

o (d) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)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}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R³ es (a) hidrógeno, halo, ciano, nitro, o hidroxilo; (b) alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, o alquiltio de C₁₋₆, en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, o tetrazolilo; o (d) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)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)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c}, o -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};



R^5 es (a) halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, o guanidina; (b) alquilo de C_{1-6} ,
5 alcoxi de C_{1-6} , o alquiltio de C_{1-6} , en donde el alquilo, alcoxi, y alquiltio cada uno son independiente y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; (c) alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, o heterociclilo; o (d) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$,
10 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, o $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

X es O o S;

15 Y es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R^{1a})-,
-C(R^{1a})(R^{1d})-, o -C(R^{1a})(NR^{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;

20 r es un número entero de 1 a 6; y

25 cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno, fenilo, o bencilo; (b) cicloalquilo de C₃₋₇, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o (c) alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo de C₁₋₆, di(alquilo de C₁₋₆)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C₃₋₇, y heterociclilcarbamoilo de C₃₋₇; o

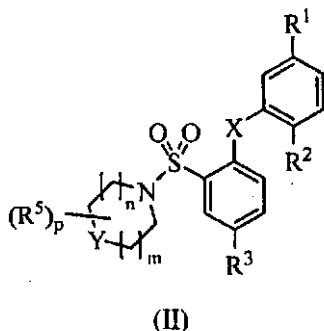
cada par de R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos
independientemente forman heteroarilo o heterociclilo;

con la condición de que cuando X es O; Y es

30 -N(R^{1a})-; m y n son 1; R¹ y R² cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R³ es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

130

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



3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde R^5 es oxo; alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo; o $-C(O)OR^{1a}$.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^5 es oxo, metilo, o metoxycarbonilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde p es 0, 1, o 2.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde m es 1.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde n es 1 ó 2.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es $-NR^{1a}-$.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es $-C(R^{1a})(R^{1d})-$.

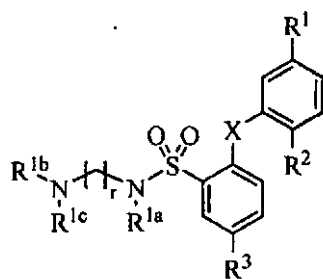
11. El compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en donde R^{1a} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , heteroarilo, o heterociclilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R^{1a} es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o 3-oxo-1H-imidazo[1,5-c]imidazol-2(3H)-ilo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde R^{1d} es hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 1, tiene la estructura de la fórmula III:

131



(III)

5

15. El compuesto de la reivindicación 1 ó 14, en donde R^{1a} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

10 16. El compuesto de la reivindicación 1, 14, ó 15, en donde R^{1b} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^{1b} es etilo.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 14 a 17, en donde R^{1c} es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^{1c} es etilo.

15 20. El compuesto de la reivindicación 1, 14, ó 15, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R^{1b} y R^{1c} junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo de 5- a 7-miembros.

20 22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde el heterociclilo es pirrolidinilo o piperidinilo.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde R^1 es halo o alquilo de C_{1-6} .

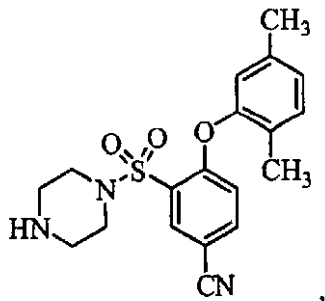
25 24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R^1 es flúor, cloro, o metilo.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde R^2 es halo o alquilo de C_{1-6} .

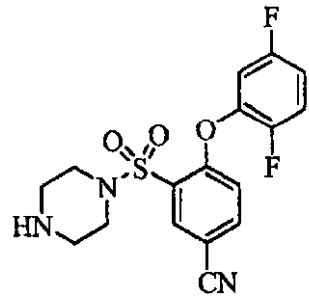
30 26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R^2 es flúor, cloro, o metilo.

27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde R^1 y R^2 son flúor.

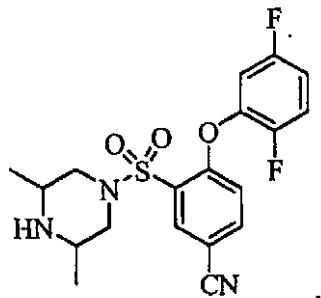
28. El compuesto de la reivindicación 26, en donde R^1 y R^2 son cloro.
29. El compuesto de la reivindicación 26, en donde R^1 y R^2 son metilo.
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde R^3 es ciano o nitro.
- 5 31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde X es O.
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde X es S.
33. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que
- 10 consiste de:



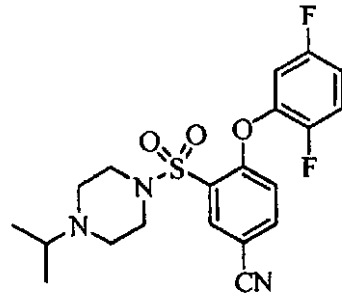
51



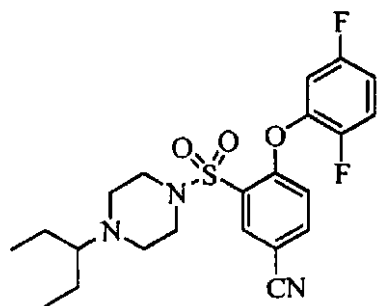
52



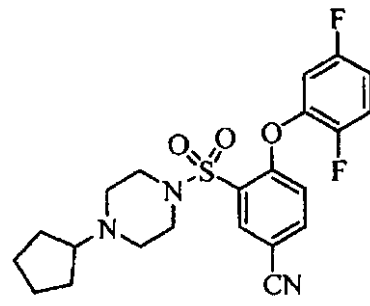
53



54

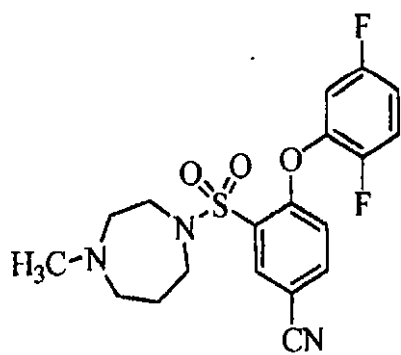


55

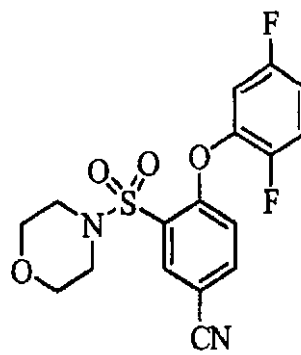


56

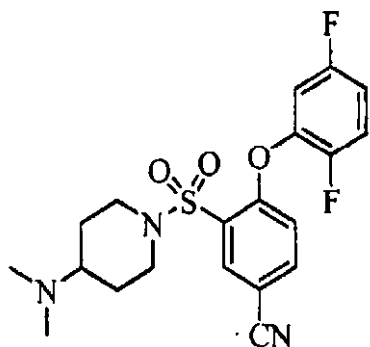
133



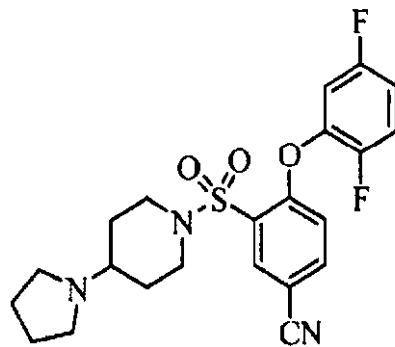
57



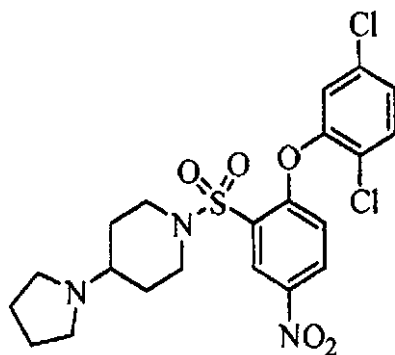
58



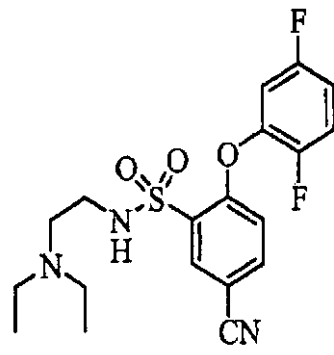
59



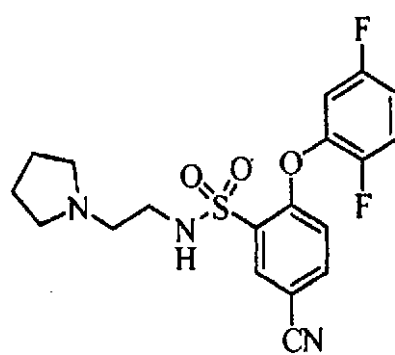
60



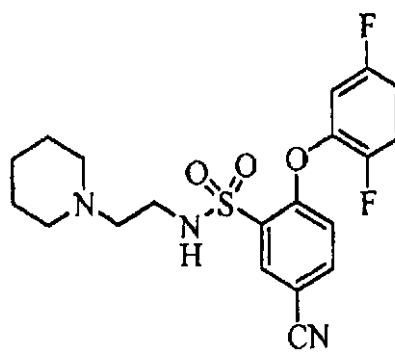
61



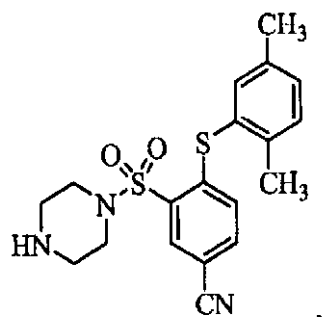
62



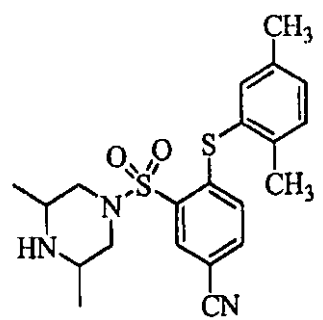
63



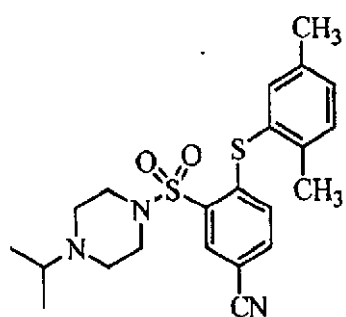
64



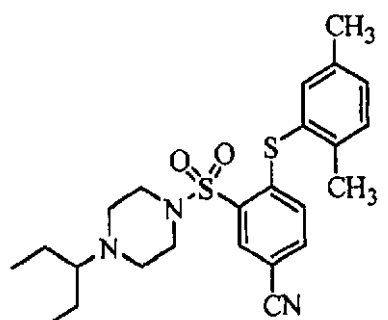
65



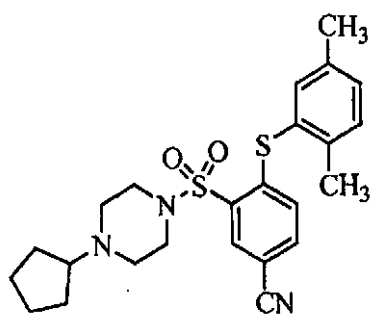
66



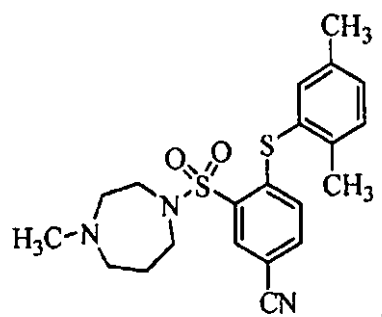
67



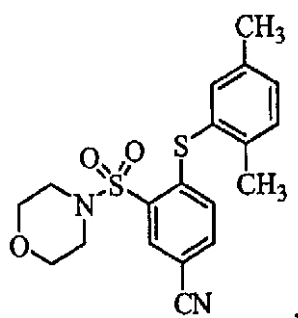
68



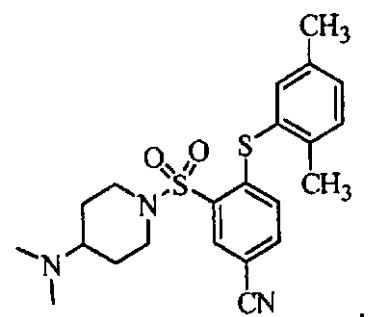
69



70

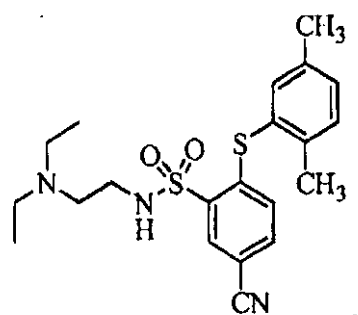


71

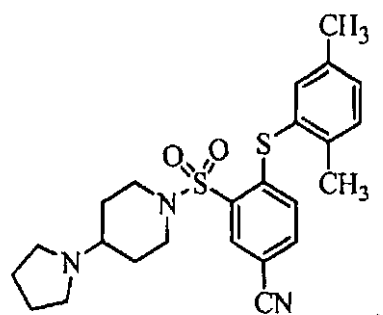


72

5

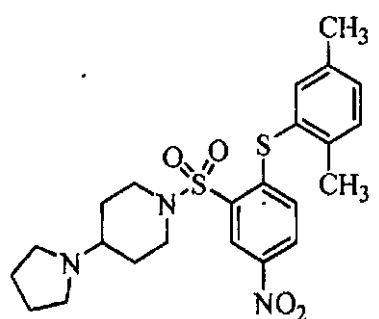


73

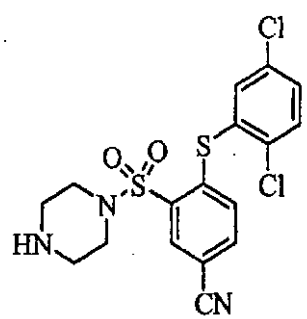


74

10

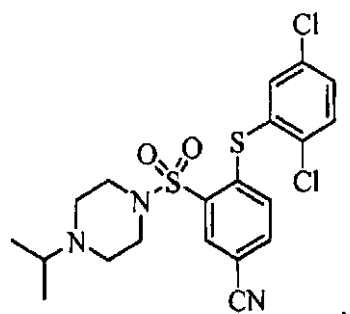


75

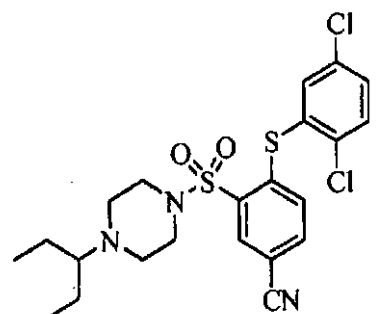


76

15

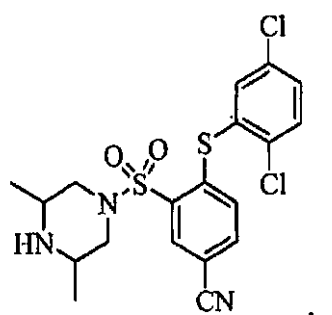


77

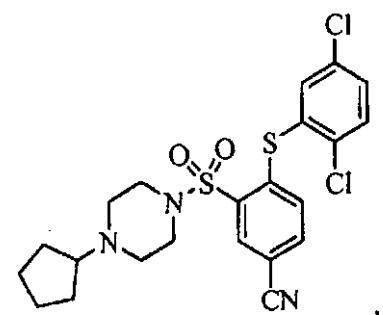


78

20



79



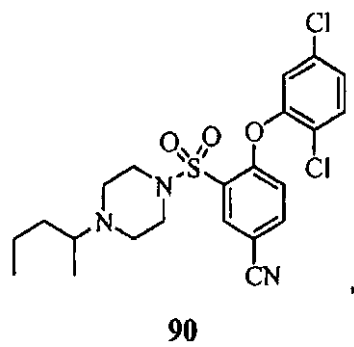
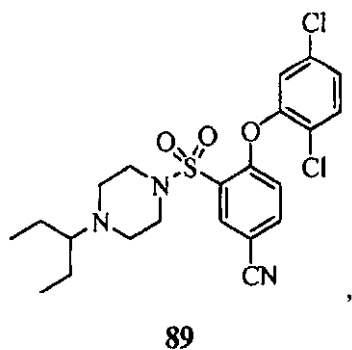
80

25

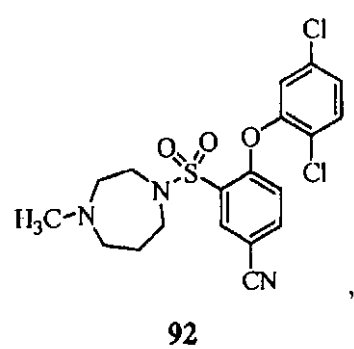
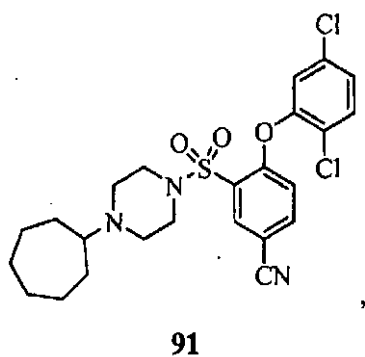
30

17

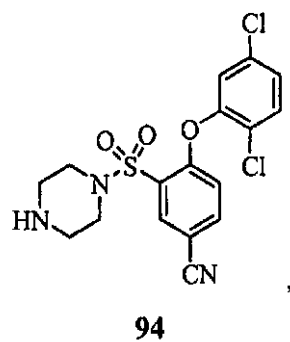
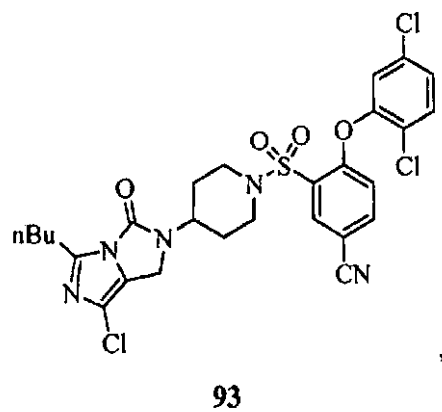
5



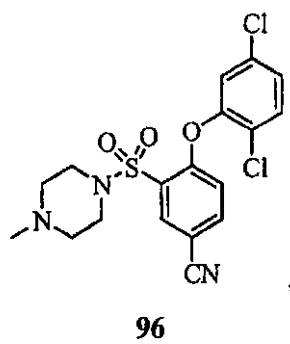
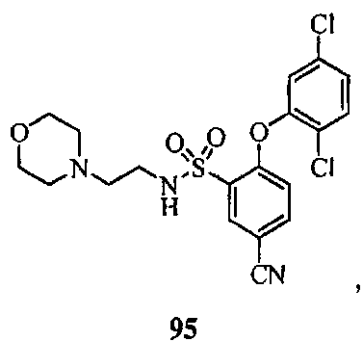
10



15



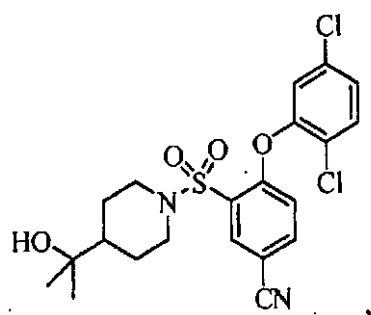
20



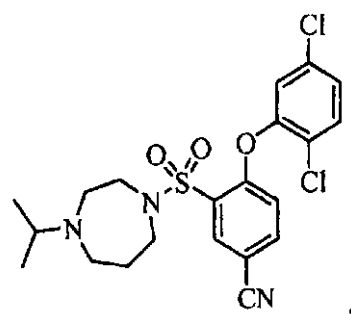
25

30

5

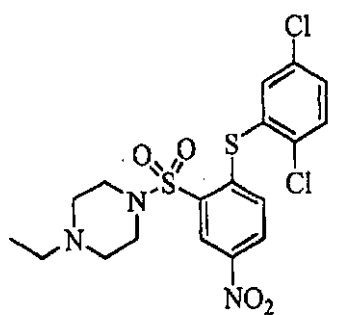


97

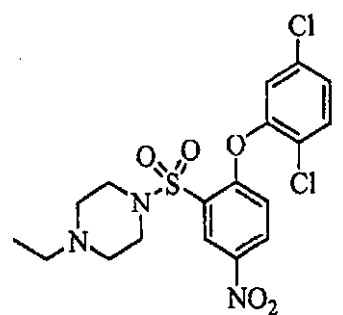


98

10

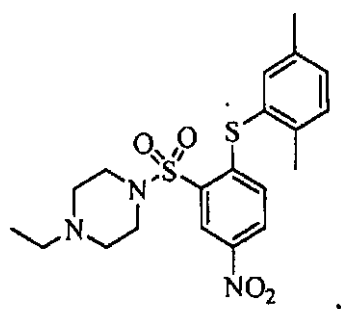


99

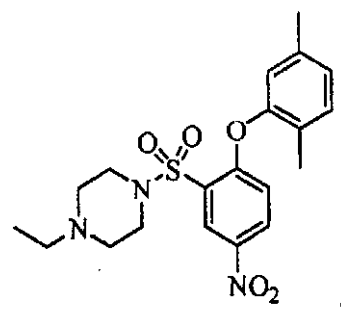


100

15

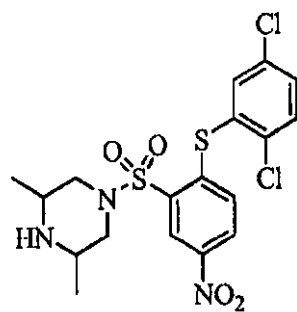


101

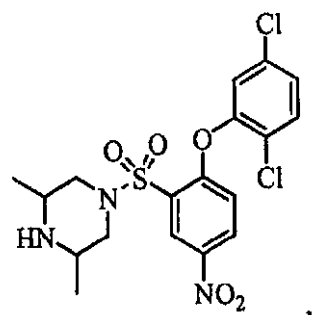


102

20



103

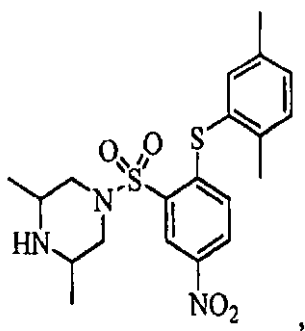


104

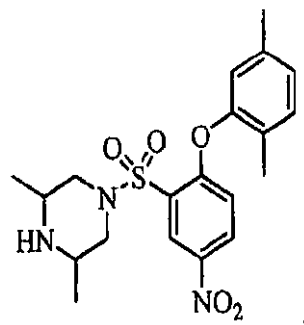
25

30

5

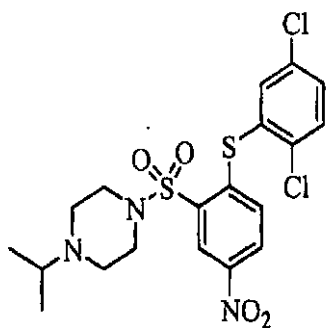


105

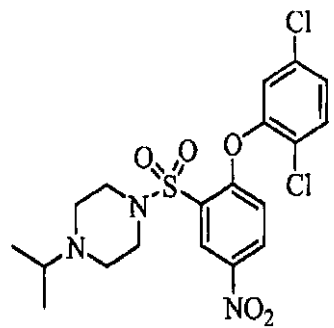


106

10

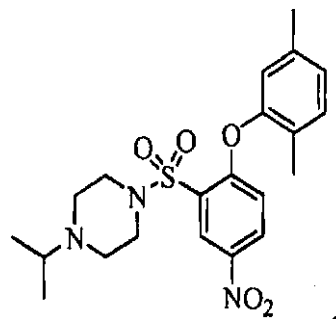


107

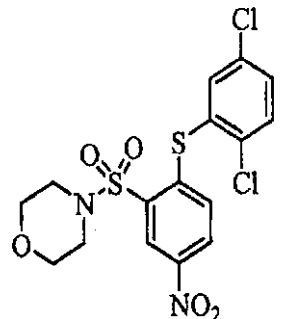


108

15

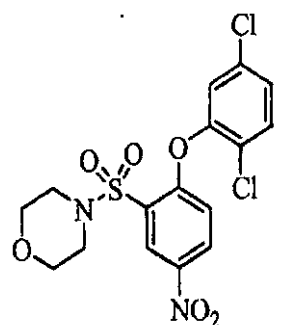


109

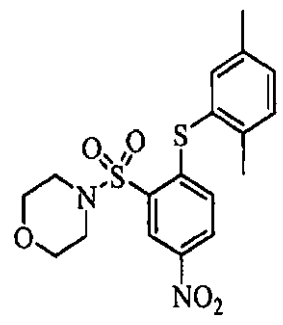


110

20



111

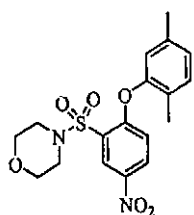


112

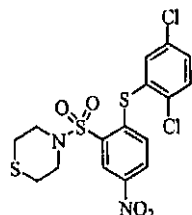
25

30

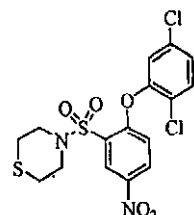
5



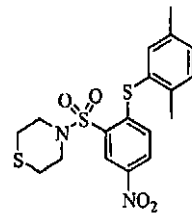
113



114

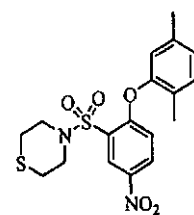


115

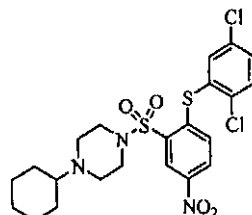


116

10

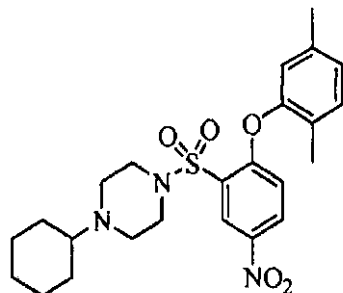


117

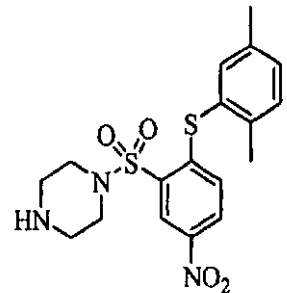


118

15

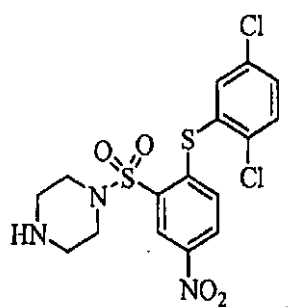


121

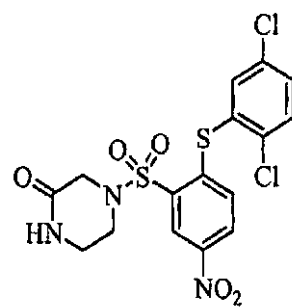


122

20

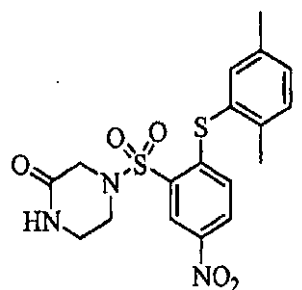


123

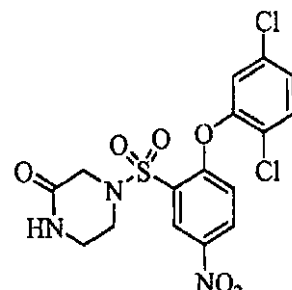


124

25

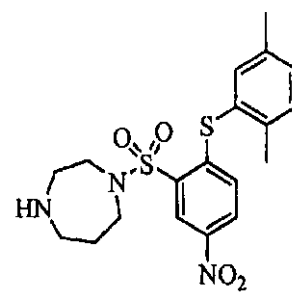
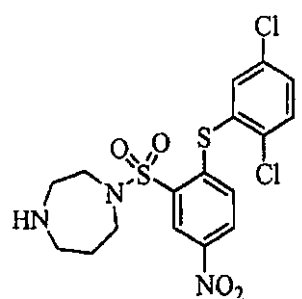


125



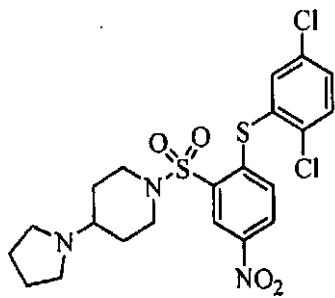
126

30

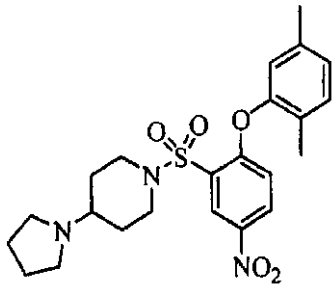


141

5

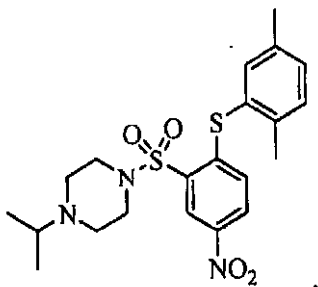


129

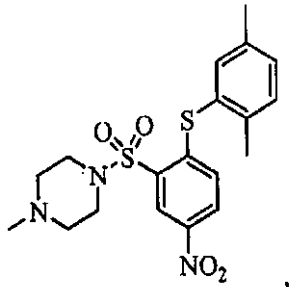


130

10

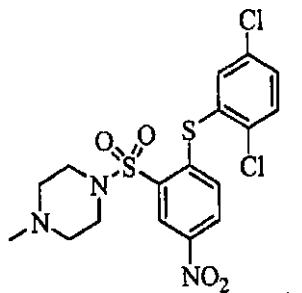


131

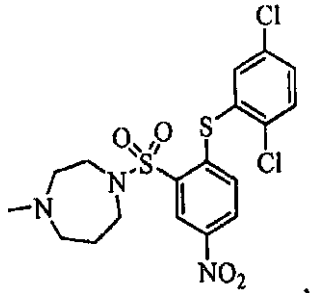


132

15

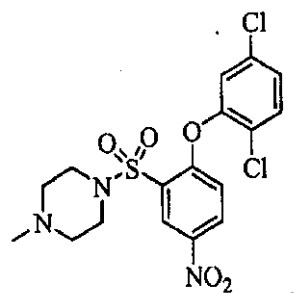


133

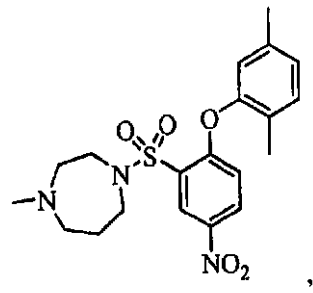


134

20



135



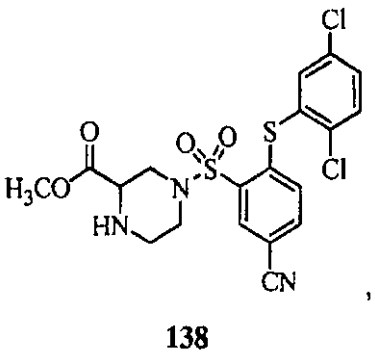
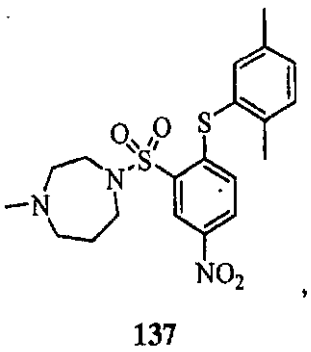
136

25

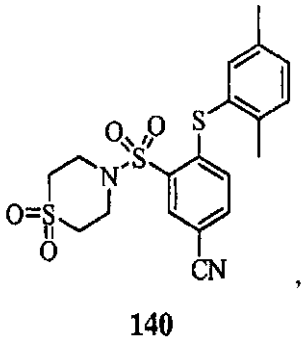
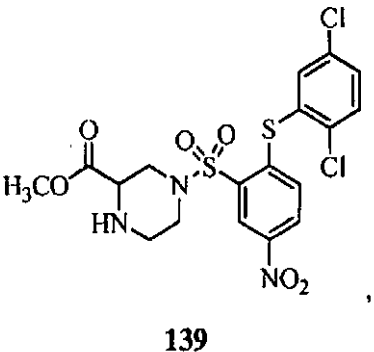
30

142

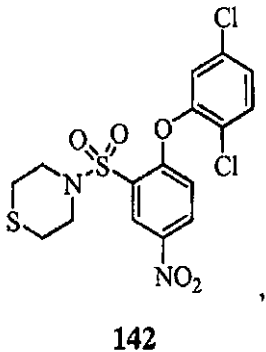
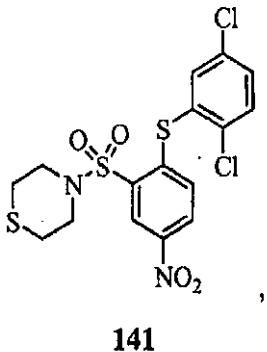
5



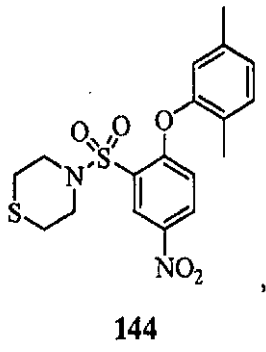
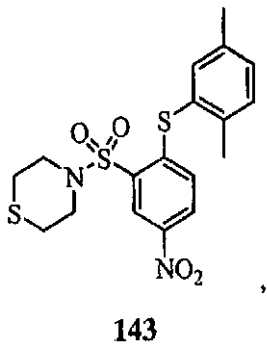
10



15

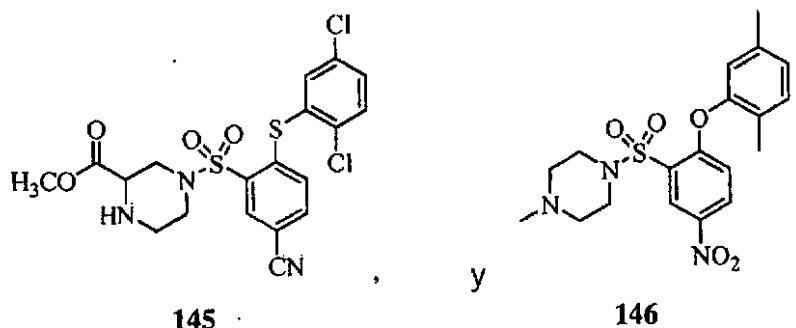


20



25

30



5

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

10

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde el compuesto es a sal de clorhidrato.

15

35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, además comprende un segundo agente terapéutico.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 35 ó 36, en donde la composición se formula para la administración de dosis sencilla.

20

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, en donde la composición se formula es formula como forma de dosis oral, parenteral, o intravenosa.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, en donde la forma de dosis oral es una tableta o cápsula.

25

40. 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 a un sujeto a cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39.

30

41. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con eosinófilo en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del

compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39.

42. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con basófilo en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39.

43. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o padecimiento relacionado con mastocito en un sujeto, el cual comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39.

44. Un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39.

45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44, en donde 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, osteoartritis y trastorno cardiovascular.

46. El método de la reivindicación 45, en donde el trastorno, enfermedad o padecimiento es asma, asma inducido por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica,

145

enfermedad pulmonar obstructiva o conjuntivitis alérgica.

47. El método de cualquiera de la reivindicación 40 a 46, en donde el compuesto se administra oral, parenteral, o tópicamente.

5 48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 47, en donde el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

49. 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 34 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39.

RESUMEN DE LA INVENCION

Proporcionadas en la presente están las arilsulfonamidas 2,5-disustituídas que son útiles para modular la actividad CCR3, y composiciones farmacéuticas de las mismas. También proporcionados en la presente están los métodos de su uso para tratar, 5 prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno enfermedad o padecimiento mediados por CCR3.

148

●



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;

r es un número entero de 1 a 6; y

cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y R^{1d} es independientemente (a) hidrógeno, fenilo, o bencilo;

(b) cicloalquilo de C_{3-7} , heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido; o

(c) alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi, carbamoilo, arilo de C_{6-14} , alquilcarbamoilo de C_{1-6} , di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo de C_{3-7} , y heterociclilcarbamoilo de C_{3-7} ; 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 cuando X es O; Y es $-N(R^{1a})-$; m y n son 1; R^1 y R^2 cada uno son independientemente cloro, nitro, metilo, o isopropilo; R^3 es nitro; y p es 0; entonces R^{1a} no es hidrógeno.

150

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 113316

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

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

RE

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159339- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

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

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

Noviembre 21 de 2011 - 15:46:11



No. 11-159339- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 12:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

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 ☐

Sobre Con Arte