

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 354 378**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 295/22 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 211/58 (2006.01)
C07D 243/06 (2006.01)	C07D 211/28 (2006.01)
C07C 311/18 (2006.01)	C07D 211/96 (2006.01)
C07D 307/14 (2006.01)	C07D 207/14 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)	

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07013793 .0**

⑯ Fecha de presentación : **04.09.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1849469**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

⑮ Título: **Derivados de arilsulfonamida para usar como antagonistas de CCR3 en el tratamiento de trastornos inflamatorios e inmunológicos.**

⑯ Prioridad: **07.09.2001 JP 2001-272327**

⑯ Titular/es: **AXIKIN PHARMACEUTICALS, Inc.**
10835 Road To The Cure, Suite 200
San Diego, California 92121, US

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2011

⑯ Inventor/es: **Li, Yingfu; Watanabe, Akihiko; Lowinger, Timothy B.; Bacon, Kevin; Kawamura, Norihiro; Shintani, Takuya; Kikuchi, Tetsuo; Moriwaki, Toshiya; Urbahns, Klaus; Fukushima, Keiko; Nunami, Noriko; Yoshino, Takashi; Murata, Toshiki; Yamauchi, Megumi y Hiroko, Yoshino**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2011

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida que son útiles como ingredientes activos de preparaciones farmacéuticas. Los derivados de sulfonamida de la presente invención tienen actividad antagónica (CC receptor tipo 5 quimiocina 3) CCR3, y se pueden utilizar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del CCR3, en particular para el tratamiento de asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica y otros desórdenes inflamatorios/inmunológicos.

Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas de las cuales, las funciones 10 importantes son la migración de las células inflamatorias que expresan los receptores de quimiocina relevantes en sus superficies a los sitios de inflamación, y activación de las células inflamatorias. Hay dos clases de quimiocinas, C--X--C (.alpha.) y C--C (i), dependiendo de si las dos primeras cisteinas se separan por un solo aminoácido (C--X--C) o son adyacentes (C--C).

15 Una de la familia C-C de quimiocinas, la eotaxina, es un polipéptido (74 aminoácidos) de 8.4 kDa y se une con alta afinidad solamente al receptor CCR3. La eotaxina *in vitro* e *in vivo* causa quimiotaxis de las células inflamatorias que expresan CCR3 [Elsner J., Hochstetter R., Kimming D. and Kapp A.: Human eotaxin represents a potent activator of the respiratory burst of human eosinophils. Eur. J. Immunol., 26: 20 1919-1925, 1996].

El receptor CCR3 de la quimiocina es una proteína G-acoplada, siete 25 receptores domino transmembrana (GPCR) que se une a ligandos conocidos, además a la eotaxina, que incluyen eotaxina-2 (CCL24), RANTES (CCL5), MCP-3 (CCL7) y MCP-4 (CCL13). El CCR3 se expresa en las células inflamatorias relevantes a la patología del asma crónica. Tales células inflamatorias incluyen Eosinófilos [Sabroe I., Conroy D.M., Gerard N.P., Li Y., Collins P.D., Post T.W., Jose P.J., Williams T.J., Gerard C.J., Ponath P.D. J. Immunol. 161: 6139-6147, 1998], basófilos [Uguzzioni M., Mackay C.R., Ochensberger B., Loetscher P., Rhis S., LaRosa G.J., Rao P., Ponath P.D., Baggio M., Dahinden C.A. J. Clin. Invest. 100: 1137-1143, 1997], células Th2 30 [Sallusto F., Mackay C.R., Lanzavecchia A. Science. 277: 2005-2007, 1997], macrófagos alveolares [Park I.W., Koziel H., Hatch W., Li X., Du B., Groopman J.E. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:864-71, 1999] y células mast [Oliveira S.H. y Lukacs N.W. Inflamm. Res. 50: 168-174. 2001]. Muy recientemente, se reportó que BEAS-2B, una línea celular epitelial, estimulada con TNF- α y IFN- γ , expresó CCR3 [Stellato C.,

Brummet M.E., Plitt J.R., Shahabuddin S., Baroody F.M., Liu M., Ponath P.D., and Beck L.A. *J. Immunol.*, 166: 1457-1461, 2001].

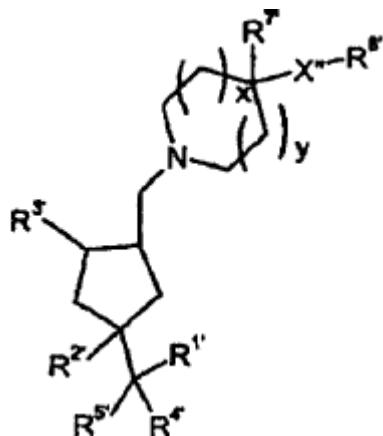
En modelos de animales, ratones de control de la eotaxina mostraron disminución de la eosinofilia después del desafío con antígeno [Rothenberg M.E., 5 MacLean J.A., Pearlman E., Luster A.D. and Leder P. *J. Exp. Med.*, 185: 785-790, 1997] y en ratones control IL5-/eotaxina doble sin eosinofilia o AHR en respuesta a un desafío antígeno [Foster P.S., Mould A.W., Yang M., Mackenzie J., Mattes J., Hogan S.P., Mahalingam S., Mckenzie A.N.J., Rothenberg M.E., Young I.G., Matthaei K.I. and Webb D.C. *Immunol. Rev.*, 179, 173-181, 2001]. Clínicamente, la expresión de la 10 eotaxina y mARN de CCR3 y la proteína se observa en tejido pulmonar de asmáticos atópicos y se asocia con AHR, FEV1 reducido y eosinofilia pulmonar [Ying S., Robin D.S., Meng Q., Rottman J., Kennedy R., Ringler D.J., Mackay C.R., Daugherty B.L., Springer M.S., Durham S.R., Williams T.J. and Kay A.B.: Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway 15 hyperresponsiveness and predominant colocalization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur. J. Immunol.*, 27, 3507-3516, 1997; Lamkhioued Renzi P.M., Abi Younes S., Garcia Zepada E.A., Allakhverdi Z., Ghaffar O., Rothenberg M.D., Luster A.D. and Hamid Q.: Increased expressions of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of 20 eosinophils to the site of inflammation. *J. Immunol.*, 159: 4593-4601, 1997; Jahnz-Royk K., Plusa T. and Mierzejewska J.: Eotaxin in serum of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: relationship with eosinophil cationic protein and lung function. *Mediators of Inflammation*, 9: 175-179, 2000]. Adicionalmente, en rinitis 25 alérgica, los linfocitos Th2 que expresan CCR3- co-localizados con eosinófilos en pólipos nasales en cerca proximidad a las células que expresan la eotaxina [Gerber B.O., Zanni M.P., Uguccioni M., Loetscher M., Mackay C.R., Pichler W.J., Yawalkar N., Baggio M. and Moser B.: Functional expression of the eotaxin receptor CCR3 in T lymphocytes co-localizing with eosinophils. *CURRENT BIOLOGY* 7: 836-843, 1997]. Además, las infecciones virales (RSV, influenza virus) que son factores de riesgos 30 conocidos en asma, resulten en el incremento de la expresión de la eotaxina en tejido pulmonar que se correlaciona con eosinofilia tisular [Matsukura S., Kokubo F., Kubo H., Tomita T., Tokunaga H., Kadokura M., Yamamoto T., Kuroiwa Y., Ohno T., Suzuki H. and Adachi M.: Expression of RANTES by normal airway epithelial cells after influenza virus A infection. *Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol.*, 18: 255-264, 1998; Saito 35 T., Deskin R.W., Casola A., Haeberle H., Olszewska B., Ernest P.B., Alam R., Ogra

P.L. and Garofalo R.: Selective regulation of chemokine production in human epithelial cells. *J. Infect. Dis.*, 175: 497-504, 1997].

De esta manera, el enlace de CCR3 y la quimiocina relacionada que incluye eotaxina ha sido implicado por ser mediadores importantes de desórdenes y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras, que incluyen asma, rinitis, y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tal como artritis reumatoide, enfermedad de Grave, y aterosclerosis. También se implica que el enlace de CCR3 y la quimiocina relacionada es un factor importante de las infecciones de virus que incluyen HIV [(Marone G, de Paulis A, Florio G, Petraroli A, Rossi F, Triggiani M.: *Int Arch Allergy Immunol* 2001 Jun; 125(2):89-95), (Li Y *et al.*; *Blood* 2001 Jun 1; 97(11):3484-90), y (Marone G, Florio G, Petraroli A, Triggiani M, de Paulis A: *Trends Immunol* 2001 May;22 (5):229-32)], granuloma de pulmón (Ruth JH, Lukacs NW, Warmington KS, Polak TJ, Burdick M, Kunkel SL, Strieter RM, Chensue SW: *J Immunol* 1998 Oct 15;161 (8):4276-82), y enfermedad de Alzheimer (Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, Mackay CR, y Hyman BT: *Am J Pathol* 1998 Jul; 153 (1):31-37).

Por consiguiente, el CCR3 es un objetivo importante y el antagonismo de CCR3 es probable que sea efectivo en el tratamiento de tales desórdenes y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras.

WO 00/76514 y WO 00/76513 revelan moduladores ciclopentil de los receptores de quimiocina que incluyen la actividad del CCR3 representados por la fórmula general:



en donde

X", x, y, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'}, R^{7'}, y R^{8'} se definen en la aplicación.

25

Otras aplicaciones también revelan los moduladores de CCR3.

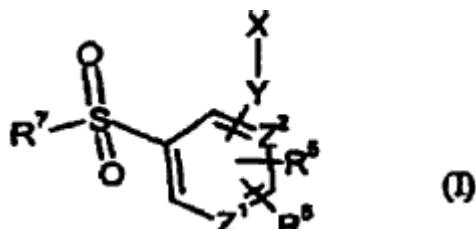
Sin embargo, ninguna de las referencias y otras referencias revelan los derivados de sulfonamida simples que tienen actividad antagónica CCR3.

Se ha deseado el desarrollo de un compuesto que tiene actividad antagónica CCR3 efectiva y se puede utilizar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades 5 asociadas con la actividad del CCR3.

Como el resultado de estudios extensivos en modificación química de derivados de sulfonamida, los presentes inventores han encontrado que los compuestos de la estructura relacionada con la presente invención tienen inesperadamente excelente actividad antagónica CCR3. La presente invención se ha 10 logrado con base en estos hallazgos.

Esta invención es para proporcionar nuevos derivados de sulfonamida como se define en las reivindicaciones, sus formas tautoméricas y estereoisoméricas, y las sales de los mismos. La invención también es para proporcionar medicamentos que comprenden los presentes derivados de sulfonamida. Además, esta invención es para 15 proporcionar los presentes derivados de sulfonamida para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos relacionados con el CCR.

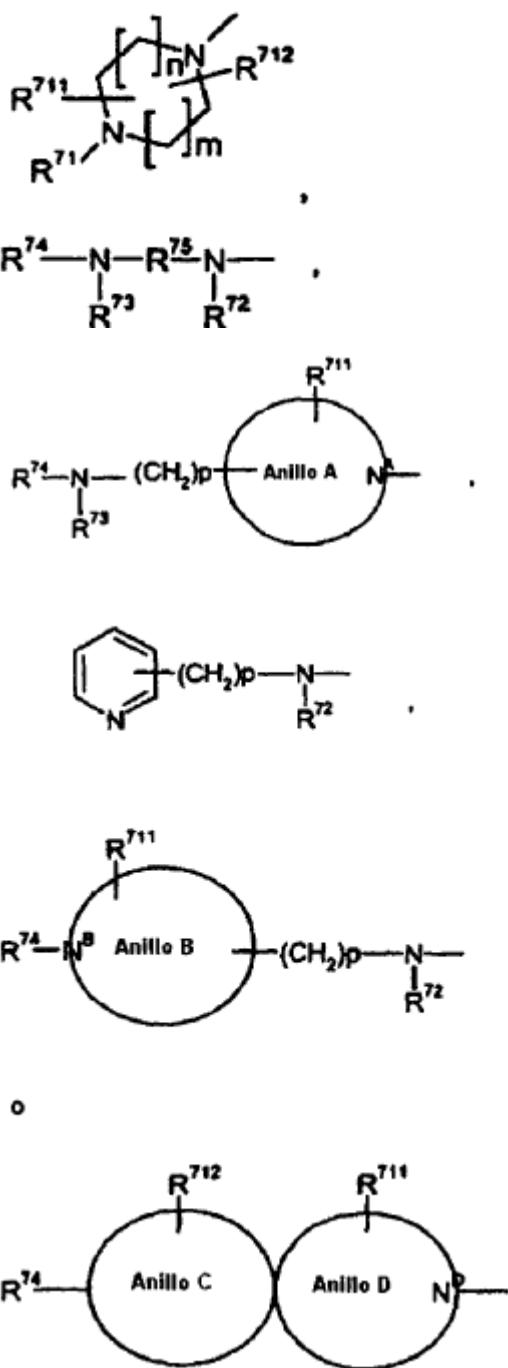
También se describen en esta memoria derivados de sulfonamida de fórmula (I).



20 X representa un fenil, que se sustituye por 0 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, R², R³, R⁴ y R⁰ o piridina, que se sustituye por 0 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, R², R³ y R⁴ en donde

25 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alcoxicarbonil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, amino, aminoalquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-, di(alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-)amino, alcanoil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, nitro, o fenil,

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, o ciano,
 o
 5 R^1 y R^2 juntos forman un anillo de benceno o cicloalquilo C_{5-8} fundido al fenil adyacente o piridina,
 R^3 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-,
 R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-,
 R^0 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-,
 10 Y representa un O, NH, NCH_3 S, S(O), o SO_2 ;
 Z^1 representa un CH o N;
 Z^2 representa un CH o N
 con la condición de que ambos Z^1 y Z^2 no pueden ser N al mismo tiempo.
 R^5 representa un hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} lineal- o
 15 ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno o hidroxi, alcoxi C_{1-6} lineal- o ramificado-, alcoxicarbonil C_{1-6} lineal- o ramificado-, amino, alcanoilamino C_{1-6} lineal- o ramificado-, fenil- $(CH_2)_q$ -carbonilamino (en donde q representa un número entero seleccionado de 0 a 6), alquilbenzoilamino C_{1-6} lineal- o ramificado-, naftilcarbonilamino, tenoilamino, nitro, ciano, carboxi, alquilsulfonil C_{1-6} lineal- o ramificado-, oxazolidinonil, o sustituyentes representados por la
 20 fórmula, $-SO_2-NR^{51}R^{52}$, o $-CO-NR^{51}R^{52}$,
 en donde
 R^{51} y R^{52} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en
 25 hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por ciano o carbamoil y tetrazolil opcionalmente sustituido por alquilonitrilo C_{1-6} , o
 R^{51} y R^{52} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH,
 30 R^6 representa un hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido por mono di o tri halógeno, o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, o
 R^5 y R^6 pueden formar un anillo pirrol fundido al fenil, o piridina adyacente; y
 R^7 representa



en donde

5 n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, m
 representa un número entero seleccionado de 0 a 3,
10 R⁷¹ es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente interrumpido por
 NH, N-CH₃ u O, alcoxicarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenil
 opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,
 bencil, formil, o
 alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado

en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por un hidroxi, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, hidroxi alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, carboxi, alcoxicarbonil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alquiltio C₁₋₆ lineal- o ramificado-, di(alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-)amino, mono, di o tri halógeno, o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente interrumpido por NH o O,
 5 R⁷¹¹ y R⁷¹² son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por hidroxi, carboxi, o mono, di o tri halógeno, carbamoil, di (alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado) amino carbonil, y -NR^{711a}R^{711b}
 10 en donde
 R^{711a} y R^{711b} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alcanoil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, y alquilsulfonil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o
 15 R⁷¹ y R⁷¹¹ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros;
 R⁷² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-;
 20 R⁷³ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-, R⁷⁴ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por un fenil, o
 R⁷³ y R⁷⁴ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₆ y opcionalmente interrumpido por NH o
 25 O;
 R⁷⁵ es alquíleno C₁₋₆ lineal- o ramificado- o un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros;
 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
 30 Anillo A representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^A es el único heteroátomo;
 Anillo B representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^B es el único heteroátomo; y
 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12
 35 miembros.

Un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros soportado por un sistema de anillo bicíclico saturado que consiste en 5 a 10 átomos de carbono y 1 a 2 átomos de nitrógeno, en donde dicho sistema de anillo bicíclico no muestra una conexión del anillo espiro. Preferidos son los sistemas de anillo de 8 a 10 miembros.

5 También se describen en la presente memoria el uso del derivado de sulfonamida mostrado en la fórmula (I), su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal aceptable fisiológicamente de estos en la preparación de un medicamento para tratar y prevenir una enfermedad o trastorno relacionado con CCR3.

10 Los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran una actividad antagonista de CCR3 excelente. Ellos son, por consiguiente apropiados para la producción del medicamento o composición médica, que puede ser útil para tratar enfermedades relacionadas con CCR3.

15 Más específicamente, dado que los compuestos de la presente invención antagonista de CCR3, son útiles para el tratamiento y profilaxis de enfermedades como las que siguen:

asma, rinitis, y enfermedades alérgicas, y patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedad de Grave, y aterosclerosis.

20 Por consiguiente, CCR3 es un objetivo importante y es muy probable que el antagonismo de CCR3 sea efectivo en el tratamiento y profilaxis de tales desórdenes y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladoras.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y profilaxis de enfermedades como infecciones de virus que incluyen HIV, granuloma de pulmón, y enfermedad de Alzheimer, dado que las enfermedades también se relacionan con CCR3.

25 También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I) en donde:

X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁰ y R⁷ son como se definieron anteriormente,

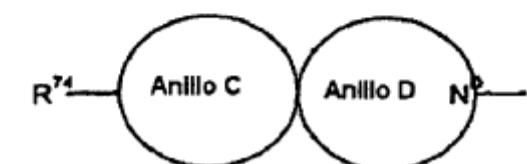
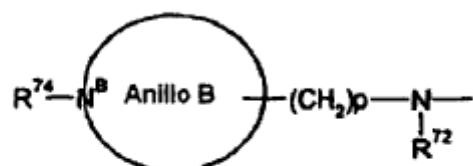
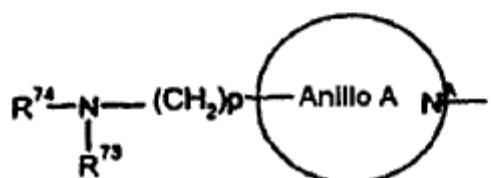
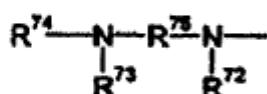
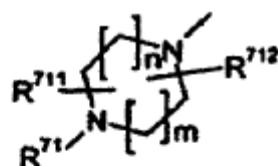
R⁵ es cloro, yodo, nitrógeno, o ciano, y

30 R⁶ es hidrógeno.

También se describen en esta memoria, los compuestos de fórmula (I) en donde:

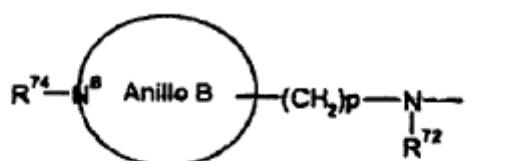
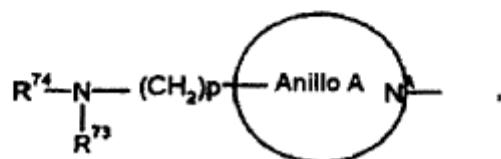
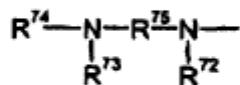
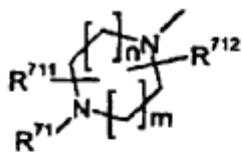
X, Y, Z¹ y Z² son como se definieron anteriormente,

- R^1 es halógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno;
 R^2 es halógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno;
5 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno;
 R^0 es hidrógeno;
 R^5 es halógeno, nitro, o ciano;
 R^6 es hidrógeno; y
10 R^7 representa



en donde

n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, m representa un número entero seleccionado de 0 a 3,
 R⁷¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado- hidroxi, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxcarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenil opcionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, bencil, o formil,
 5 R⁷¹¹ y R⁷¹² son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o R⁷¹ y R⁷¹¹ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 10 8 miembros;
 R⁷² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-,
 R⁷³ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-,
 R⁷⁴ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o R⁷³ y R⁷⁴ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 15 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH o O;
 R⁷⁵ es alquíleno C₁₋₆ lineal- o ramificado- o un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros;
 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
 Anillo A representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de 20 nitrógeno N^A es el único heteroátomo;
 Anillo B representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^B es el único heteroátomo; y
 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.
 También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I) en 25 donde:
 X, Y, Z¹ y Z² son como se definieron anteriormente,
 R¹ y R² son idénticos o diferentes y representan un cloro, o metilo;
 R³ es hidrógeno o flúor;
 R⁴ es hidrógeno;
 30 R⁰ es hidrógeno;
 R⁵ es cloro, yodo, nitro, o ciano;
 R⁶ es hidrógeno; y
 R⁷ representa



o



en donde

n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, m representa un número entero seleccionado de 0 a 3,

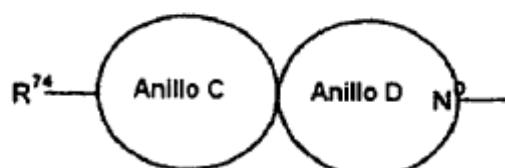
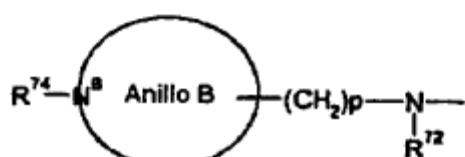
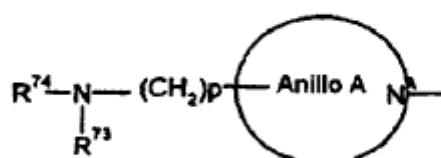
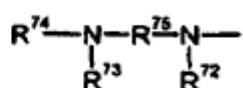
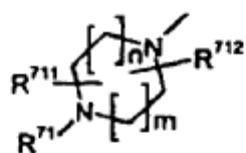
5 R⁷¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por hidroxi o alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado- hidroxi, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxicarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenil opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, bencil, o formil,

10 R⁷¹¹ y R⁷¹² son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, o

R⁷¹ y R⁷¹¹ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros;

12 R⁷² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-;

- R^{73} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-,
 R^{74} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-, o
 R^{73} y R^{74} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado
 de 5 a 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH o O;
 5 R^{75} es alquíleno C_{1-6} lineal- o ramificado- o un anillo saturado o insaturado
 de 3 a 8 miembros;
 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
 Anillo A representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo
 de nitrógeno N^A es el único heteroátomo;
 10 Anillo B representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo
 de nitrógeno N^B es el único heteroátomo; y
 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.
 También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I) en
 donde:
 15 X , Y , Z^1 y Z^2 son como se definieron anteriormente,
 R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, isopropil, butil, ter-butil, trifluorometil,
 metoxi, amino, dimetilamino, acetil, o nitro;
 R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, isopropil, ter-butil, trifluorometil, metoxi, o
 ciano;
 20 R^3 es hidrógeno o flúor;
 R^4 es hidrógeno;
 R^0 es hidrógeno;
 R^5 es cloro, yodo, nitro, o ciano;
 R^6 es hidrógeno; y
 25 R^7 representa



en donde

n representa un número entero 1,

5 m representa un número entero seleccionado de 1 o 2,

R^{71} representa un hidrógeno, metilo, etil o isopropil;

R^{711} representa un hidrógeno, metilo, o carboxi

B^{712} representa un hidrógeno o metilo o

B^{71} y B^{711} pueden formar, junto con el

10 saturado de 5 miembros;

R' es hidrógeno, metilo, o etil;

R' es hidrógeno, o metilo,

R⁷⁴ es hidrógeno, metilo, o etil, o

R⁷³ y R⁷⁴ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, piperidino, morfolino, o pirrolidino;

R⁷⁵ es fenil;

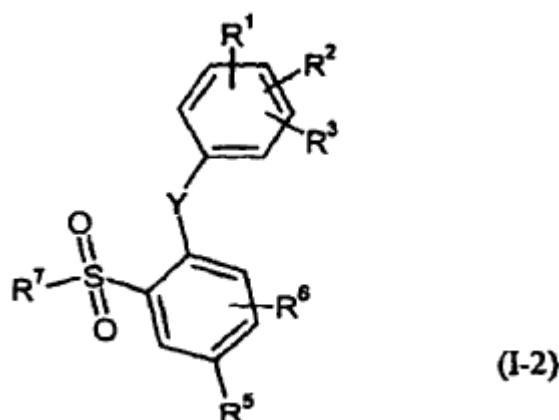
5 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;

Anillo A representa piperidino, o pirrolidino;

Anillo B representa pirrolidino; y

Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.

También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2)



10

en donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado- carbonil, amino, aminoalquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-, di(alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-)amino, alcanoil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o nitro,

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o ciano, o

15 R¹ y R² pueden formar un anillo de benceno o cicloalquilo C₅₋₈ fundido al fenil adyacente;

20 R³ es hidrógeno o halógeno,

Y representa un O, NH, NCH₃, S, S(O), o SO₂;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di, o tri halógeno o hidroxi, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alcoxicarbonil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, amino, alcanoilamino C₁₋₆ lineal- o ramificado-, fenil-(CH₂)_q-carbonilamino (en donde q representa un número entero seleccionado de 0 a 6), benzoilamino-alquil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, naftilcarbonilamino, tenoilamino, nitro, ciano, carboxi, alquilsulfonil C₁₋₆ lineal- o

ramificado-, oxazolidinonil, o sustituyentes representados por la fórmula, $-\text{SO}_2-$
 $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, o $-\text{CO-NR}^{51}\text{R}^{52}$,

en donde

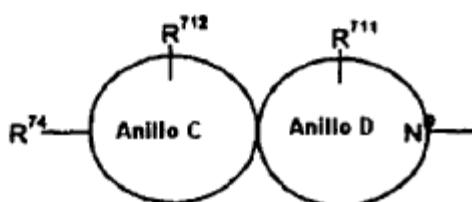
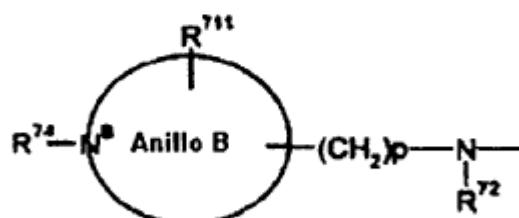
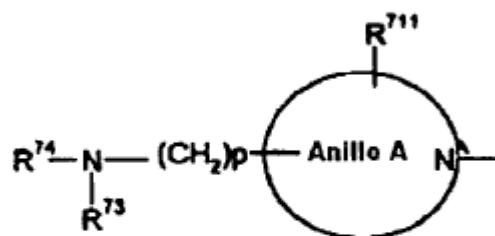
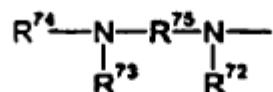
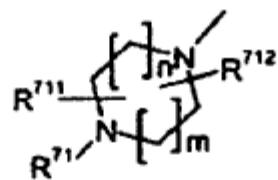
R^{51} y R^{52} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal-

5 o ramificado- opcionalmente sustituido por un ciano o carbamoil, tetrazolil opcionalmente sustituido por un alquilonitrilo C_{1-6} , o R^{51} y R^{52} pueden formar, junto con el N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH,

10 R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, o

R^5 y R^6 pueden formar un anillo pirrol fundido al fenil adyacente; y

R^7 representa



en donde

n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, m representa un número entero seleccionado de 0 a 3,

5 R⁷¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por un hidroxi o hidroxi alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxcarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenil

opcionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, bencil, o formil,

5 R^{711} y R^{712} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido por hidroxi, carboxi, o mono, di o tri halógeno, carbamoil, di (alquilo C_{1-6} lineal o ramificado) amino carbonil, o $-NR^{711a}R^{711b}$ en donde

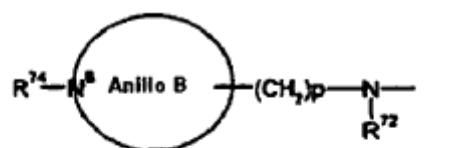
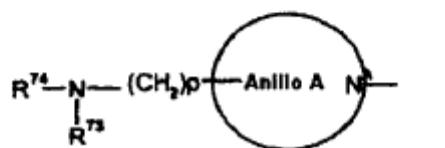
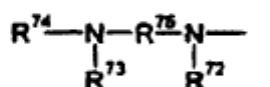
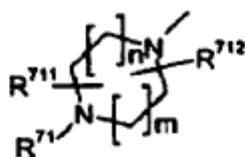
que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alcanoil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o alquilsulfonil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o R⁷¹ y R⁷¹¹ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros:

30 También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2 en

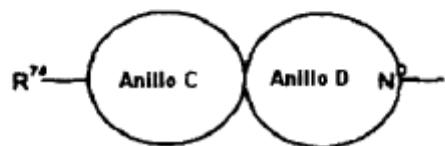
R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado- carbonil, amino, aminoalquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-,

di(alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-)amino, alcanoil C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o nitro,

- R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno, alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, o ciano, o
- 5 R¹ y R² pueden formar un anillo de benceno o cicloalquilo C₅₋₈ fundido al fenil adyacente;
- R³ es hidrógeno o halógeno,
- Y representa un O, NH, NCH₃, S, S(O), o SO₂;
- R⁵ es cloro, yodo, nitro, o ciano;
- 10 R⁶ es hidrógeno; y
- R⁷ representa



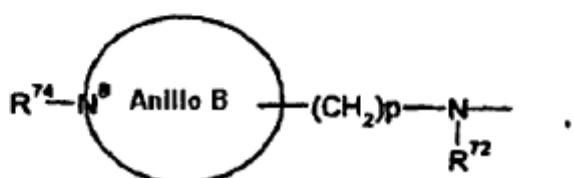
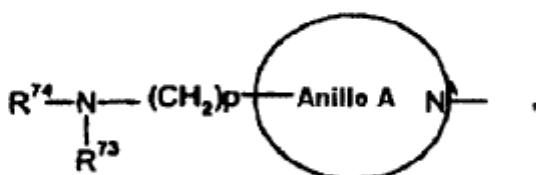
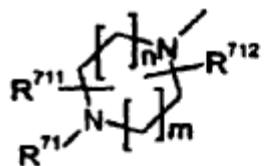
o



en donde

- 15 n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, m representa un número entero seleccionado de 0 a 3,

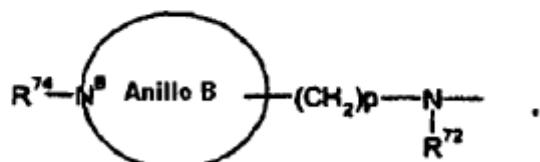
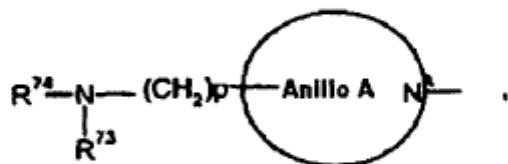
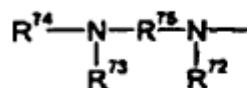
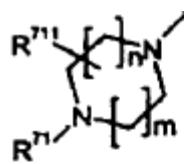
- R^{71} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido por hidroxi o hidroxi alcoxi C_{1-6} lineal- o ramificado-, cicloalquilo C_{3-8} , alcoxcarbonilo C_{1-6} lineal o ramificado, fenil opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, bencil, o formil,
- 5 R^{711} y R^{712} son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carboxi, o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, o R^{71} y R^{711} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros;
- R^{72} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-;
- 10 R^{73} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-,
- R^{74} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-, o R^{73} y R^{74} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH o O;
- R^{75} es alquíleno C_{1-6} lineal- o ramificado- o un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros;
- 15 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
- Anillo A representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^A es el único heteroátomo;
- Anillo B representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^B es el único heteroátomo; y
- 20 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.
- También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2) en donde:
- R^1 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno;
- 25 R^2 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno;
- R^3 es hidrógeno o halógeno,
- Y es O, NH, NCH_3 , S, $S(O)$, o SO_2 ;
- 30 R^5 es halógeno, nitro, o ciano;
- R^6 es hidrógeno; y
- R^7 representa



en donde

- n representa un número entero seleccionado de 1 a 3,
 5 m representa un número entero seleccionado de 0 a 3,
 R⁷¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido
 por hidroxi o hidroxi alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, cicloalquilo C₃₋₈,
 alcoxicarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenil opcionalmente sustituido
 por alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, bencil, o formil,
 10 R⁷¹¹ representa un hidrógeno, metilo, o carboxi,
 R⁷¹² representa un hidrógeno o metilo, o
 R⁷¹ y R⁷¹¹ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo
 saturado de 5 a 8 miembros;

- R^{72} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-;
 R^{73} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-,
 R^{74} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado-, o
 R^{73} y R^{74} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado
5 de 5 a 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH o O;
 R^{75} es alquíleno C_{1-6} lineal- o ramificado- o un anillo saturado o insaturado
de 3 a 8 miembros;
p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
Anillo A representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo
10 de nitrógeno N^A es el único heteroátomo;
Anillo B representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo
de nitrógeno N^B es el único heteroátomo; y
Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.
También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2) en
15 donde:
 R^1 , R^2 y R^3 son idénticos o diferentes y representan un hidrógeno, cloro, o metilo;
Y es O, NH, NCH_3 , S, $S(O)$, o SO_2 ;
 R_5 es cloro, yodo, nitro, o ciano;
 R_6 es hidrógeno; y
20 R_7 representa



o



en donde

n representa un número entero seleccionado de 1 a 3,

m representa un número entero seleccionado de 1 a 3,

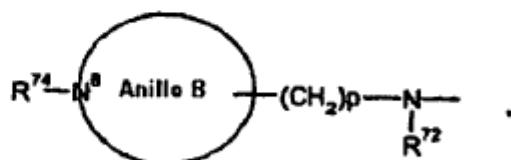
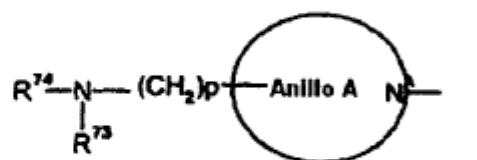
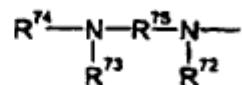
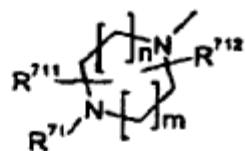
5 R^{71} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por hidroxi o hidroxi alcoxi C₁₋₆ lineal- o ramificado-, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxcarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenil opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, bencil, o formil,

 R^{711} representa un hidrógeno, metilo, o carboxi o

10 R^{71} y R^{711} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros;

 R^{72} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-; R^{73} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-; R^{74} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ lineal- o ramificado-; o

- R^{73} y R^{74} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo saturado de 5 a 8 miembros opcionalmente interrumpido por NH o O;
- R^{75} es alquíleno C_{1-6} lineal- o ramificado- o un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros;
- 5 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
- Anillo A representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^A es el único heteroátomo;
- Anillo B representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros, en el cual el átomo de nitrógeno N^B es el único heteroátomo; y
- 10 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.
- También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2) en donde
- 15 R^1 es halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno;
- R^2 es halógeno, o alquilo C_{1-6} lineal- o ramificado- opcionalmente sustituido por mono, di o tri halógeno;
- 20 R^3 es hidrógeno o flúor; Y es O, NH, NCH_3 , S, $S(O)$, o SO_2 ;
- R^5 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometil, hidroxi, metoxi, amino, acetilamino, isobutilcarbonilamino, ter-butilcarbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino, fenotilcarbonilamino, metilbenzoilamino, naftilcarbonilamino, tenoilamino, nitro, ciano, metilsulfonil, dimetilaminosulfonil, piperazinosulfonil, dimetilaminocarbonil, o piperazinocarbonil;
- 25 R^6 es hidrógeno, metilo, o metoxi; o
 R^5 y R^6 pueden formar un anillo pirrol fundido al fenil adyacente; y
 R^7 representa



en donde

n representa un número entero 1,

m representa un número entero 1 o 2,

5 R⁷¹ es hidrógeno, metilo, etil, isopropil, sec-butil, pentil ramificado, hidroxietil, hidroxietoxietil, ciclopentil, ciclohexil, ter-butoxicarbonil, fenil, tolil, bencil, o formil,

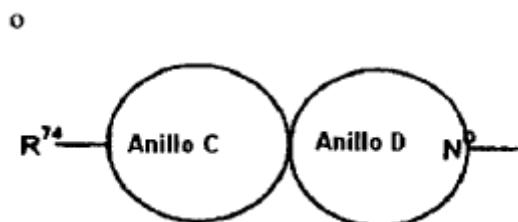
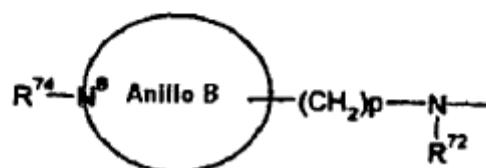
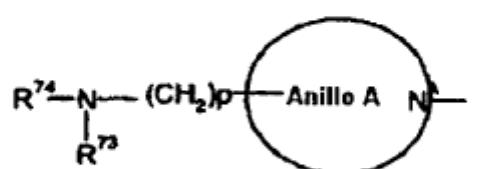
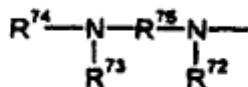
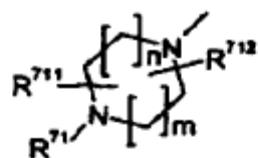
R⁷¹¹ representa un hidrógeno, metilo, o carboxi,

R⁷¹² representa un hidrógeno o metilo, o

10 R⁷¹ y R⁷¹¹ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo de 5 miembros saturado;

R⁷² es hidrógeno, metilo, o etil;

R^{73} es hidrógeno, o metilo,
 R^{74} es hidrógeno, metilo, o etil, o
 R^{73} y R^{74} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, piperidino,
 morfolino, o pirrolidino;
 5 R^{75} es fenil;
 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
 Anillo A representa piperidino, o pirrolidino;
 Anillo B representa pirrolidino; y
 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabicíclico de 7 a 12 miembros.
 10 También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2) en
 donde;
 R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, isopropil, butil, ter-butil, trifluorometil,
 metoxi, amino, dimetilamino, acetil, o nitro;
 R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, isopropil, ter-butil, trifluorometil, metoxi, o
 15 ciano; R^3 es hidrógeno o flúor; Y es O, NH, NCH_3 , S, $S(O)$, o SO_2 ;
 R^5 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometil, hidroxi, metoxi, amino,
 acetilamino, isobutilcarbonilamino, ter-butilcarbonilamino, benzoilamino,
 bencilcarbonilamino, fenotilcarbonilamino, metilbenzoilamino,
 naftilcarbonilamino, tenoilamino, nitro, ciano, metilsulfonil, dimetilaminosulfonil,
 20 piperazinosulfonil, dimetilaminocarbonil, o piperazinocarbonil;
 R^6 es hidrógeno, metilo, o metoxi; o
 R^5 y R^6 pueden formar un anillo pirrol fundido al fenil adyacente, y
 R^7 representa



en donde

n representa un número entero 1,

5 m representa un número entero 1 o 2,

R^{71} representa un hidrógeno, metilo, etil, isopropil, sec-butil, pentil ramificado, hidroxietil, hidroxietoxietil, ciclopentil, ciclohexil, terbutoxicarbonil, fenil, tosil, bencil, o formil,

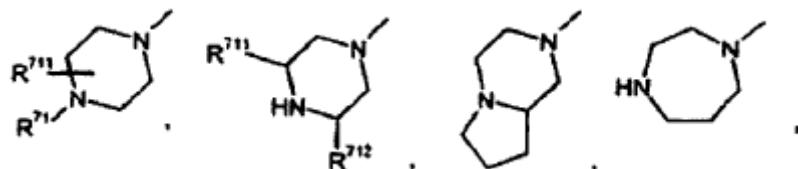
R^{711} representa un hidrógeno, metilo, o carboxi

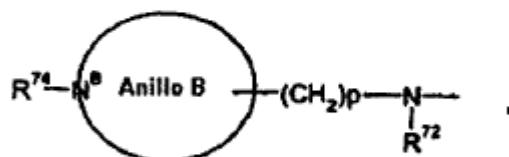
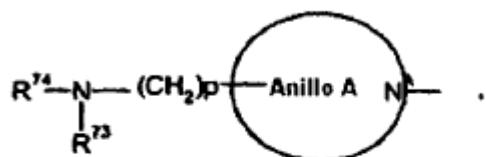
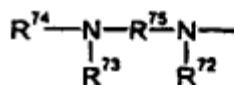
10 R^{712} representa un hidrógeno o metilo, o

R^{71} y R^{711} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, un anillo de 5 miembros saturado;

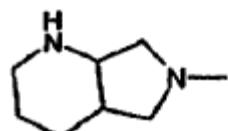
R^{72} es hidrógeno, metilo, o etil,

- R^{73} es hidrógeno, o metilo,
 R^{74} es hidrógeno, metilo, o etil, o
 R^{73} y R^{74} pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, piperidino,
 morfolino, o pirrolidino;
 5 R^{75} es fenil;
 p representa un número entero seleccionado de 0 a 4;
 Anillo A representa piperidino, o pirrolidino;
 Anillo B representa pirrolidino; y
 Anillo C y anillo D juntos forman un anillo diazabícíclico de 7 a 12 miembros.
 10 También se describen en esta memoria los compuestos de fórmula (I-2) en
 donde;
 R^1 es cloro, bromo, o metilo;
 R^2 es hidrógeno, cloro, bromo, o metilo;
 R^3 es hidrógeno o flúor;
 15 Y representa O, S, o S(O);
 R^5 representa un hidrógeno, cloro, nitro, o ciano;
 R^6 representa un hidrógeno;
 R^7 representa





o



en donde

R⁷¹ representa un hidrógeno, metilo, etil o isopropil;R⁷¹¹ representa un hidrógeno, metilo, o carboxi;5 R⁷¹² representa un hidrógeno o metilo;R⁷² es hidrógeno, metilo, o etil;R⁷³ es hidrógeno, metilo, o etil;R⁷⁴ es hidrógeno, metilo, o etil; oR⁷³ y R⁷⁴ pueden formar, junto con el átomo de N adyacente, piperidino, o 10 pirrolidino,R⁷⁵ es fenil;

p representa número entero 0 o 1;

Anillo A representa un piperidino, o pirrolidino; y

Anillo B representa un pirrolidino.

15

También se describen en esta memoria los siguientes compuestos:

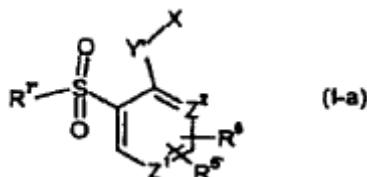
1-{{2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenil}sulfonil}-4-etilpiperazina,

1-{{2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenil}sulfonil}piperazina,

1-{{2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenil}sulfonil}-4-isopropilpiperazina,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo,
 1-{{5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil}sulfonil}-4-etilpiperazina,
 1-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-4-(1-pirrolidinil)piperidina,
 5 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-{{4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil}sulfonil}benzonitrilo,
 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo,
 1-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-N,N-dietil-3-pirrolidinamina,
 (2S)-1-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-2-(1-pirrolidinilmetyl)-pirrolidina,
 3-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilsulfonil]-4-(3,5-dicloro-
 10 fenoxi)benzonitrilo,
 4-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo,
 4-[(3,5-diclorofenil)sulfinil]-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo,
 1-{{2-(3,5-dibromofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}piperazina,
 1-{{2-(3,5-dicloro-2-fluorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}piperazina,
 15 Ácido 1-{{5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenil}sulfonil}-2-piperazinacarboxílico,
 Ácido 1-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-2-piperazinacarboxílico,
 1-{{2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenil}sulfonil}-1,4-diazepan,
 1-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-1,4-diazepan,
 1-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-3,5-dimetilpiperazina,
 20 3-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxy)benzonitrilo,
 1'-{{2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil}sulfonil}-1,3'-bipirrolidina,
 3-(1,3'-bipirrolidin-1'-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxy)benzonitrilo,
 1-{{2-(3,5-diclorofenil)sulfanil}-5-nitrofenil}sulfonil)-4-(2-pirrolidinil)piperidina,
 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilsulfonil)benzonitrilo, y
 25 3-(1,4-diazepan-1-ilsulfonil)-4-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]benzonitrilo,
 y su forma tautomérica y estereoisomérica, y las sales fisiológicamente aceptables de
 estos.

El compuesto de la fórmula (I) se puede preparar combinando varios métodos
 30 conocidos. En algunas modalidades, uno o más de los sustituyentes, tales como grupo
 amino, grupo carboxilo, y grupo hidroxilo de los compuestos utilizados como materias
 primas o intermediarios se protegen ventajosamente por un grupo protector conocido
 por aquellos de habilidad en el oficio. Ejemplos de los grupos protectores se describen
 en "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition)" by Greene and Wuts, John
 35 Wiley and Sons, New York 1999.

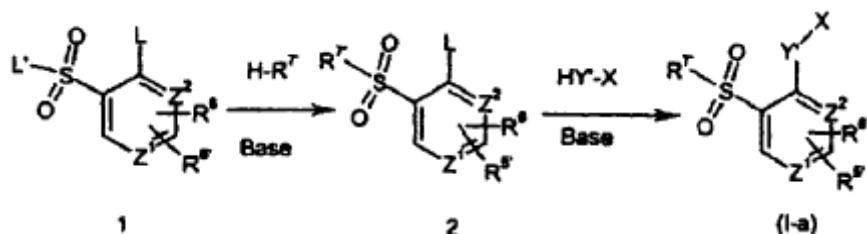
El compuesto representado por la fórmula general (I-a) se pueden preparar por la Reacción A o A' abajo.



en donde

- 5 X, Z¹, Z² y R⁶ son como se definieron anteriormente, Y' es O, NH, o S, R^{5'} es
nitro, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆, carboxi y R⁷ es igual a R⁷ según lo
definido arriba o R⁷ protegido.

Reacción A



- 10 Compuesto 1 (en donde L y L' son idénticos o diferentes y representan un grupo saliente, tal como átomo de halógeno por ejemplo, átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo; grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ por ejemplo, bencenosulfoniloxi, o p-toluenosulfoniloxi; y grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₄, por ejemplo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y similares) y H-R⁷ se pueden hacer reaccionar para obtener el
15 compuesto 2 en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietil éter, isopropil éter, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, y otros. Opcionalmente, dos
20 o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

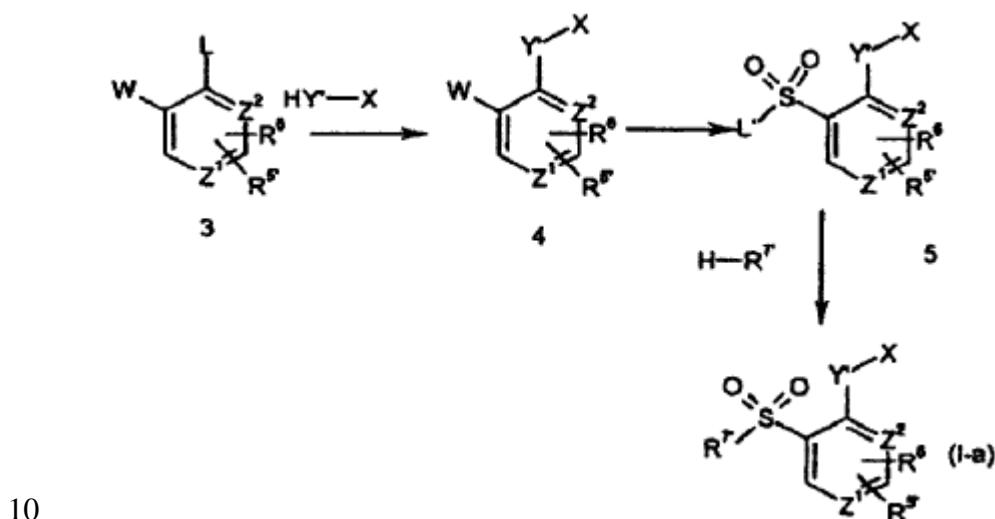
La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a, aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 10°C a 80°C. La reacción se puede llevar a cabo durante, generalmente, 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 hora a 24 horas.

- 25 La reacción se puede conducir ventajosamente en la presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen un hidruro de metal alcalino tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio; alcóxido de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; hidróxido de metal alcalino tales como

hidróxido de sodio y hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidrógeno carbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N diisopropiletilamina, y otros.

5 Luego el compuesto 2 y HY'-X (en donde X y Y' son iguales según lo definido arriba) se pueden hacer reaccionar de una manera similar como aquella de la reacción de A-1 y H-R⁷ para obtener el compuesto (I-a).

Reacción A'



Compuesto 3 (en donde L es idéntico o diferente y representa un grupo saliente, tal como átomo de halógeno por ejemplo, átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo; grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ por ejemplo, bencenosulfoniloxi, o p-toluenosulfoniloxi; y grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₄, por ejemplo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y similares, W representa nitro, halógeno, tiol, alquilsulfonil C₁₋₆, ácido sulfínico, ácido sulfónico, sulfonamida y similares) y HY'-X se pueden hacer reaccionar para obtener el compuesto 4 de una manera similar como aquella para la preparación de I-a a partir del compuesto 2 y HY'-X.

Compuesto 4 se puede convertir en el compuesto 5 (en donde L' es según lo definido arriba) por un método conocido en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietil éter, isopropil éter, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); ácido orgánico tal como ácido acético; ácido inorgánico

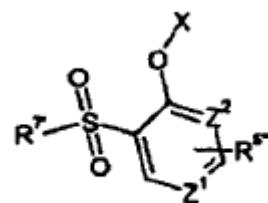
tales como HCl y H₂SO₄; agua y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 10°C a 80°C. La reacción se puede 5 llevar a cabo por, a menudo, 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas.

Luego el compuesto 5 y H-R⁷ se pueden hacer reaccionar para obtener (I-a) de una manera similar como aquella para la preparación del compuesto 2 a partir del compuesto 1 y H-R⁷.

El compuesto (I-a) adicionalmente se puede hacer reaccionar para modificar 10 R⁷, por ejemplo para desproteger, o para modificar R⁵ para obtener el compuesto que tiene un grupo amino, halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi C₁₋₆ o amida.

Como alternativa, el compuesto representado por la fórmula general (I-b) se puede preparar por la Reacción B abajo.

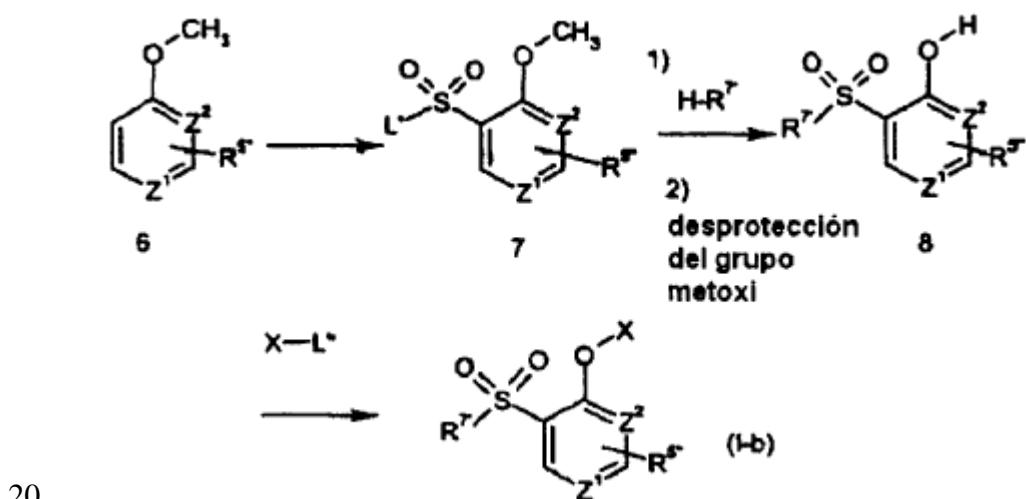


(I-b)

15 en donde

X, Z¹ y Z² son como se definieron anteriormente, R⁵ es halógeno, carboxi o nitro y R⁷ es igual a R⁷ según lo definido arriba o R⁷ protegido.

Reacción B



20

La Reacción B es especialmente ventajosa cuando R⁵ es Br.

Primer, el compuesto 6 y haluro de ácido sulfónico (por ejemplo, ácido clorosulfónico) o equivalente de estos se pueden hacer reaccionar para obtener el compuesto 7 (en donde L' es según lo definido arriba) en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietil éter, isopropil éter, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a, aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 10°C a 80°C. La reacción se puede llevar a cabo, generalmente, por 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas.

El compuesto 8 se puede preparar a partir del compuesto 7 en dos etapas; (etapa 1) la reacción con H-R⁷ y (etapa 2) desprotección del grupo metoxi. (Etapa 1) La reacción del compuesto 7 y H-R⁷ se puede realizar de una manera similar como aquella para la preparación del compuesto 2 a partir del compuesto 1 y H-R⁷.

(Etapa 2) La sucesiva desprotección del grupo metoxi para obtener B-3 se puede hacer por la reacción con el ácido de Lewis tal como, por ejemplo, BBr₃, en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

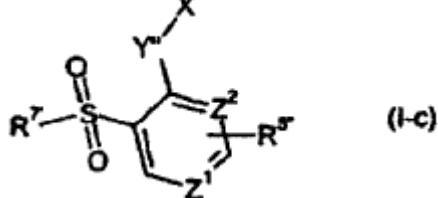
La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 10°C a 80°C. La reacción se puede llevar a cabo, generalmente, por 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas.

Luego el compuesto 8 se puede hacer reaccionar con X-L" (en donde X se define como arriba, L" representa un grupo saliente, tales como ácido borónico, átomo de halógeno por ejemplo, átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo) para obtener el compuesto (I-b). La reacción se puede realizar en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietil éter, isopropil éter, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF),

N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido, y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

- La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a aproximadamente 5 -10°C a 200°C , y se prefiere aproximadamente 10°C a 100°C . La reacción se puede llevar a cabo por, generalmente, 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas. La reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador, que incluyen por ejemplo, sales de cobre tales como acetato de cobre (II), sales de paladio tal como acetato de paladio (II), y otros. La reacción se puede conducir ventajosamente en la 10 presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen un alcóxido de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio y hidróxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidrógeno carbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de 15 potasio; aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, y otros.

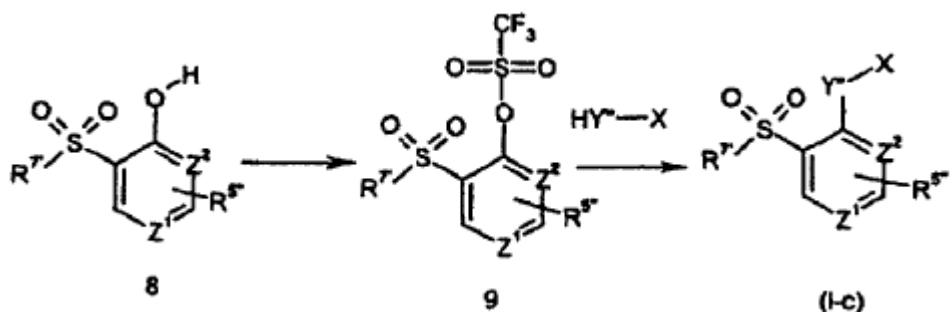
- El compuesto (1-b) adicionalmente se puede hacer reaccionar para modificar R⁷, por ejemplo para desproteger, o para modificar R^{5"} para obtener el compuesto que tiene un grupo amino, halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi C₁₋₆ o amida. 20 El compuesto (I-c) abajo se puede preparar ventajosamente por la Reacción C abajo.



en donde

- X, Z¹, Z² y R^{5"} son como se definieron anteriormente, Y" es NH o S, y R⁷ es 25 igual a R⁷ según lo definido arriba o R⁷ protegido.

Reacción C



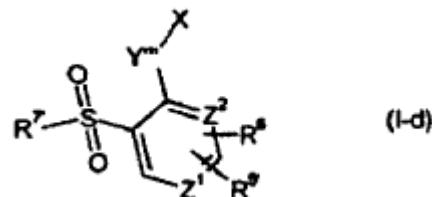
Primero, el compuesto 8, el cual se puede preparar como se describe en la Reacción B se puede hacer reaccionar con ya sea trifluorometanosulfónico anhídrido como trifluorometanosulfónico cloruro para obtener el compuesto 9. La reacción se puede realizar en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietil éter, isopropil éter, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 0°C a 100°C. La reacción se puede llevar a cabo, generalmente, por 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas. La reacción se puede conducir ventajosamente en la presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, y otros.

Luego el compuesto 9 y HY"-X se puede hacer reaccionar para obtener el compuesto (I-c) de una manera similar como aquella para I-a a partir del compuesto 2 y HY'-X.

El compuesto (I-c) adicionalmente se puede hacer reaccionar para modificar R^7 , por ejemplo para desproteger, o para modificar $R^{5''}$ para obtener el compuesto que tiene amino, halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi C_{1-6} o grupo amida.

25 El compuesto (I-d) abajo se puede preparar por la Reacción D abajo.

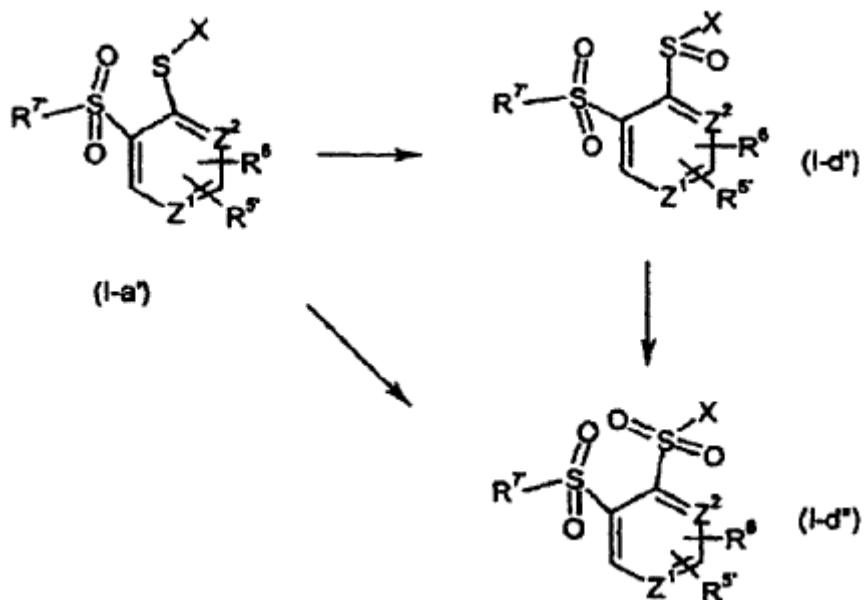


en donde

X, Z¹, Z², R⁵ y R⁶ son como se definieron anteriormente, Y''' es SO o SO₂ y R⁷ es igual a R⁷ según lo definido arriba o R⁷ protegido.

5

Reacción D



Los compuestos sulfóxido de la fórmula (1-d') se pueden preparar por oxidación del compuesto (I-a') utilizando un oxidante apropiado que incluye pero no se limita a, 10 peróxido, tales como peróxido de hidrógeno, t-butil peróxido; por ácidos tal como ácido metacloroperbenzoico y similares. La reacción se puede realizar en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como díclorometano, cloroformo y 1,2-dícloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar.

La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 0°C a 100°C. La reacción se puede llevar a cabo, generalmente, por 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas.

20 Los compuestos sulfona de la fórmula (I-d'') se pueden preparar por oxidación del compuesto (I-a') con un oxidante tal como, por ejemplo, peroxidato de sodio (NaIO₄) o hipoclorito de sodio (NaOCl) en la presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, cloruro de rutenio (III).

- La reacción se puede realizar en un solvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), 5 N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; agua y otros. Opcionalmente, dos o más de los solventes seleccionados de la lista anterior se pueden mezclar y utilizar. La temperatura de reacción es a menudo, pero no se limita a aproximadamente -10°C a 200°C, y se prefiere aproximadamente 0°C a 100°C. La reacción se puede llevar a cabo, generalmente, por 30 minutos a 48 horas y preferiblemente 1 a 24 horas.
- 10 Los compuestos sulfona de la fórmula (I-d'') también se pueden preparar por oxidación del compuesto (I-d') de una manera similar como aquella para la oxidación de un compuesto (I-a').
- 15 El compuesto (I-d') y (I-d'') adicionalmente se puede hacer reaccionar para modificar R⁷, por ejemplo, para desproteger, o para modificar R⁵ para obtener el compuesto que tiene un grupo amino, halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi C₁₋₆ o amida.
- Cuando el compuesto de la invención o una sal de estos tiene isómeros tautoméricos y/o estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos e isómeros conformacionales), cada uno de sus isómeros separados y mezclas también se incluyen en el alcance de la presente invención.
- 20 Cuando el compuesto de la invención o una sal de estos tiene un carbón asimétrico en la estructura, sus compuestos activos ópticamente y mezclas racémicas también se incluyen en el alcance de la presente invención.
- 25 Las sales típicas del compuesto de la invención incluyen sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un mineral o ácido orgánico, o una base orgánica o inorgánica. Tales sales se conocen como sales de adición de ácido y adición de base, respectivamente.
- 30 Los ácidos para formar sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como, sin limitación, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroydico y similares, y ácidos orgánicos, tales como, sin limitación, ácido ptoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares.
- 35 Sales de adición de bases incluyen aquellas derivadas de las bases inorgánicas, tales como, sin limitación, hidróxido de amonio, hidróxido de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos, y similares, y

5 bases orgánicas, tales como, sin limitación, etanolamina, trietilamina, tris(hidroximetil)aminometano, y similares. Ejemplos de bases inorgánicas incluyen, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares.

El compuesto de la presente invención o una sal de estos, dependiendo de sus sustituyentes, se pueden modificar para formar alquilésteres inferiores u otros ésteres conocidos; y/o hidratos u otros solvatos.

10 El compuesto de la presente invención se puede administrar en formas orales, tales como, sin limitación tabletas normales y entéricas cubiertas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, solución, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos y emulsiones. También pueden ser administrados en formas parenterales, tales como, sin limitación, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, y formas similares, bien-conocidas por aquellos de ordinaria habilidad en el oficio

15 15 farmacéutico. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal el uso vía tópica de apropiados vehículos intranasales, o vía rutas transdérmicas, utilizando sistemas de entrega transdérmicos bien-conocidos por aquellos de ordinaria habilidad en el oficio.

20 El régimen de dosificación con el uso de los compuestos de la presente invención se selecciona por alguien de ordinaria habilidad en el oficio, en vista de una variedad de factores, que incluyen, sin limitación, edad, peso, sexo, y condición médica del receptor, la severidad de la condición a ser tratada, la ruta de administración, el nivel de la función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y sal de este empleados.

25 25 Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de la administración junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación portadores, diluyentes, agentes saborizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes de desintegración de tabletas y material de encapsulación.

30 30 Otra modalidad de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos al receptor de estos. Las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan combinando una terapéuticamente cantidad efectiva de los compuestos de la

- invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables por consiguiente. En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluente, o incluido dentro de un portador, que puede estar en la forma de una cápsula, sobre de dosis, papel, u otros envases.
- 5 El portador puede servir como un diluente, que puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido el cual actúa como un vehículo, o puede estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones inyectables 10 estériles y polvos empacados estériles.

Para la administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con un excipiente farmacéuticamente aceptable oral, y no tóxico, , tales como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, carbonato de sodio, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, metil celulosa, y similares; junto con, 15 opcionalmente, agentes desintegrantes, tales como, sin limitación, maíz, almidón, metil celulosa, agar bentonita, goma xantana, ácido algínico, y similares; y opcionalmente, agentes de enlace, por ejemplo, sin limitación, gelatina, acacia, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes comerciales, gomas naturales y sintéticas, acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares; 20 y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, sodio estearato, ácido esteárico, sodio oleato, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco, y similares.

En formas en polvo, el excipiente puede ser un sólido dividido finamente, que está en mezcla con el ingrediente activo dividido finamente. El ingrediente activo se 25 puede mezclar con un excipiente que tiene propiedades de enlace en proporciones apropiadas y se compactan en la forma y tamaño deseado para producir tabletas. Los polvos y tabletas preferiblemente contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en peso del ingrediente activo que es la composición novedosa de la presente invención. Los portadores sólidos apropiados son magnesio 30 carboximetil celulosa, ceras de bajo punto de fusión, y mantequilla de cacao.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un excipiente farmacéuticamente aceptable, tales como agua estéril, solvente orgánico estéril, o una mezcla de agua estéril y solvente orgánico estéril.

El ingrediente activo también se puede disolver en un solvente orgánico apropiado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Otras composiciones se pueden hacer dispersando el ingrediente activo dividido finamente en almidón acuoso o en solución de sodio carboximetil celulosa o en un aceite apropiado.

5 La formulación puede ser en forma de dosificación por unidad, que es una unidad discreta físicamente que contiene una dosis de unidad, apropiada para la administración en humanos u otros mamíferos. Una forma de dosificación por unidad, puede ser una cápsula o tabletas, o un número de cápsulas o tabletas. Una "dosis de unidad" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente
10 invención, calculada para producir el deseado efecto terapéutico, en asociación con uno o más excipientes. La cantidad del ingrediente activo en una dosis de unidad se puede variar o ajustar de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento particular involucrado.

Las dosificaciones orales típicas de la presente invención, cuando se utiliza
15 para los efectos indicados, oscilarán de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0.1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, y más preferiblemente de aproximadamente 0.5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En el caso de administración parenteral, generalmente se ha comprobado que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0.001 a 100 mg/kg/día,
20 preferiblemente de 0.01 mg/Kg/día a 1 mg/kg/día. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas, dos, tres, o más veces por día. Donde la entrega es vía formas transdérmicas, por supuesto, la administración es continua.

25 **EJEMPLOS**

La presente invención será descrita con detalle abajo en la forma de ejemplos, pero de ninguna manera deben ser interpretados como definiendo las metas y límites de la presente invención.

En los ejemplos abajo, todos los datos cuantitativos, si no se indica de otra
30 manera, se refieren a porcentajes en peso.

Los espectros $^1\text{HNMR}$ se registraron utilizando cualquier espectrómetro Bruker DRX-300 (300 MHz por ^1H) en CDCl_3 . Los cambios químicos se registran en partes por millón (ppm) con tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno a cero ppm. La constante de acoplamiento (J) se da en hertz y las abreviaciones s, d, t, q, m, y br se refieren a simple, doble, tripletes, cuartetos, multiples y ancho, respectivamente. Los
35

datos de espectroscopia de masas se registraron en un FINNIGAN MAT 95. La TLC se realizó en una placa de silice gel precubierta (Merck silice gel 60 F-254). Silice gel (WAKO-gel C-200 (75-150 mm)) se utilizó para todas las separaciones de cromatografía de columna.

5 Todos los productos químicos fueron grado reactivo y se adquirieron de Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Tokyo kasei kogyo Co., Ltd., Nacalai tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd., Maybridge plc, Lancaster Synthesis Ltd., Merck KgaA, Kanto Chemical Co., Ltd.

10 Los efectos de los compuestos presentes se examinaron por los siguientes ensayos y pruebas farmacológicas.

[Determinación de los valores IC₅₀ de los compuestos en el ensayo enlace receptor]

(1) Célula

15 Se utilizaron, células CCR3 humana-K562 transformadas. El cADN del CCR3 clonado se construyó con el vector pcDNA3 y transfeció en una línea celular K562. Las células K562 transformadas-CCR3 humanas se mantuvieron en RPMI-1640 (Cat.#22400-089, Life Technologies) suplementadas con 10% FCS (Cat.#A-1115-L, Hyclone), 55 µM de 2-mercptoetanol (Cat.#21985-023, Life Technologies), 1 mM de piruvato de sodio (Cat.#11360-070, Life Technologies), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 µg/ml de estreptomicina (Cat.#15140-122, Life Technologies), y 0.4 mg/ml de Geneticin (Cat.#10131-035, Life Technologies)(a partir de este momento llamado "medio de cultivo"). Antes del ensayo enlace receptor, las células se pre-trataron con medio de cultivo que contiene butirato de sodio 5 mM (Cat. #193-01522, Wako) (2 x 10⁵ células/ml) por 20-24 horas para incrementar la expresión de CCR3.

(2) Ensayo enlace receptor (RBA)

30 células pre-tratadas con butirato, se suspendieron en la solución reguladora del enlace (25 mM de HEPES pH 7.6, 1 mM de CaCl₂, 5 mM de MgCl₂, 0.5% de BSA, 0.1% de NaN₃) a una densidad celular de 2 x 10⁶ células/ml, se adicionaron en 60 µl/pozo en la placa de polipropileno de 96-pozos de fondo redondo (Cat. #3365, Costar). Los compuestos, diluidos con la solución reguladora del enlace (concentración 4-veces más alta de la concentración final), se adicionaron 30 µl/pozo en la placa de polipropileno. La eotaxina

humana marcada [¹²⁵I] (Cat. #IM290, Amersham Pharmacia Biotech), diluida con la solución reguladora del enlace a la concentración de 0.4 nM (concentración final; 0.1 nM), se adicionó en 30 µl/pozo en la placa de polipropileno. Total 120 µl/pozo de la mezcla de reacción del enlace (60 µl/pozo de suspensión celular, 30 µl/pozo de la solución del compuesto, y 30 µl/pozo de eotaxina marcada [¹²⁵I]) se incubaron en la placa de polipropileno por 1 hora a temperatura ambiente después de la incubación, 100 µl/pozo de la mezcla de reacción se transfirió a una placa de filtración (Cat.#MAFB-N0B, Millipore), y se lavó dos veces, con la solución reguladora de lavado (25 mM de HEPES pH 7.6, 1 mM de CaCl₂, 5 mM de MgCl₂, 0.5% de BSA, 0.1% de NaN₃, 0.5 M de NaCl). La placa de filtración de 96-pozos se pre-trató con 100 µl/pozo de 0.5% de polietilenimina (Cat. #P-3143, Sigma) por 2-4 horas a temperatura ambiente y se lavó con la solución reguladora de lavado dos veces antes de usar. El enlace no-específico se determinó por incubación en paralelo en la presencia de 500 nM de eotaxina no-marcada (Cat. #23209, Genzyme Techne). Las radioactividades permanecen en el filtro se midieron por contador de centelleo líquido (TopCountTM, Packard) después de una adición de 45 µl/pozo de centelleo (Microscint20, Cat. #6013621, Packard). El porcentaje de inhibición en cada concentración del compuesto se calculó, y los valores IC₅₀ se determinaron de la curva de inhibición.

[Determinación de los valores IC₅₀ de los compuestos en el ensayo de movilización de calcio] (IC₅₀ Ca²⁺)

(1) Célula

Se utilizaron, células CCR3 humanas-K562 transformadas. Las células CCR3 humanas-562 transformadas se mantuvieron en RPMI-1640 suplementado con 10% de FCS, 55 µM de 2-mercaptopetanol (Cat. #21985-023, Life Technologies), 1 mM de piruvato de sodio, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 µg/ml de estreptomicina y 0.4 mg/ml de Geneticin. Antes del ensayo de movilización de calcio, las células se pre-trataron con medio de cultivo que contiene butirato de sodio 5 mM (2 x 10⁵ células/ml) por 20-24 horas para incrementar la expresión de CCR3.

(2) Ensayo de movilización de calcio

Las células pre-tratadas con butirato se cargaron con Fluo-3AM (Cat. #F-1242, Molecular Probes) en la solución reguladora de carga (solución de Hanks Cat. #05906 Nissui, HEPES 20 mM pH 7.6, 0.1% de BSA, probenecid 1 mM Cat. #P-8761 Sigma, Fluo-3AM 1 μ M, 0.01% de pluronico F-127 Cat. #P-6866 Molecular Probes) a una densidad celular de 1×10^7 células/ml. Luego, las células se lavaron con solución reguladora del ensayo de calcio (solución de Hanks Cat. #05906 Nissui, HEPES 20 mM pH 7.6, 0.1% de BSA, Probenecid 1 mM Cat. #P-8761 Sigma). La suspensión celular (3.3×10^6 células/ml) se adicionó en 60 μ l/pozo en la placa negra de fondo cristalino de 96-pozos (Cat. #3904, Costar). Los compuestos, se diluyeron (5-veces la concentración de la concentración final) con la solución reguladora del ensayo de calcio, se adicionaron en 20 μ l/pozo en la placa 10 minutos antes del ensayo. La eotaxina recombinante humana, se diluyó con la solución reguladora del ensayo de calcio a la concentración de 50 nM (concentración final; 10 nM), se adicionó en una placa de polipropileno (Cat. #3365, Costar). La movilización del calcio citoplasmático se midió por FDSS-6000 o FDSS-3000 (Hamamatsu Photonics) durante 60 seg. después de la estimulación con eotaxina 10 nM. Se calculó el porcentaje de inhibición en cada concentración del compuesto, y los valores IC₅₀ se determinaron de la curva de inhibición.

20

[Determinación de los valores IC₅₀ de los compuestos en el ensayo de quimiotaxía]

(1) Célula

Se utilizaron las células CCR3 humanas-L1.2 transformadas. El transformante estable L1.2 que expresa el CCR3 humano se construyó por electroporación, refiriéndose a los métodos descritos en J. Exp. Med. 153:2437-2448, 1996. Las células CCR3 humanas-L1.2 transformadas se mantuvieron en RPMI-1640 suplementado con 10% de FCS, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μ l/ml de estreptomicina, y 0.4 mg/ml de Geneticin. Un día antes del ensayo de quimiotaxía, las células se pre-trataron con medio de cultivo que contiene butirato de sodio 5 mM (5×10^5 células/ml) por 20-24 horas para incrementar la expresión de CCR3.

(2) Ensayo de quimiotaxía

Las células pre-tratadas con butirato se suspendieron en solución reguladora de quimiotaxía (solución de Hanks Cat. #05906 Nissui, HEPES 20 mM pH 7.6, 0.1% de albúmina de suero humano Cat. #A-1887 Sigma) a una densidad

celular de 1.1×10^7 células /ml. Una mezcla de 90 μ l de suspensión celular y 10 μ l de solución del compuesto se diluyó con solución reguladora de quimiotaxía (concentración 10-veces de la concentración final) se preincubaron por 10 minutos a 37°C. La mezcla de células y compuestos se adicionó en la cámara superior de la cámara de quimiotaxía de 24-pozos (Transwell™, Cat. #3421, Costar, tamaño de poro; 5 mm). 0.5 μ l de 10 nM de solución de eotaxina recombinante humana (Cat. #23209, GenzymeTechne), se diluyó con solución reguladora de quimiotaxía, se adicionó en la cámara inferior de la placa de quimiotaxía. Luego, se realizó la quimiotaxía en una incubadora de CO₂ a 37°C por 4 horas. Después de 4 horas de incubación, las células migradas se contaron utilizando un FACScan (Becton Dickinson). Se calculó el porcentaje de inhibición en cada concentración del compuesto, y los valores IC₅₀ se determinaron de la curva de inhibición.

15 [Prueba de selectividad]

La prueba de selectividad se hizo en el ensayo de movilización de calcio y en el ensayo enlace receptor utilizando los transformantes estables CCR1, CCR2, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8, CXCR1 y PAR-1 (receptor activo de la peptidasa). Los métodos para la prueba son iguales que aquellos de CCR3. La única diferencia es que se 20 utilizaron transformantes estables diferentes para estas pruebas de selectividad.

[Determinación de los valores IC₅₀ de los compuestos en el ensayo de quimiotaxía con el uso de eosinófilos humanos]

Los eosinófilos humanos se purificaron a partir de sangre periférica. Veinticinco 25 ml de sangre heparinizada se coloca en capas en 15 ml de Medio Mono-Poly Resolving (#16-980-49DN, ICN Biomedicals Co. Ltd, Japan) en un tubo de 50 ml (#2335-050, Iwaki, Japan) suavemente y luego se centrifuga a 400G, por 20 min., a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, se trajeron los glóbulos rojos 30 por lisis hipotónica. El pellet de leucocito polimorfonuclear se incubó con Microbeads CD16 anti-humanas (#130-045-701, Milteynyi Biotec GmbH, Germany) por 30 min a 4°C. Después de lavar las células, los neutrofilos marcados magnéticamente luego se sometieron a depleción aplicando la suspensión celular a las columnas BS (#130-041-304, Milteynyi Biotec GmbH, Germany) unidas a VarioMACS (#130-090-282, Milteynyi Biotec GmbH, Germany).

El ensayo de quimiotaxía con el uso de los eosinófilos obtenidos se hizo por los mismos protocolos como aquellos que utilizan los transformantes estables CCR3, células L1.2.

5 [Modelo de Asma Crónica en Primate: Protocolo]

Materiales y Métodos: Los animales utilizados en este estudio fueron monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) atrapados salvajes, machos adultos pesando 4.0 a 9.0 kg (Charles River BRF, Inc.). Todos los animales estudiados demostraron una sensibilidad respiratoria que ocurre naturalmente al inhalar extracto *Ascaris suum*. Los 10 animales se alojaron individualmente en cuartos controlados ambientalmente en jaulas de malla abierta y provistos de alimento dos veces diariamente y agua *ad libitum*. Cada animal se dejó en ayuno por aproximadamente 12 horas previamente en el día de estudio. Para cada estudio los animales se anestesiaron con ketamina clorhidrato (7 mg/kg, i.m.; Ketaset, Fort Dodge, IA) y xilazina (1.2 mg/kg, i.m.; Bayer Corp., Elkart, 15 IN), se intubaron con un tubo endotraqueal con cuff (5.0 mm ID; Mallinckrodt Critical Care, Glen Falls, NY) y se sentaron en una silla de soporte diseñada especialmente. Se utilizó Ketamina (5 mg/kg, i.m.) para complementar la anestesia según sea necesario.

Protocolo del Estudio: El grado de reacción de la vías respiratorias (AR) para inhalar 20 metacolina seguido por una lavado broncoalveolar (BAL) para evaluar la composición celular de las vías respiratorias (ACC) se determinaron 3 días antes del (día 0) y 3 días después del (día 10) tres día-alterno (días 3,5,7) inhalaciones del extracto de *Ascaris suum*. Los animales se dejaron descansar 6 a 8 semanas entre los estudios para permitir la sensibilidad de las vías respiratorias y que la inflamación regrese a los 25 niveles de línea base (pre-antígeno). Los estudios del tratamiento se asociaron por estudios control del vehículo para asegurar que ningún cambio en la sensibilidad al antígeno ocurrió durante el tiempo.

Los compuestos de prueba disueltos en Etanol:PEG400:Agua (10:50:40 v/v) se administraron bajo anestesia leve.

30 Sistema de Entrega en Aerosol y Desafíos de Inhalación: Los desafíos de inhalación con aerosol se administraron por respiración a presión positiva intermitente con un respirador Bird Mark 7A y un micronebulizador (modelo 8158). Cada desafío consistió de 30 respiraciones (presión inspiratoria máxima = 20 cm. de H₂O). El extracto de *Ascaris suum* (Greer Laboratories, Lenoir, NC) se diluyó con PBS a una concentración 35 de umbral final previamente determinada para cada animal y administrada como un

aerosol (tamaño de partícula <2 μ m). La metacolina (Sigma Chemical Co, St. Louis, Missouri) se disolvió en PBS a una concentración de 100 mg/ml y posteriormente se prepararon diluciones seriales de 30, 10, 3, 1, 0.3 y 0.1 mg/ml para la nebulización.

- Medición de la Resistencia del Sistema Respiratorio (Rrs): El animal se conectó a un
- 5 Ventilador Harvard (Harvard Apparatus, S. Natick, MA) vía el tubo endotraqueal y se ventiló a una velocidad entre 30-35 respiraciones por minuto. El flujo de aire se midió por un neumotacógrafo Fleisch (Hans Rudolph) y la presión torácica se midió por un transductor de presión validyne (como la diferencia entre la presión en el terminal distal del tubo endotraqueal y la presión del cuarto). El neumotacógrafo y validyne se
- 10 conectaron a un pre-amplificador y luego en un analizador respiratorio MI2 (Malvern, PA). Utilizando las señales primarias del flujo y la presión, el analizador calculó la resistencia y conformidad de las vías respiratorias (así como un número de otros parámetros respiratorios).

- Determinaciones de la Respuesta de la Dosis de la metacolina: Para evaluar la
- 15 sensibilidad de las vías respiratorias para inhalar la metacolina, se construyeron curvas de respuesta de dosis acumulativas administrando concentraciones crecientes de metacolina hasta que se obtuvieron incrementos en Rrs entre 100 y 200%. Un desafío control del vehículo se realizó previo a la primera dosis de metacolina. Los cambios en Rrs se midieron continuamente durante un periodo de 10 minutos post el
- 20 desafío con aerosol. Los desafíos con aerosol se separaron por 5 a 10 minutos o hasta que Rrs regresa a los valores de línea base.

- Determinación de los Valores PC₁₀₀: La resistencia obtenida con PBS se ajusta como cero. El incremento del porcentaje en resistencia arriba de cero en cada dosis de metacolina se ingreso en el computador y el programa utiliza un algoritmo para
- 25 determinar la concentración exacta de metacolina que causa un incremento en resistencia del 100% arriba de la línea base (PC₁₀₀). Las diferencias (día 10-día 0) en los valores PC₁₀₀ se calcularon como logaritmos (base 10) para normalizar los datos y explicar la gran variación en valores absolutos para el PC₁₀₀ entre animales.

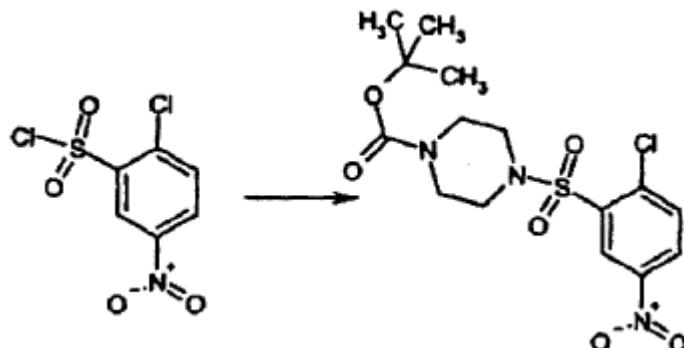
- Lavado Broncoalveolar: Continuando con las determinaciones de respuesta de dosis
- 30 de la metacolina cada mono se colocó en la posición supino y un broncoscopio de fibra óptica (Olympus Optical, model 3C-10, Lake Success, NY) se condujo pasando el carina y acuñando en una quinta a séptima generación del bronquio. Un total de 15 ml de salina regulada con bicarbonato (pH 7.4) se infundieron y suavemente aspiraron a través de un canal en el broncoscopio. Las muestras recolectadas inmediatamente se
- 35 centrifugaron a 2000 rpm por 10 minutos a 4°C. Los pellets resultantes se

- resuspendieron en solución balanceada de Hank libre de Ca++ y Mg++. Para evitar los posibles efectos del procedimiento BAL en una composición celular del pulmón, el BAL se realizó en los pulmones derecho e izquierdo alternando. Las células blancas totales por mililitro de fluido BAL se obtuvieron utilizando un contador Coulter (Coulter Corp., 5 Miami, FL). La composición celular BAL se determinó contando un mínimo de 200 células a partir de una preparación de portaobjetos de citospina teñida de Wright.
- Muestras de Sangre: Las muestras de sangre se recolectaron previas a y después de 30 minutos, 1 hr y 2 hr de la primera dosis de los compuestos de prueba (en la mañana del día 2), inmediatamente antes de cada subsiguiente dosis, y después de 10 30 minutos, 1 hr y 2 hr de la dosis final (en la tarde del día 9). La sangre se recolectó de la vena femoral en EDTA, se centrifugó a 1500 rpm por 15 minutos a 4°C y el plasma se almacenó a -70°C hasta el análisis para los compuestos de prueba.
- Ánalisis Estadístico: Todos los datos se evaluaron estadísticamente con el uso de la prueba t de students donde un valor p <0.05 se consideró estadísticamente 15 significante.
- Los resultados del ensayo enlace receptor (RBA), ensayo de movilización de Ca2+ (Ca2+) se muestran en los Ejemplos y tablas de los Ejemplos abajo. Los datos corresponden a los compuestos como producidos por síntesis de fase sólida y de esta manera a los niveles de pureza de aproximadamente 40 a 90%. Por razones prácticas, 20 los compuestos se agrupan en tres clases de actividad como las que siguen:

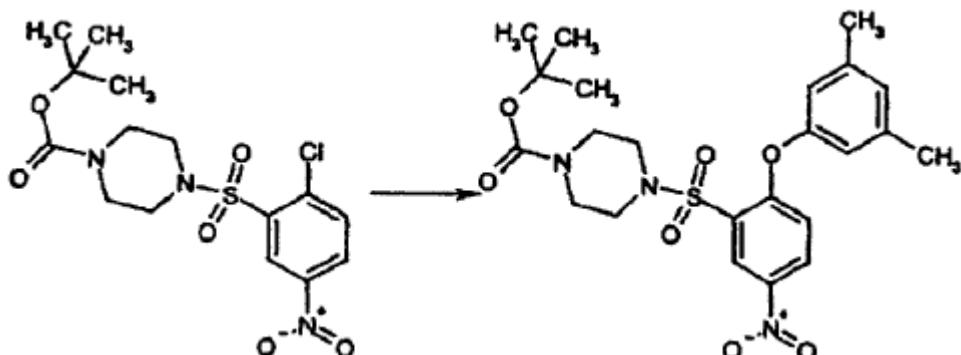
$$\mathbf{IC_{50} = A \ 1\mu M < B \ 10 \ \mu M < C}$$

- Los compuestos de la presente invención también muestran una selectividad mayor de 100-veces contra CCR1, CCR5, CCR7, CCR8 y CXCR1 en ensayos de enlace 25 receptor.

Los compuestos de la presente invención muestran efecto inhibitorio dosis-dependiente en la quimiotaxis inducida por eotaxina de eosinófilos humanos y una fuerte actividad en ensayos *in vivo*.

Ejemplo 1-1

- (1) A la solución del 2-cloro-5-nitrobenzenesulfonil cloruro (3.84 g, 15 mmol) en THF seco (30 ml) se le adicionó gota a gota la mezcla de Boc-piperazina (3.07 g, 16.5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.33 g, 18 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C con agitación. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se evaporó y se adicionó CH₂Cl₂ al residuo. La mezcla se lavó con HCl 0.5N acuoso, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, sucesivamente, se secó sobre MgSO₄. El solvente se evaporó para dar el ter-butil-4-[(2-cloro-5-nitrofenil)-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato como un polvo de color blanco (5.80 g, 95.3%).



- (2) A la solución de 3,5-dimetilfenol (1.92 g, 15.72 mmol) en DMF (50 ml) se le adicionó NaH (60%, 0.629 g, 15.72 mmol) a 0°C con agitación. El ter-butil-4-[(2-chloro-5-nitrophenyl)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (5.80 g, 14.29 mmol) se adicionó a la mezcla después de 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se adicionaron 100 ml de agua helada, el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y secó *in vacuo* para dar el ter-butil-4-{{[2-(3,5-dimethylphenoxy)-5-nitrophenyl]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato como polvo de color blanco (6.90 g, 98.2%); mp 232-233°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), 1.45 (9H, s), 2.35 (6H, s), 3.35 (4H, t, J = 5 Hz), 3.51 (4H, t, J = 5 Hz), 6.72 (2H,

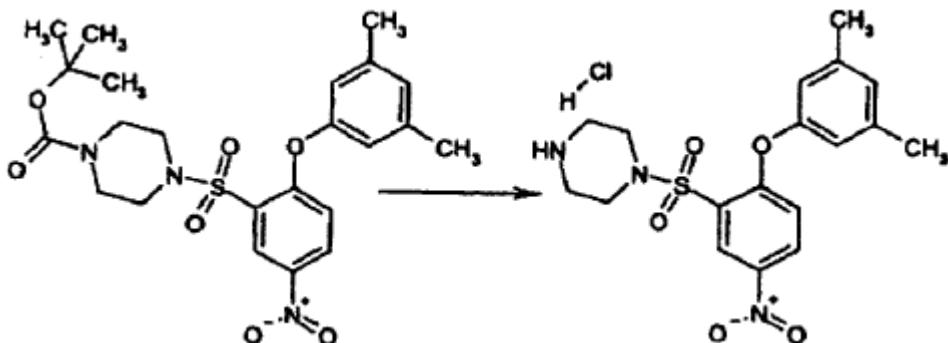
s), 6.91-6.95 (2H, m), 8.26 (1H, t), 8.86 (1H, s); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{23}H_{29}N_3O_7S$ [M + H]⁺ 492. Encontrado: 492.

Peso molecular: 491.5675

5 Grado de actividad RBA: C

Grado de actividad Ca^{2+} : C

Ejemplo 1-2



- 10 (1) A la suspensión del *ter*-butil-4-{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenil]-sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (620 mg, 1.26 mmol) que se preparó en el Ejemplo 1-1 en CH_2Cl_2 (3 ml) se le adicionó ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C por 3 horas. El solvente se evaporó *in vacuo* y se adicionaron 20 ml de tolueno, el solvente se evaporó *in vacuo* otra vez. Al residuo se le adicionó CH_2Cl_2 (15 ml), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionó solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó por 15 min a 0°C. El solvente se evaporó, y se adicionó dietil éter (5 ml) al residuo. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el 1-{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenil]sulfonil}piperazina clorhidrato (480 mg, 88.9%): mp 264-266°C; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.33 (6H, s), 3.18 (4H, br), 3.56 (4H, br), 6.96 (2H, s), 7.03-7.05 (2H, m), 8.45 (1H, q, *J* = 9.2 Hz), 8.60 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 9.38 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{18}H_{21}N_3O_5S$ [M + H]⁺ 392, Encontrado: 392.
- 15
- 20
- 25 Peso molecular: 427.9101
- Grado de actividad RBA: A
- Grado de actividad Ca^{2+} : A

De manera similar como se describe en el Ejemplo 1-1 o 1-2 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo en 1-3 a 1-100 como se muestra en la Tabla 1.

5 **TABLA 1 (* indica Ejemplos de Referencia)**

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
1-3		505.47344	392	120-125	A	A
1-4		435.83682	400	273-274	A	A
1-5		459.90894	424	211-213	C	C
1-6		535.85272	500	188-191	A	A

1-7		512.07268	476	141-143	C	C
1-8		455.96432	420	182-185	A	A
1-9		441.93723	406	168-170	A	A
1-10		424.86584	389	265-267	B	B
1-11		449.9165	414	196-198	B	A
1-12		413.88305	378	167-169	B	B
1-13		487.79257	379	246-248	C	C

1-14		381.38542	382	118-120	B	
1-15		417.84639	382	227-229	B	
1-16		413.88305	378	188-192	C	
1-17		413.88305	378	242-244	A	
1-18		477.41926	363		B	B
1-19		507.44575	394		C	C
1-20		495.40969	382		C	C

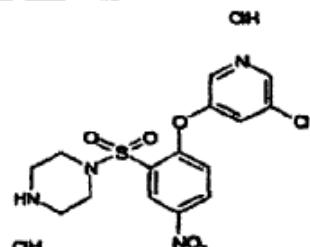
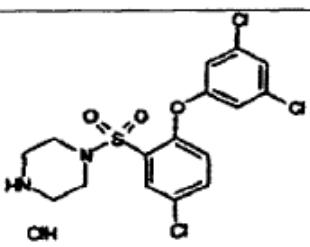
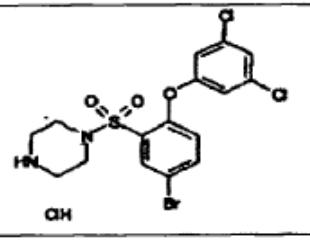
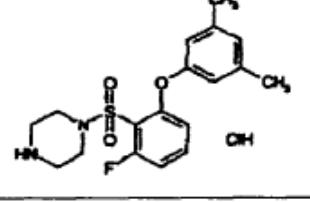
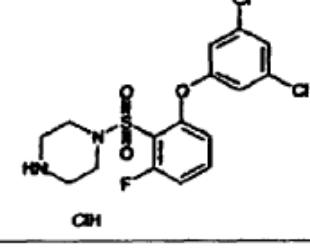
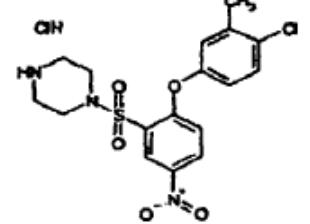
1-21		533.52762	420		C	C
1-22		511.86429	398		C	C
1-23		502.42914				
1-24		491.44635	378		A	A
1-25		495.40969	382		A	A
1-26		567.55814	495	214-220		

1-27		429.88245	394	142	A	A
1-28		434.30099	398	166-169	B	A
1-29		424.86584	389	133	B	B
1-30		441.8936	406	194-200	C	C
1-31		441.8936	406	77	C	C
1-32		442.92481	407	182	C	B
1-33*		468.74602	432	260-264	A	A

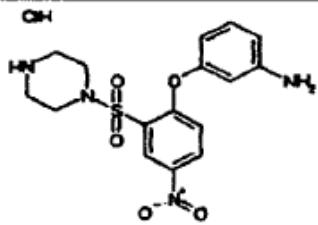
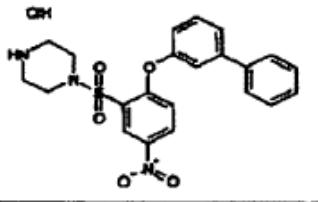
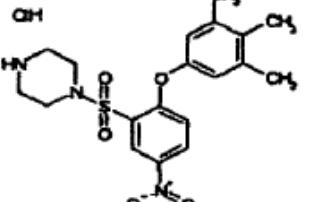
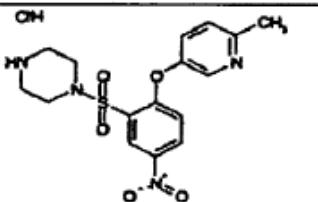
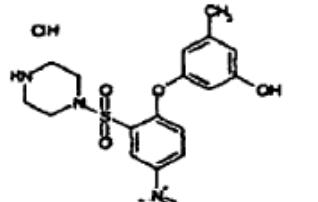
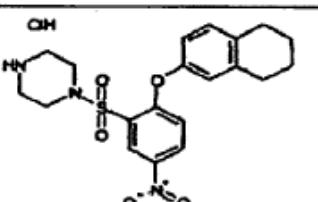
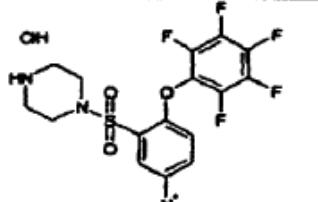
1-34		467.85434	432	128	A	A
1-35		461.0025	425	267-268	B	A
1-36		455.96432	420	155	B	A
1-37		443.90954	408	113	A	A
1-38		444.85349	409	150	B	A
1-39		478.75199	442	119	A	A
1-40		455.96432	420	140-150	A	A

1-41		382.91261	347	205-207	C	B
1-42		531.50589	459	288-290	C	C
1-43		450.91099	415	238-239	A	A
1-44		441.93723	406	159	B	B
1-45		482.77311	446	168	A	A
1-46		450.91099	415	250-251	C	C
1-47		457.93663	422	188	B	C

1-48		508.81135	471	170	A	A
1-49		412.9391	377	125		A
1-50		498.77251	462	181		A
1-51		441.73892	405	145	A	A
1-52		396.9397	361	136		A
1-53		495.34155	423	amorfo		B
1-54		455.96432	420	159	A	A

1-55		471.74954	n.d.	231		A
1-56		458.19352	421	255-257	A	A
1-57		502.64452	467	269-271	A	A
1-58		400.90304	365	204		A
1-59		441.73892	405	306		A
1-60		448.32808	412	204	B	B

1-61		441.93723	406	220	B	B
1-62		427.91014	392	142	A	A
1-63		427.91014	392	142	B	A
1-64		427.91014	392	141	A	A
1-65		441.93723	406	187	A	A
1-66		455.96432	420	193	B	B

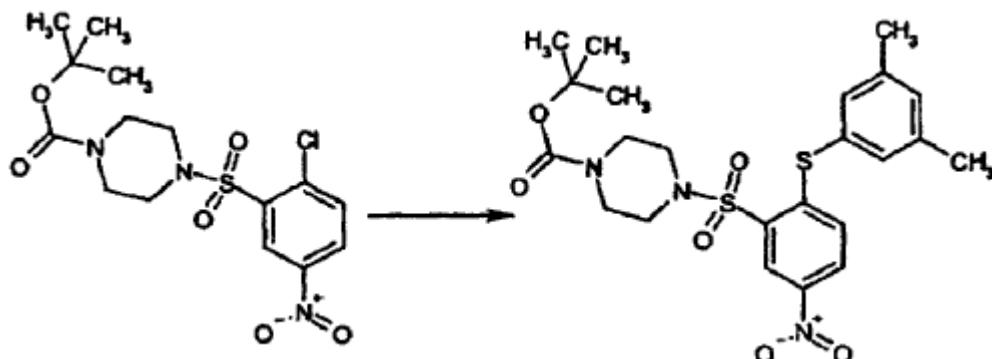
1-67		414.87063	379	248		A
1-68		475.95474	440	99		A
1-69		441.93723	406	248		A
1-70		414.87063	379	237		A
1-71		429.88245	394	182		A
1-72		453.94838	418	168		A
1-73		489.80811	454	297		A

1-74		471.81768	436	104	A	A
1-75		458.88058	423	215		A
1-76*		557.64802	521	205	A	A
1-77*		486.73645	450	263	A	A
1-78		482.77311	445	>300		A
1-79		462.35517	427	178-179	A	A
1-80		448.32808	413	166-167	A	A

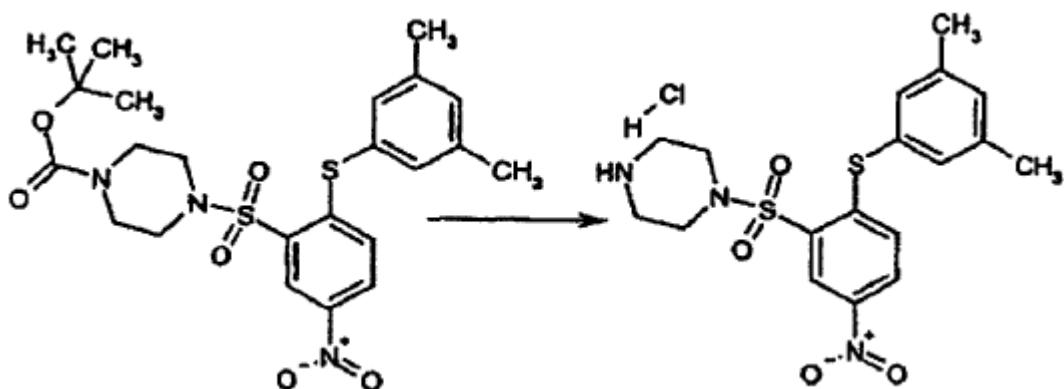
1-81		490.40935	455		C	C
1-82		468.74602	433	173-174	B	
1-83		468.74602	433	167-168	C	
1-84		468.74602	433	179-180	A	A
1-85		452.29142	417	172-173		
1-86		503.19105	468	188-189	A	A

1-87*		512.75597	475	240-241	A	A
1-88		435.50275	436	163-164	A	A
1-89		479.55633	480		A	A
1-90*		441.93723	406		A	A
1-91*		482.77311	446	261-263	A	A
1-92		455.96432	420		A	A
1-93*		496.8002	460		A	A

1-94		455.96432	420	>300		A
1-95		442.70778	446	220-221		A
1-96		496.8002				A
1-97		460.33923	460	148-151		A
1-98		504.34918	504	200-201		A
1-99		468.74602	432	247-250		A
1-100		468.74602	432	256-258	A	A

Ejemplo 2-1

- (1) A la solución de 3,5-dimetiltiofenol (82.94 mg, 0.60 mmol) en THF seco (5 ml) se le adicionó NaH (60%, 24 mg, 0.60 mmol). El *ter*-butil-4-[{(2-cloro-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (162 mg, 0.4 mmol), que se preparó en la etapa (1) del Ejemplo 1-1, se adicionó a la solución después de 10min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionaron 60 mg de K_2CO_3 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se adicionó EtoAc y la mezcla se lavó por Na_2CO_3 acuoso al 10%, salmuera, sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó a 3 ml, el cristal de color blanco producido se recolectó por filtración y se secó para dar el *ter*-butil-4-[(2-[(3,5-dimetilfenil)sulfanil]-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (148 mg, 72.9%).



- (2) A la solución de *ter*-butil-4-[(2-[(3,5-dimetilfenil)sulfanil]-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (100 mg, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) se le adicionó solución de HCl 4 N (0.5 ml) en 1,4-dioxano, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y se adicionaron 5 ml de dietil éter al residuo. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el 1-[(2-[(3,5-dimetilfenil)-sulfanil]-5-nitrofenil)sulfonil]piperazina clorhidrato (82 mg, 93.8%): mp 225-227°C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.34 (6H, s),

3.18 (4H, br), 3.63 (4H, br), 7.09 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.31 (2H, s),
8.30 (1H, q, $J = 9\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J = 2$), 9.57 (2H, br); HPLC-MS (ESI):
Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408, Encontrado: 408.

5 Peso molecular: 443.9747

Grado de actividad RBA: A

Grado de actividad Ca^{2+} : A

10 De manera similar como se describe en el Ejemplo 2-1 arriba, se sintetizaron
los compuestos en el Ejemplo 2-2 a 2-24 como se muestra en la Tabla 2.

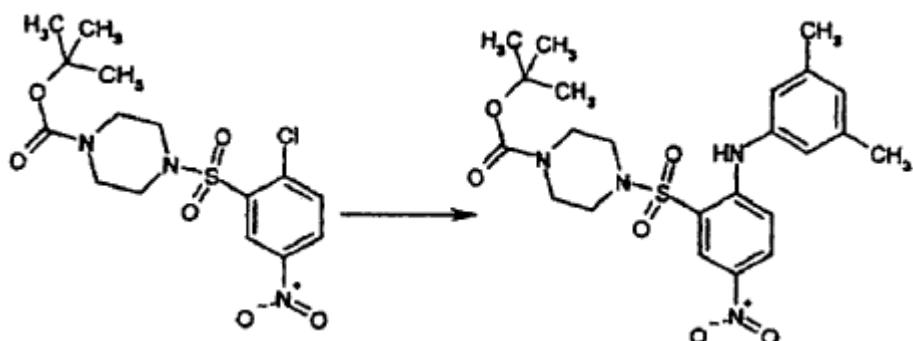
TABLA 2 (* indica Ejemplos de Referencia)

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
2-2		532.46856	533	147-148		A
2-3		530.49625	531	191-192	A	A
2-4		492.44686	492			A
2-5		458.77238	421	189		A
2-6		548.46796	548	156-158		A
2-7		476.40383	476	147-149		A

2-8		512.8648	476	205-207		A
2-9		520.45741	520	131-133		A
2-10		520.41378	520	209-211		A
2-11		484.81062	448	270	A	A
2-12		484.81062	449	263	A	A
2-13		518.4851	518		A	A
2-14		415.92056	380			B

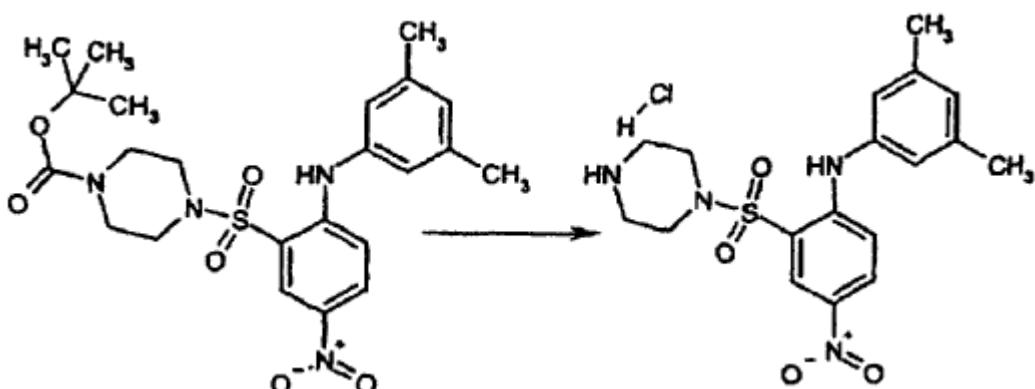
2-15		458.00183	422	274		B
2-16		429.94765	394	229-231		A
2-17		450.36559	414	235-237		A
2-18		484.81062	448	262-264		A
2-19		433.91099	398	236-238		A
2-20		551.91732	516	230-231		A

2-21		465.9811	430	273		B
2-22 *		516.46916	516	213	A	A
2-23		464.39268	464	102	A	A
2-24		490.43092	490		A	A

Ejemplo 3-1

- 5 (1) A la solución de 3,5-dimetilanilina (96.9 mg, 0.80 mmol) en THF seco (15 ml) se le adicionó NaH (60%, 24 mg, 0.6 mmol) seguido por *ter*-butil-4-[2-cloro-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (162.3 mg, 0.40 mmol), que se preparó en la etapa (1) del Ejemplo 1-1 y la mezcla se agitó a 80°C por 2 horas.

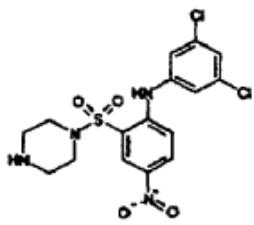
El solvente se evaporó y 15 ml de agua helada se adicionaron al residuo. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto combinado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, sucesivamente, se secó sobre MgSO_4 . El solvente se evaporó y se adicionaron 10 ml de dietil éter al residuo, el precipitado generado se recolectó por filtración y se secó para dar el ter-butil-4-({2-[({3,5-dimetilfenil})amino]-5-nitrofenil}-sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (110 mg, 56.1%).



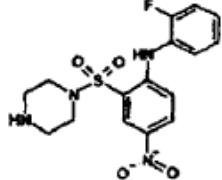
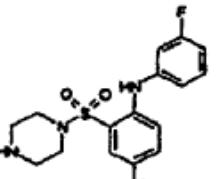
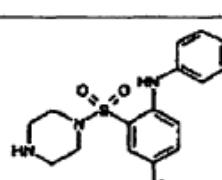
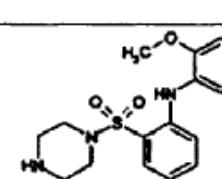
- (2) A la suspensión del ter-butil-4-({2-[({3,5-dimetilfenil})amino]-5-nitrofenil}sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (150 mg, 0.31 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le adicionó 10
solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (1 ml), la mezcla se agitó por 2 horas a
temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El filtrado se evaporó, y se
adicionaron 5 ml de dietil éter al residuo. El precipitado se recolectó por
filtración y se secó para dar el N-(3,5-dimetilfenil)-4-nitro-2-(1-
15 piperazinilsulfonil)anilina diclorhidrato (115 mg, 81.2%): mp 175-179°C; ^1H NMR
(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30 (6H, s), 3.18 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.44 (4H, q, J =
5.3 Hz), 6.97 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.25 (1H, q, J = 9.4 Hz), 8.34
(1H, d, J = 2.64 Hz), 8.47 (1H, s), 9.23 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado
para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 391, Encontrado: 391.
- 20 Peso molecular: 463.3864
Grado de actividad RBA: A

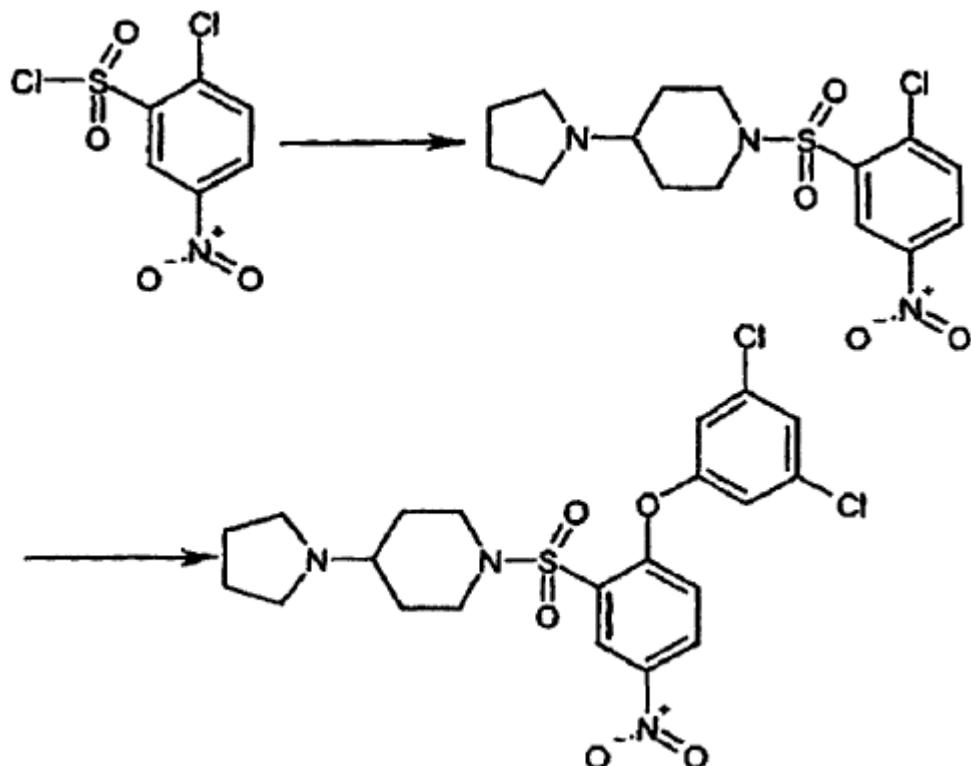
De manera similar como se describe en el Ejemplo 3-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 3-2 a 3-12 como se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
3-2	 <chem>CN1CCNCC1S(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3C(=O)N(c4ccc(Cl)cc4)Cc5ccc(Cl)cc5C3=O</chem>	467.76129	431	160	A	A

3-3		412.89832	377	155	B	B
3-4		412.89832	377	158	B	B
3-5		412.89832	377	239-240	C	B
3-6		433.31626	397		C	B
3-7		433.31626	397	150		A
3-8		433.31626	397	267		A

3-9	 OH	416.86166	381	275		A
3-10	 OH	416.86166	381			A
3-11	 OH	416.86166	381			A
3-12	 OH	428.89772	393	241-242		A

Ejemplo 4-1 (Ejemplo de Referencia)

- (1) A la solución de 2-cloro-5-nitrobencenosulfonil cloruro (2.05 g, 8 mmol) en THF (60 ml) se le adicionó la solución de 4-(1-pirrolidinil)piperidina (1.23 g, 8 mmol) y NEt_3 (0.89 g, 8.8 mmol) en THF (15 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se adicionó 3,5-Diclorofenol (1.96 g, 12 mmol) a la mezcla de arriba seguido por NaH (60%, 0.96 g, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65°C por 8 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con THF, Et_2O , y agua, sucesivamente, se secó *in vacuo* para dar el 1-[(2-(3,5-diclorofenoxy)-5-nitrofenil)sulfonyl]-4-(1-pirrolidinil)piperidina como un polvo de color blanco (3.2 g, 79.9%): mp 217-218°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (2H, s), 1.63 (4H, d, $J = 10$ Hz), 1.77 (4H, s), 1.92 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.15 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.97 (2H, p, $J = 10$ Hz), 3.86 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.74 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.94 (1H, s), 8.24 (1H, q, $J = 9.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 2.85$ Hz); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{C}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 501, Encontrado: 500 y 502

Peso molecular: 500.4046

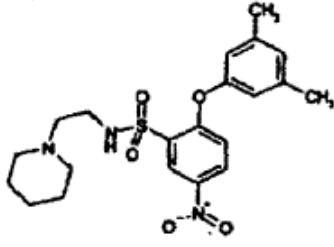
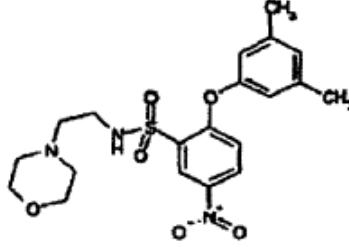
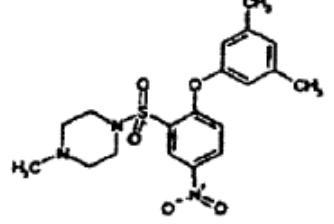
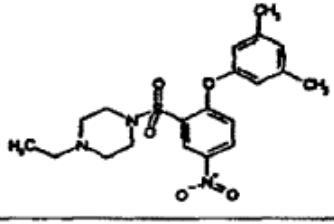
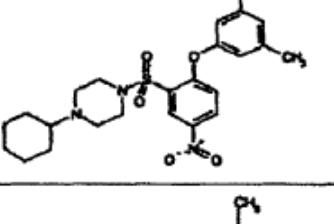
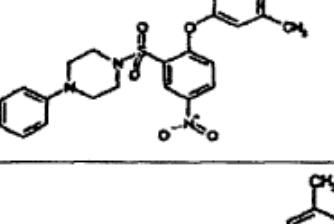
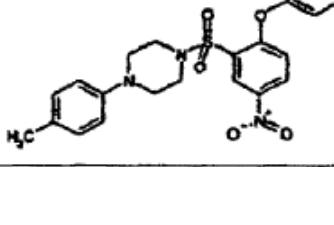
- 20 IC_{50} (CCR3): 8 μM
 IC_{50} (Ca^{2+}): 7 μM

IC₅₀ (Quimiotaxis): 5 μ M

De manera similar como se describe en el Ejemplo 4-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 4-2 a 4-41 como se muestra en la Tabla 4.

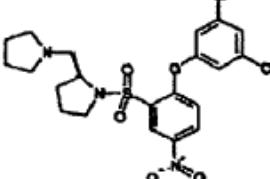
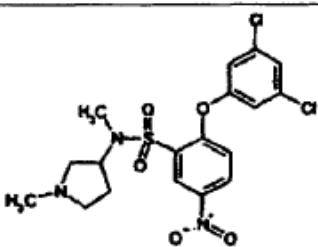
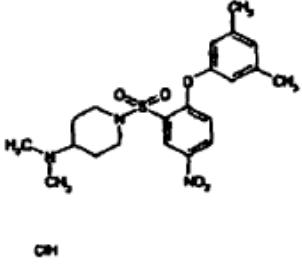
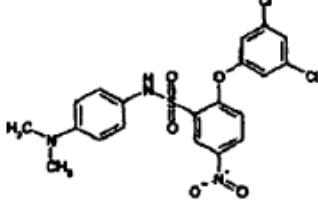
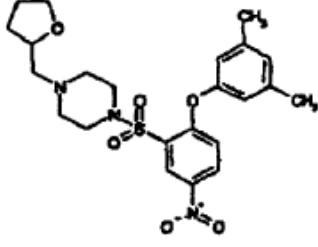
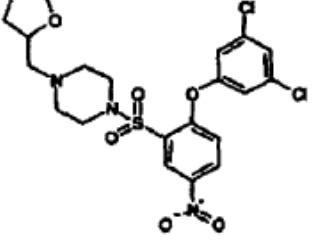
5

TABLA 4 (* indica Ejemplos de Referencia)

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
4-2		433.53044	434		A	A
4-3		435.50275	436		B	A
4-4		405.47626	406	131-132	A	A
4-5 *		419.50335	420	111-112	A	A
4-6		473.59577	474	190-192	A	A
4-7		467.54795	468	168-169	C	C
4-8		481.57504	482	168-170	C	C

4-9		481.57504	482	123-124	C	
4-10		419.45972	437	210-212	C	
4-11		459.56868	460	156-158	A	
4-12		447.55753	448	86-88	A	A
4-13		419.50335	420	115-116	A	A
4-14		407.4922	408	75-77	A	A

4-15*		433.53044	434	129-131	A	A
4-16		447.55753	448	134-135	A	A
4-17		461.58462	462	93-95	A	A
4-18		461.58462	462	131-132	A	B
4-19		459.56868	460	169-171	A	A
4-20		448.32808	448	105-107	A	A
4-21*		488.39341	488	120-121	A	A

4-22*		500.40456	500	200-202	A	A
4-23		460.33923	460		A	A
4-24		469.99141	434	262-264	A	A
4-25		482.34559	483	226	B	
4-26		475.56808	476	178-179	A	A
4-27		516.40396	517	182-183	A	A

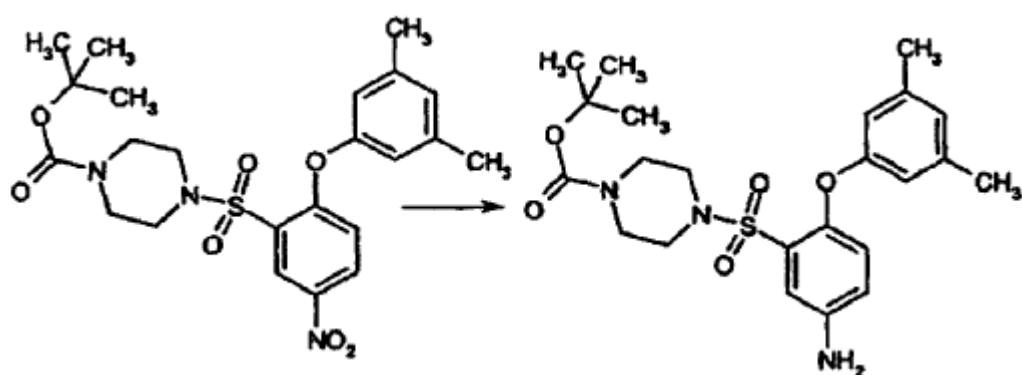
4-28		491.63268	492	143-144		A
4-29		514.43165	515	173-174	A	A
4-30		531.46226	531	98-99		A
4-31		503.40808	503	138-140		A
4-32		529.44632	529	167-169		A
4-33		487.50173	488		A	A

4-34		528.33761	528	166-167	A	A
4-35		476.38226	476	134		A
4-36		504.39281	504	145	A	A
4-37		532.40336	532	160-162		A
4-38*		486.37747	486		A	A
4-39		462.35517	462			A
4-40		502.4205	502			A

4-41		474.36632	474				A
------	--	-----------	-----	--	--	--	---

Ejemplo 5-1

5



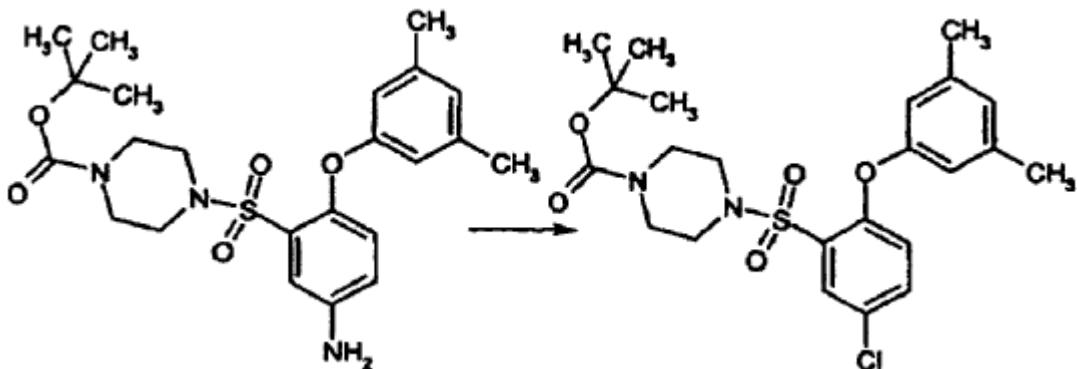
(1) La mezcla de ter-butil-4-[(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenil]-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (6.80 g, 13.83 mmol), que se preparó en la etapa (2) del Ejemplo 1-1 y 10% de Pd-C (1) en metanol (600 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo 1 ATM de H₂ por 5 horas. El Pd-C se filtró completamente. El filtrado se evaporó a 30 ml. Los cristales producidos se recolectaron por filtración para dar el ter-butil-4-[(5-amino-2-(3,5-dimethyl-fenoxi)fenil]sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (6.0 g, 94.0%). HPLC-MS(ESI): Calculado para C₂₃H₃₁N₃O₅S[M+H]⁺ 462, Encontrado: 462.

10

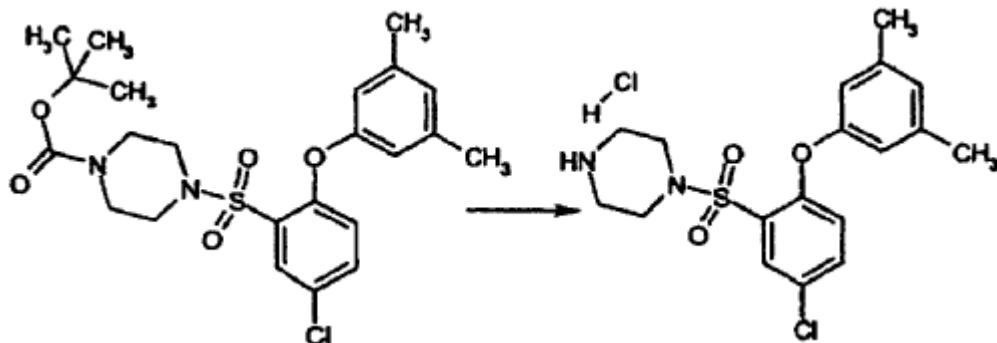
Peso molecular: 461.5846

Grado de actividad RBA: C

Grado de actividad Ca²⁺: C

Ejemplo 5-2

- (1) A la mezcla de cloruro de cobre (I) (39.6 mg, 0.4 mmol) y *tert*-butil nitrato (41.2 mg, 0.4 mmol) en CH₃CN (10 ml) se adicionó *tert*-butil-4-[(5-amino-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (92.3 mg, 0.2 mmol) que se preparó en el Ejemplo 5-1 a 60°C. La mezcla se agitó a 65-70°C por 2 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. Se adicionó CH₂Cl₂ al residuo y la mezcla se lavó con 15 ml de NaOH 4N, 30 ml de salmuera, sucesivamente, se secó sobre MgSO₄. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó por TLC preparativa en silice gel (CH₂Cl₂/CH₃OH =35/1) para dar el *tert*-butil-4-[(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (56.0 mg, 58.2%).



- (2) A la suspensión de *tert*-butil-4-[(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (40.0 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1.5 ml) se le adicionó 0.3 ml de solución de ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano, la mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y se adicionó dietil éter (5 ml) al residuo. El precipitado generado se recolectó por filtración y se secó para dar el 1-[(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)benzyl)sulfonamido]piperazina clorhidrato (24.0 mg, 69.2%): mp 202-204°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.30 (6H, s), 3.14 (4H, be), 3.50 (4H, br), 6.82 (2H, s), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.70 (1H, t, *J* = 8.7 Hz),

7.82 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.57 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{18}H_{21}ClN_2O_3S$ [M+H]⁺ 381, Encontrado: 381.

Peso molecular: 417.3576

5 Grado de actividad RBA: A

Grado de actividad Ca^{2+} : A

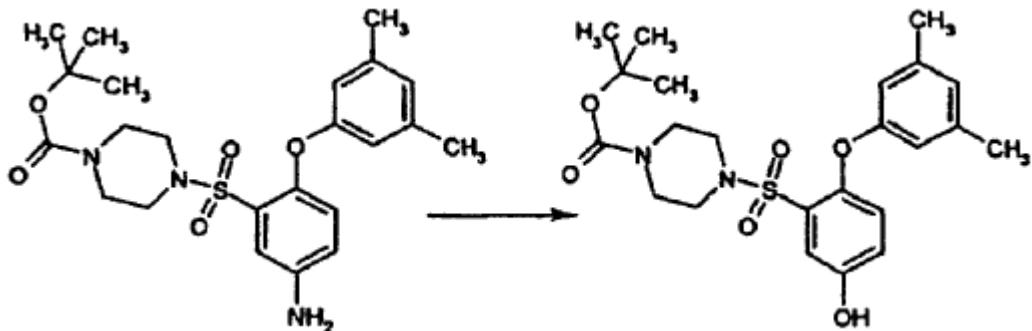
De manera similar como se describe en el Ejemplo 5-1 o 5-2 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 5-3 a 5-8 como se muestra en la Tabla 5.

10

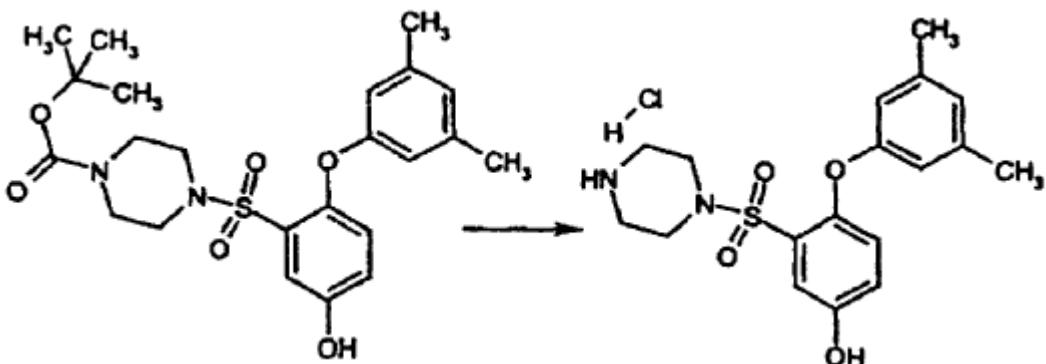
TABLA 5 (* indica Ejemplo de Referencia)

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca ²⁺
5-3		475.49058	362	133-135	C	C

5-4*		408.95085	409	120-122	A	A
5-5		500.40225	501	133-134	A	A
5-6		508.80904	473	241-243	A	A
5-7		448.41534	376	183	C	C
5-8		431.38473	395	148		A

Ejemplo 6-1

- (1) A la solución de *ter*-butil-4-[(5-amino-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (138.5 mg, 0.30 mmol) preparada en la etapa (1) del Ejemplo 5-1 en CH_2Cl_2 (5 ml) se adicionó nitrosonio tetrafluoroborato (38.5 mg, 0.33 mmol) a 0°C y la solución se agitó a 0°C por 30 min. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y la solución de Cu_2O (64.4 mg, 0.45 mmol) y se adicionó $\text{CuSO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (724.8 mg, 3 mmol) en 10ml de agua a la solución arriba a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 30 min. El solvente se evaporó y se adicionó acetato de etilo. La mezcla se lavó con NaOH 1 N acuoso, salmuera, sucesivamente y se secó sobre MgSO_4 . El solvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC preparativa sobre silice gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) para dar el *ter*-butil-4-[(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-hidroxifenil]-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (39.0 mg, 28.1%).



- (2) A la suspensión de *ter*-butil-4-[(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-hidroxifenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (12.0 mg, 0.03 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1ml) se le adicionó solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.18 ml), la mezcla se agitó 5 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y se adicionaron 3 ml de dietil éter al residuo. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar el 4-(3,5-dimethylphenoxy)-3-(1-piperazinylsulfonyl)phenol clorhidrato (9.0 mg, 87.0%): mp >286; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.24 (6H, s), 3.12 (4H, br), 3.36 (4H, br), 6.56 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.08 (1H, q, $J = 9$ Hz), 7.25

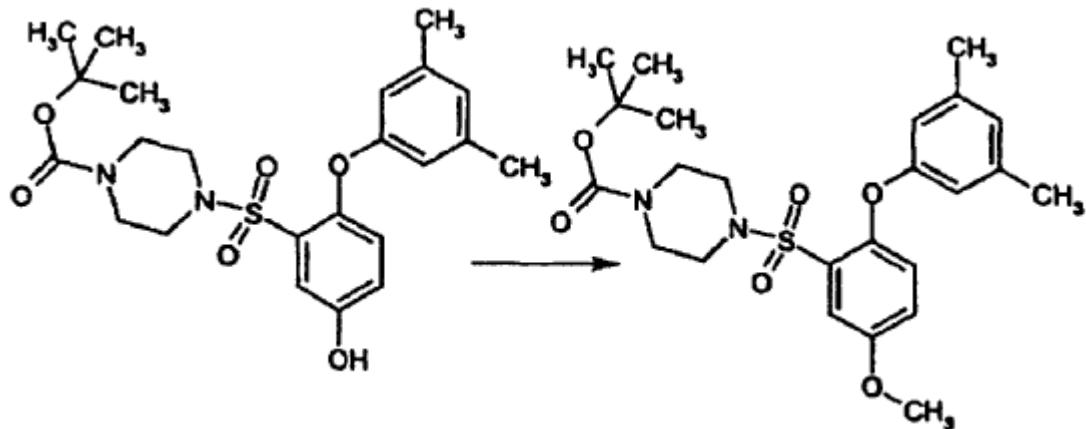
(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.03 (2H, br), 10.06 (1H, s); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S$ [M + H]⁺ 363, Encontrado: 363.

Peso molecular: 398.9120

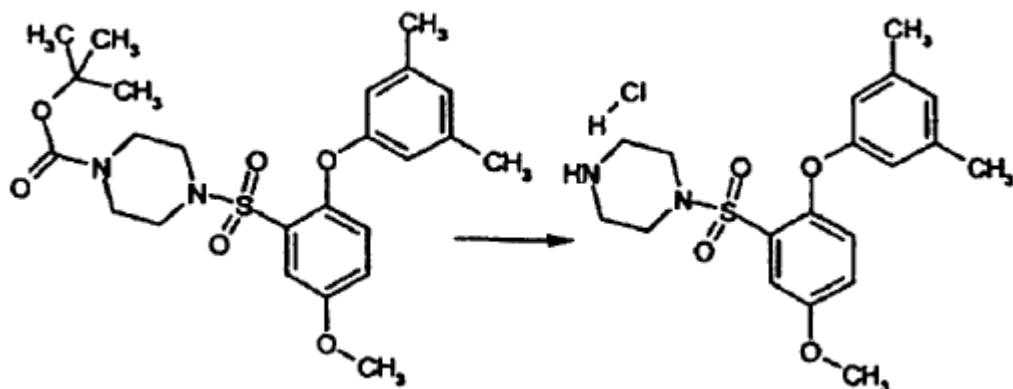
5 Grado de actividad RBA: C

Grado de actividad Ca^{2+} : C

Ejemplo 6-2



10 (1) A la solución de *tert*-butil-4-[(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-hidroxifenil]-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (20.0 mg, 0.04 mmol), que se preparó en la etapa (1) del Ejemplo 6-1 en DMF seco (1ml) se adicionó metil yoduro (30.7 mg, 0.22 mmol) y K_2CO_3 (12.0 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se evaporó *in vacuo* y se adicionaron 3ml de agua helada. 15 El precipitado blanco se recolectó por filtración y se lavó con NaOH 1 N acuoso, agua y se secó para dar el *tert*-butil-4-[(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxifenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato como polvo de color blanco (20.0 mg, 97.1%).



- (2) A la solución de *ter*-butil-4-{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxifenil]-sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (18.0 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se le adicionó solución de HCl 4 N (0.2 ml) en 1,4-dioxano, la mezcla se agitó 5 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, y se adicionaron 3 ml de dietil éter al residuo. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar hidrocloruro de 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxifenilsulfonil)piperazina (12.0 mg, 76.9%): mp 175-177°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.25 (6H, s), 3.12 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.40 (4H, d, J = 4.5 Hz), 3.82 (3H, s), 6.62 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.27 (1H, q, J = 9.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.24 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 377, Encontrado: 377.

Peso molecular: 412.9391

Grado de actividad RBA: A

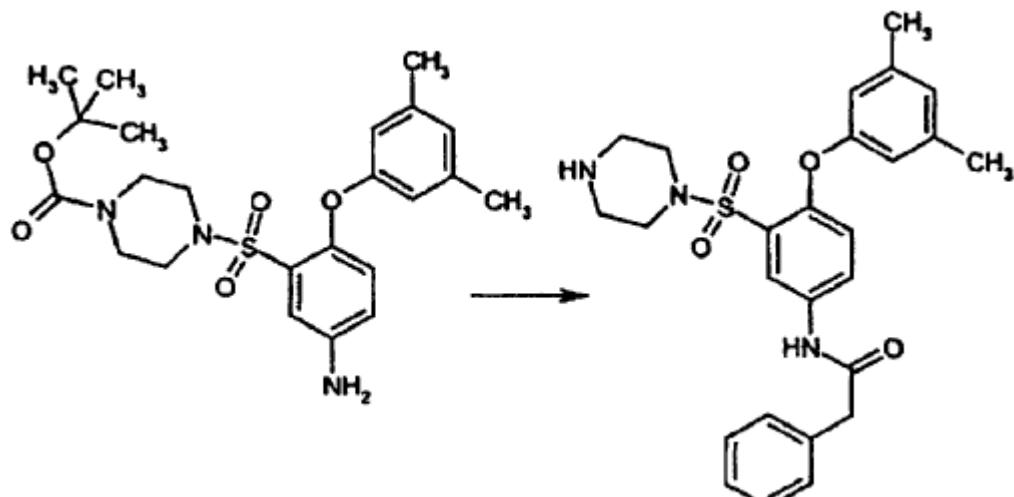
- 15 Grado de actividad Ca^{2+} : B

De manera similar como se describe en el Ejemplo 6-1 o 6-2 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 6-3, 6-4 y 6-5 como se muestra en la Tabla 6.

20

TABLA 6 (* indica Ejemplos de Referencia)

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
6-3		364.4421	365	116-118	A	A
6-4*		412.2974	412	179-181	9	7
6-5*		480.4169	480	186-187	20	17

Ejemplo 7-1

(1) A la mezcla de *ter*-butil-4-{[5-amino-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]-sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (369 mg, 0.80 mmol), que se preparó en la etapa (1) del Ejemplo 5-1, y trietilamina (97 mg, 0.96 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 ml) se adicionó gota a gota la solución de fenilacetil cloruro (130 mg, 0.84 mmol) en 5 THF (5 ml) a 0°C con agitación. La mezcla luego se agitó a RT por 3 horas, y se adicionó CH_2Cl_2 . La mezcla se lavó con HCl 0.5 N acuoso, salmuera, NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, sucesivamente, se secó sobre MgSO_4 . El solvente se evaporó. Se adicionó CH_2Cl_2 seco (15 ml) al residuo. Se adicionó 10 solución de HCl 4 N en 2,4-dioxano (1ml) a la solución a 0°C con agitación. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El precipitado obtenido se recolectó para dar el producto como sal de HCl. La sal de HCl se suspendió en 10 ml de agua helada y el pH de la mezcla se ajustó a 8 por adición de NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo por CH_2Cl_2 . El extracto combinado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, sucesivamente, 15 se secó sobre MgSO_4 . El solvente se evaporó. Se adicionaron 5 ml de metanol al residuo y el precipitado blanco se recolectó por filtración y se lavó con éter y se secó para dar el N-[4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)fenil]-2-fenilacetamida (330 mg, 86.0%): mp 228-230°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3). 2.28 (6H, s), 2.87 (4H, br), 3.24 (4H, br), 3.74 (2H, s), 6.62 (2H, s), 6.79 (1H, s), 20 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.62 (6H, m), 7.62 (1H, s), 7.95 (1H, q, J = 8.8 Hz); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M + H]⁺ 480, Encontrado: 480.

Peso molecular: 479.6027

25 Grado de actividad RBA: C

Grado de actividad Ca^{2+} : C

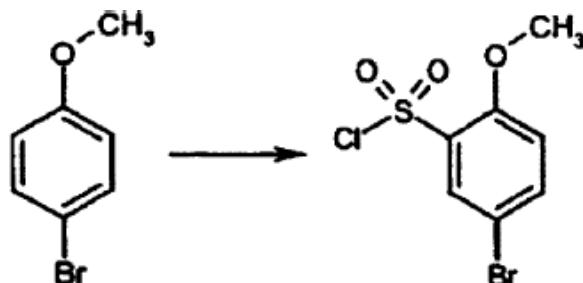
De manera similar como se describe en el Ejemplo 7-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 7-2 a 7-9 como se muestra en la Tabla 7.

30

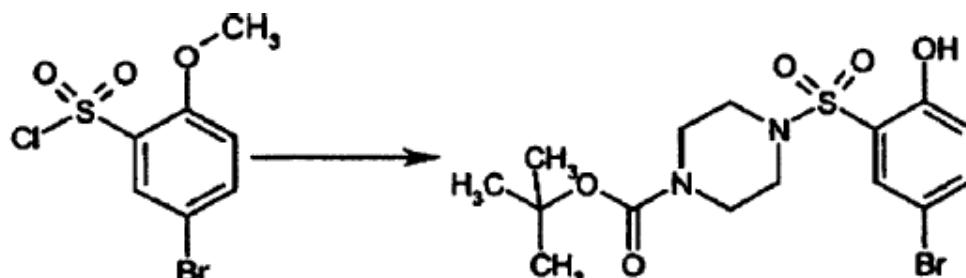
TABLA 7

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
7-2		403.504	404		C	C
7-3		445.5852	446		C	C
7-4		445.5852	446		C	C
7-5		502.0366	466		C	C

7-6		516.0637	484		C	C
7-7		552.0972	516		C	B
7-8		493.6298	494		C	C
7-9		471.6014	472		C	C

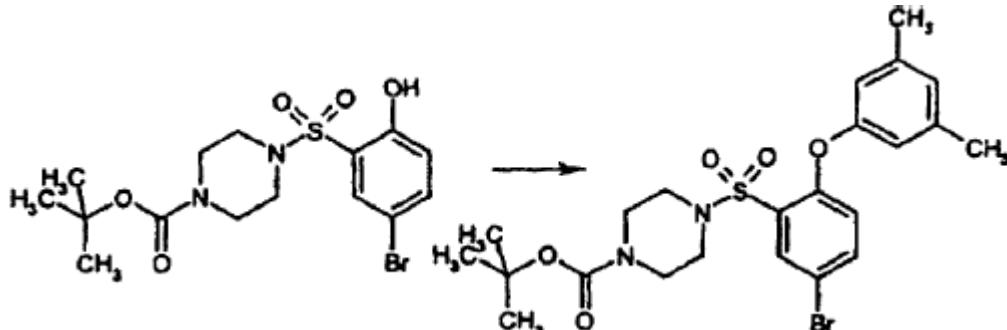
Ejemplo 8-1

- (1) A una solución de 4-bromoanisol (2.00 g, 10.7 mmol) en CHCl_3 (20 ml) se adicionó ácido clorosulfónico (1.49 ml, 22.5 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y luego se vertió en agua helada (50 ml). Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhídrico, se filtró, y concentró para dar el 5-bromo-2-metoxibencenosulfonil cloruro (0.760 g, 24.9%) crudo.

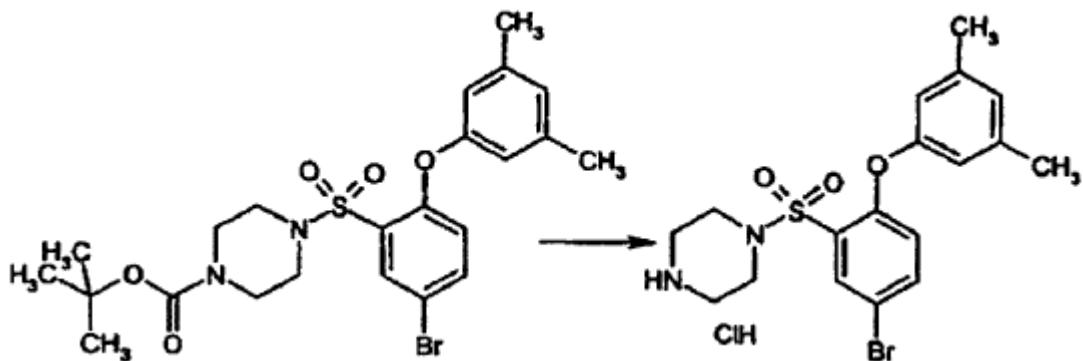


- (2) A una solución de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonil cloruro (760 mg, 2.66 mmol) y Et_3N (445 ml, 3.19 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le adicionó 1-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (521 mg, 2.80 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas, y luego se diluyó con Et_2O , se lavó con 10% de solución de ácido cítrico, NaHCO_3 acuoso, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró para dar sulfonamida crudo (716 mg).
- A una solución de la sulfonamida (716 mg, 1.65 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le adicionó solución de BBr_3 1M en CH_2Cl_2 (3.30 ml, 3.30 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a 0°C por 1 hora. Despues de basificar con NaOH 3M acuoso (20 ml), se adicionaron THF (15 ml) y Di-*t*-butil dicarbonato (718 mg, 3.29 mmol) a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla se extrajo con Et_2O . El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró para dar di(*Boc*)-compuesto. Para hidrolizar el *t*-butil carbonato, el residuo se trató con K_2CO_3 (455 mg, 3.29 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente por 5 horas. Despues de extraer el MeOH por evaporación, el residuo se acidificó con solución de ácido

cítrico al 10%. Esta mezcla acuosa se extrajo con EtoAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró para dar el ter-butil-4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (526 mg, 47.0%).



5 (3) A una mezcla de *ter*-butil-4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (410 mg, 0.973 mmol), ácido 3,5-dimetilfenilbrônico (219 mg, 1.46 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (177 mg, 0.973 mmol), y reducido a polvo de tamiz molecular 4A (820 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le adicionó Et_3N (0.678 ml, 4.87 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con EtoAc, y se lavó con NH_4Cl acuoso, NaHCO_3 , y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró. Se adicionó Et_2O al residuo. El precipitado resultante se recolectó por filtración, y se lavó con Et_2O . Este sólido se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1$) para dar el *ter*-butil-4-[(5-bromo-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (320 mg, 62.6%).



10 (4) A una solución de *ter*-butil-4-[(5-bromo-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (25.0 mg, 48.0 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 ml) se le adicionó 20 solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se extrajeron por evaporación. El residuo resultante se suspendió en Et_2O , y se recolectó por

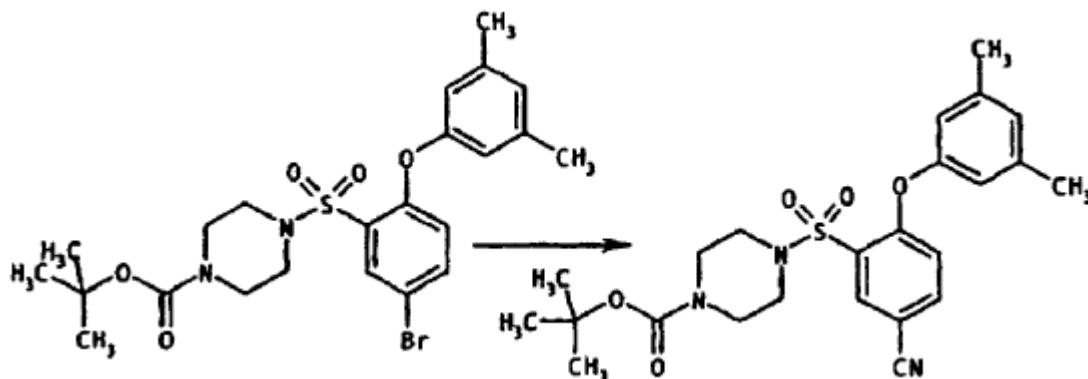
filtración para dar un amorfo blanco, 1-{[5-bromo-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]sulfonil}piperazina clorhidrato (20.0 mg, 90.2%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (6 H, s), 3.12-3.38 (4H, br), 3.60-3.84 (4H, br), 6.72 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.87 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 2.3, 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.79-10.40 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 425 y 427, Encontrado: 425 y 427.

Peso molecular: 461.8086

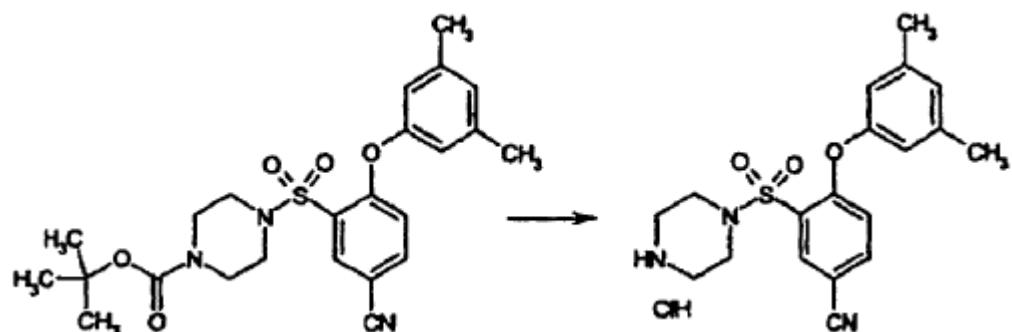
Grado de actividad RBA: A

Grado de actividad Ca^{2+} : A

Ejemplo 9-1 (Ejemplo de Referencia)



(1) Una mezcla de *ter*-butil-4-[(5-bromo-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (95.0 mg, 181 mmol), que se preparó en la etapa (3) del Ejemplo 8-1, CuCN (32.4 mg, 362 mmol), y Pd(PPh_3)₄ (20.9 mg, 18.1 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 150°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, esta mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , y se lavó con solución de amoniaco y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (Hexano/ EtoAc=3/1~2/1) para dar el *ter*-butil-4-[(5-ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (14.0 mg, 16.4%).

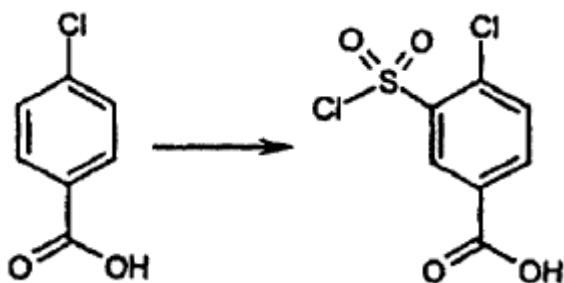


- (2) A una solución de *ter*-butil-4-[(5-ciano-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (14.0 mg, 29.7 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 ml) se le adicionó solución de HCl 4M en dioxano (0.2 ml) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El dioxano se extrajo por evaporación. El residuo se suspendió en Et_2O . El precipitado resultante se recolectó por filtración para dar el 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo clorhidrato (6.0 mg, 49.6%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.34 (6 H, s), 3.28-3.47 (4H, br), 3.67-3.83 (4H, br), 6.78 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.97-10.32 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 372, Encontrado: 372.

Peso molecular: 407.9225

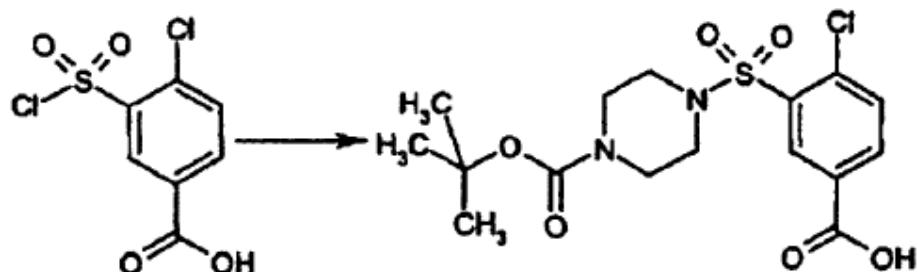
- 15 Grado de actividad RBA: A
Grado de actividad Ca^{2+} : A

Ejemplo 10-1

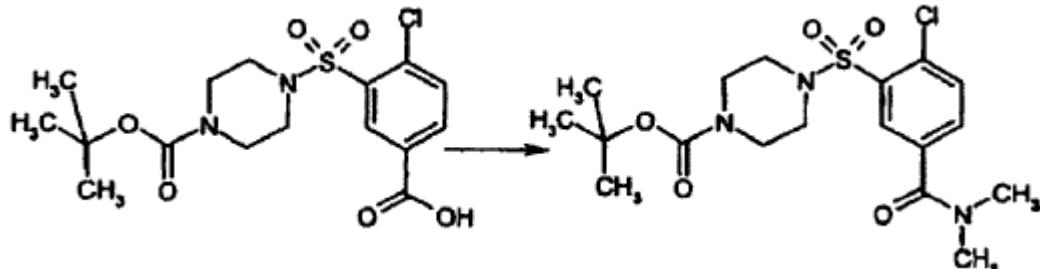


- 20 (1) Al ácido 4-clorobenzoico (1.00 g, 6.39 mmol) se le adicionó ácido clorosulfónico (2.55 ml, 38.3 mmol) a temperatura ambiente gota a gota. Esta mezcla se calentó a 150°C por 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 . Esta solución se adicionó a agua helada. Dos

fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y luego se secó sobre $MgSO_4$ anhídrico, se filtró, y concentró para dar el ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoico crudo (0.720 g, 43.9%).

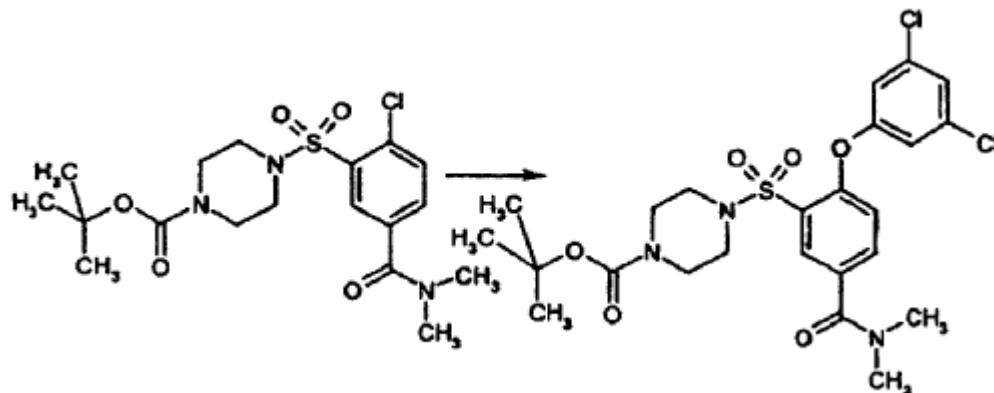


- 5 (2) A una solución de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)benzoico (200 mg, 0.784 mmol) y Et_3N (130 ml, 0.938 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se adicionó 1-(tert-butoxicarbonil)piperazina (161 mg, 0.864 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con solución de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró. El residuo se suspendió en Et_2O , y el precipitado se recolectó por filtración para dar el ácido 3-{[4-(tert-butoxicarbonil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-clorobenzoico crudo (200 mg, 63.0%).

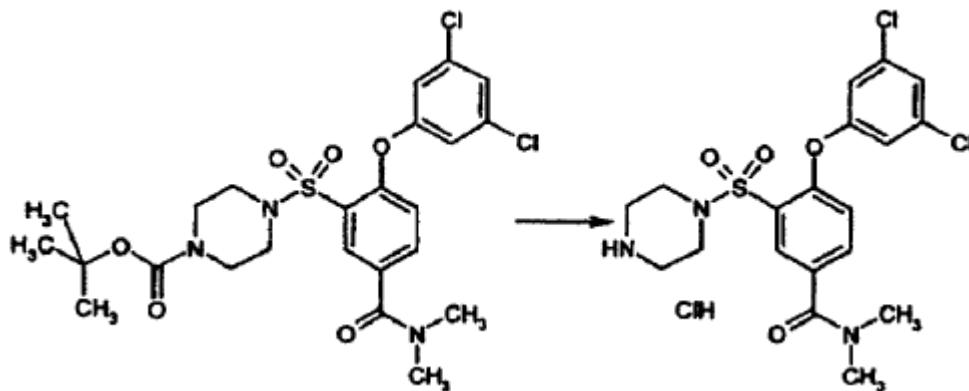


- 10 (3) A una mezcla de ácido 3-{[4-(tert-butoxicarbonil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-clorobenzoico (340 mg, 0.840 mmol), cloruro de dimetilamonio (137 mg, 1.68 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-ethylcarbodiimida clorhidrato (193 mg, 1.01 mmol), y HOBT (136 mg, 1.01 mmol) en CH_2Cl_2 se adicionó Et_3N (410 ml, 2.96 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos días. La mezcla se diluyó con EtoAc, y se lavó con solución de ácido cítrico al 10%, $NaHCO_3$ acuoso, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró, y concentró.

20 El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (EtoAc) para dar el ter-butil-4-({2-cloro-5-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (258 mg, 71.1%).



- (4) A una mezcla de *ter*-butil-4-({2-cloro-5-[dimetilamino]carbonil}fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (248 mg, 0.574 mmol) y 3,5-dimetilfenol (140 mg, 0.859 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó *t*-BuOK (129 mg, 1.15 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se calentó a 150°C por dos días. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se adicionó agua helada (10 ml) a la mezcla. Dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y concentró. Este residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (Hexano/-EtoAc=1/2) para dar el *ter*-butil-4-({2-(3,5-diclorofenoxy)-5-[dimetilamino]-carbonil}fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (182 mg, 56.8%).



- (5) A una solución de *ter*-butil-4-({2-(3,5-diclorofenoxy)-5-[dimetilamino]-carbonil}fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (150 mg, 0.269 mmol) en CH₂Cl₂ se adicionó solución de HCl 4M en dioxano (0.300 ml, 1.20 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se trajeron por evaporación. El residuo resultante se suspendió en Et₂O y se recolectó por filtración para dar el 4-(3,5-diclorofenoxy)-N,N-dimetil-3-(1-piperazinilsulfonil) benzamida clorhidrato (50.0 mg, 37.6%): mp 197-199°C;

HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ [M + H]⁺ 458, Encontrado: 458.

Peso molecular: 494.8279

- 5 Grado de actividad RBA: B
Grado de actividad Ca^{2+} : B

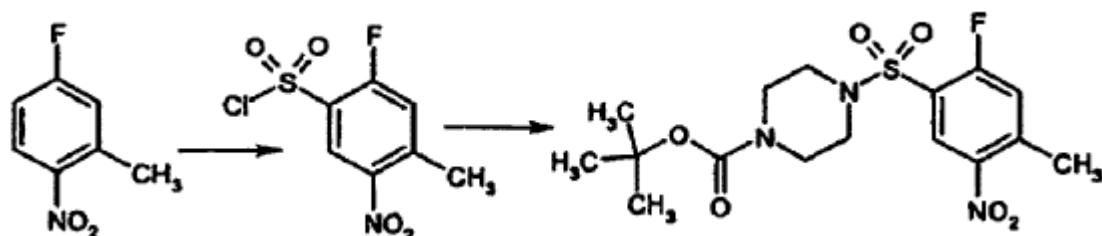
De manera similar como se describe en el Ejemplo 10-1 arriba, se sintetizó el compuesto en el Ejemplo 10-2 como se muestra en la Tabla 10.

10

TABLA 10

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
10-2		490.0443	454	242-247	B	A

Ejemplo 11-1

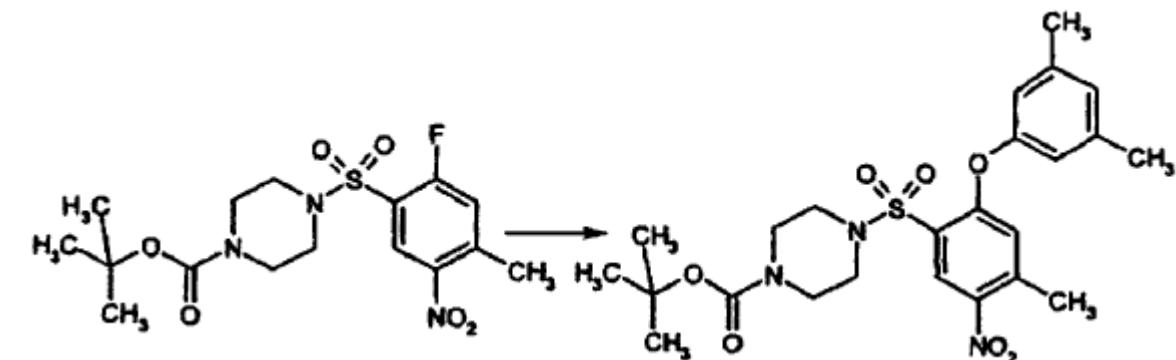


- 15 (1) A una mezcla de 5-flúor-2-nitrotolueno (1.00 g, 6.45 mmol) en CHCl_3 (10 ml) se le adicionó ácido clorosulfónico (0.86 ml, 12.9 mmol) gota a gota. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CHCl_3 , luego se adicionó agua helada a la mezcla. La capa orgánica se extrajo con CHCl_3 y se lavó con salmuera. La capa orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 anhídrico, se filtró, y concentró *in vacuo* para dar un aceite amarillo pálido.

20

El aceite se disolvió en THF (50 ml). A la solución se le adicionó *ter*-butil-1-piperazinacarboxilato (1.20 g, 6.45 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (1.12 ml, 6.45 mmol) sucesivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (EtoAc/Hexano) para dar el *ter*-butil-4-[(2-flúor-4-metilo-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (1.00 g, 38.4%) como un sólido marrón pálido.

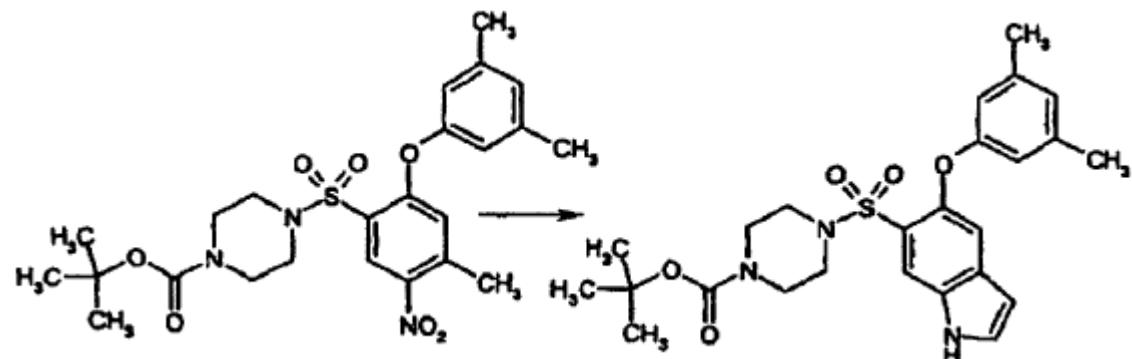
10



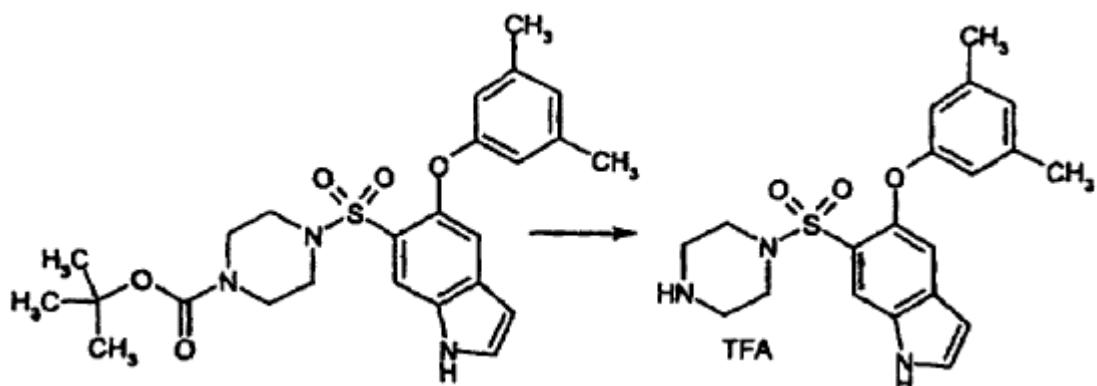
15

20

- (2) A una solución de 3,5-dimetilfenol (33.3 mg, 0.27 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se adicionó hidruro de sodio (suspensión de aceite al 60%, 11.9 mg, 0.30 mmol) poco a poco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A la mezcla se le adicionó una solución de *ter*-butil-4-[(2-flúor-4-metilo-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (100 mg, 0.25 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) lentamente. La mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó con agua helada, luego se secó *in vacuo* para dar el *ter*-butil-4-[(3-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metilo-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (92.8 mg, 74.1%) como un sólido blanco.



(3) *ter*-butil-4-{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metilo-5-nitrofenil]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (186 mg, 0.368 mmol) se colocó en un frasco de dos cuellos de marco seco. Se secó *in vacuo*, luego se purgó con argón. Al frasco se le adicionó DMF seco, dimetilformamida dimetil acetal (0.0585 ml, 0.441 mmol), y pirrolidina 0.0369 ml, 0.441 mmol). La mezcla se agitó a 110°C por 3 horas. Se adicionó pirrolidina adicional (0.0185 ml, 0.22 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 110°C por 1 hora adicional. Despues la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a una solución de acetato de amonio 4 M acuoso en DMF, utilizando DMF adicional para enjuagar la mezcla en el frasco de reacción. A la solución se le adicionó cloruro de titanio (III) acuoso 20% peso/v (1.50 ml, 1.98 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. La mezcla se hizo básica con solución de NaOH 1N acuosa. La mezcla se diluyó con dietiléter. La mezcla se filtró, luego la capa orgánica se extrajo con dietiléter, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhídrico, se filtró, y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (EtoAc/Hexano) para dar el *ter*-butil-4-{{[5-(3,5-dimetilfenoxi)-1H-indol-6-il]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (42.2 mg, 23.6%) como un sólido marrón pálido.



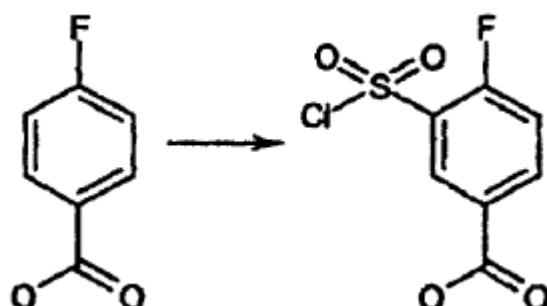
(4) A una solución de *ter*-butil-4-{{[5-(3,5-dimetilfenoxi)-1H-indol-6-il]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (15.4 mg, 0.0317 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 2 horas. El tolueno se adicionó a la mezcla, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con dietiléter para dar el 5-(3,5-dimethylphenoxy)-6-(1-piperazinylsulfonyl)-1H-indol trifluoroacetato (12.7 mg, 80.2%). HPLC-MS (ESI): Calculado para C₂₀H₂₃N₃O₃S [M+H]⁺ 368, Encontrado: 368.

Peso molecular: 499.5129

Grado de actividad RBA: C

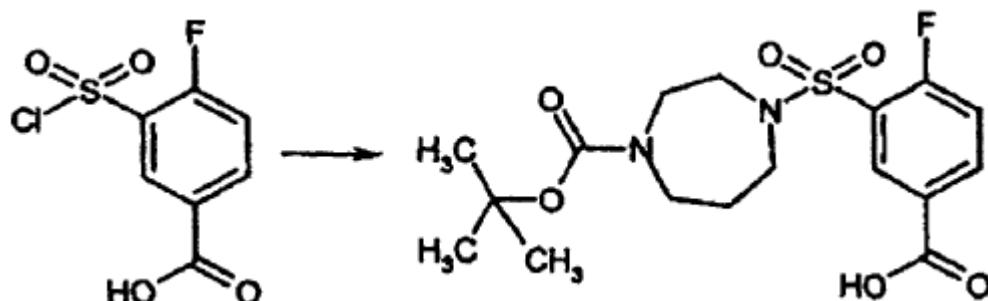
Grado de actividad Ca^{2+} : C**Ejemplo 12-1 (Ejemplo de Referencia)**

5



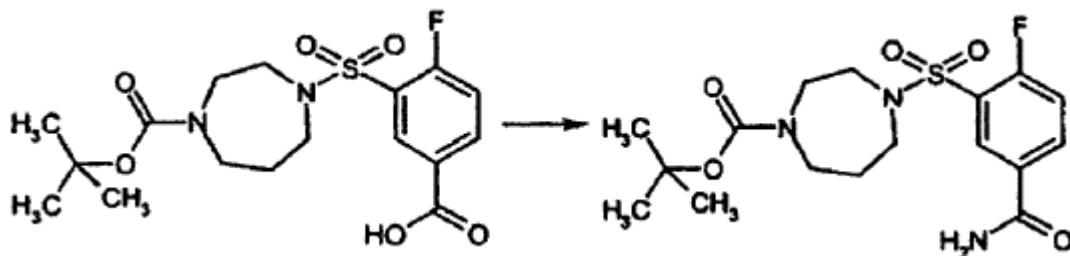
10

- (1) Ácido 4-fluorobenzoico (5.0 g, 35.7 mmol) se adicionó al ácido clorosulfónico (31.5 g, 0.27 mol), y la mezcla se agitó a 150°C por 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada gota a gota con enfriamiento. El precipitado blanco resultante se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua, y se secó *in vacuo* para dar el ácido 3-(clorosulfonyl)-4-fluorobenzoico (6.33 g, 74.3%).

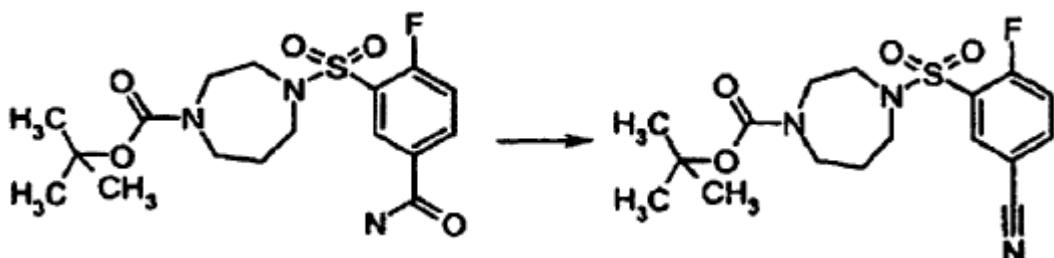


15

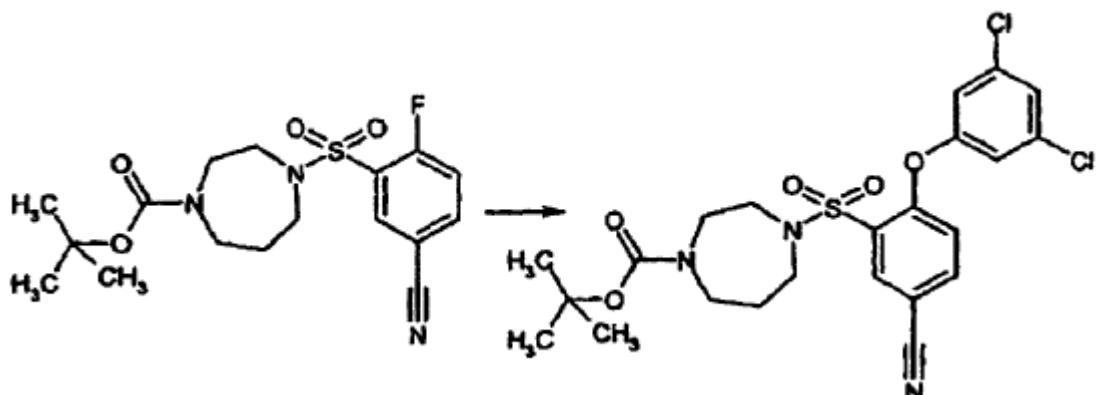
- (2) A una solución de ácido 3-(clorosulfonyl)-4-fluorobenzoico (1.0 g, 4.19 mmol) en THF (10 ml) se adicionó *N*-ter-butil 1-homopiperazinacarboxilato (0.92 g, 4.61 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0°C, seguido por Et_3N (1.08 ml, 6.28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Después del apagado con agua, el solvente se extrajo por evaporación. El residuo resultante se disolvió en NaOH 1N (24 ml), y se lavó con Et_2O dos veces. Luego la capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con HCl 1N, luego se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, el solvente se evaporó *in vacuo* para dar el ácido 3-[(4-(ter-butoxicarbonil)-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]-4-fluorobenzoico como una forma incolora (1.12 g, 66.4%):



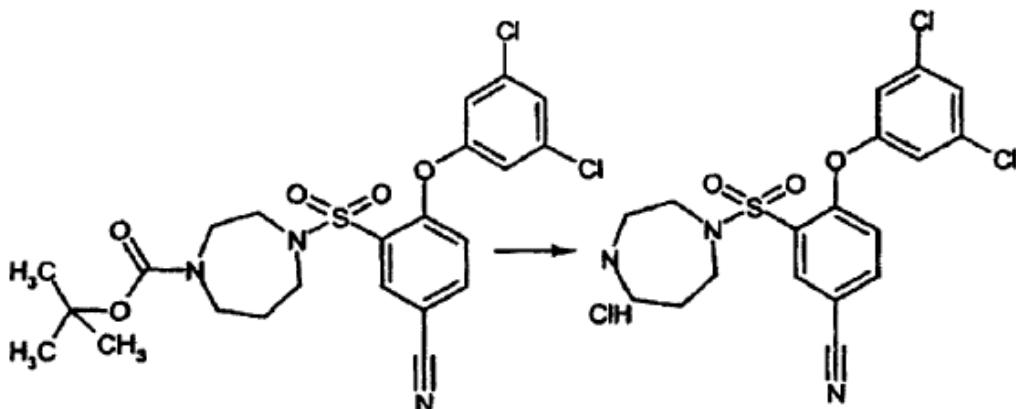
- (3) A una solución del ácido 3-[(4-(ter-butoxicarbonil)-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]-4-fluorobenzoico (250 g, 0.62 mol) en THF (2000 ml) se le adicionó CDI (125 g, 0.77 mol) a 0°C bajo Ar. La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora. Luego se burbujeo gas de NH₃ en la mezcla por 2 horas. El precipitado blanco se filtro completamente, y el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1N, y solución de NaHCO₃ saturada, y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el solvente se evaporó *in vacuo* para dar el *ter*-butil-4-[(5-(aminocarbonil)-2-fluorofenil)sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato como un sólido blanco (240 g, 96.2%)



- (4) A una solución de *ter*-butil-4-[(5-(aminocarbonil)-2-fluorofenil)sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (5.0 g, 12.5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 ml) se le adicionó Et₃N (6.94 ml, 49.8 mmol) bajo Ar. Luego la solución se enfrió a -5°C (hielo seco/i-PrOH). Se le adicionó (CF₃SO₂)₂O (3.14 ml, 18.7 mmol) a la mezcla gota a gota, enfriando bajo 5°C. Después de 1.5 horas, la reacción se apagó con agua, luego se extrajo con CH₂Cl₂, y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en silicagel (Hexano/EtOAc=1/1) para dar el *ter*-butil-4-[(5-ciano-2-fluorofenil)sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato como un aceite marrón (4.12 g, 86.3%)



- (5) A una solución de ter-butil-4-[(5-ciano-2-fluorofenil)sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (4.12 g, 10.75 mmol) y 3,5-diclorofenol (5.25 g, 32.2 mmol) en dioxano (100 ml) se le adicionó NaH (1.54 g, 37.6 mmol). La mezcla se agitó bajo reflujo por 1 hora. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N, y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en silicagel (Hexano/ EtoAc=1/1) para dar el ter-butil-4-[(5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenil)sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato como un sólido blanco (3.08 g, 54.5%)



- (6) A una solución de ter-butil-4-[(5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenil)sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (3.1 g, 5.89 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se le adicionó HCl 4N en dioxano (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después el solvente se extrajo por evaporación, el sólido blanco resultante se lavó con CH_3CN para dar el 3-(1,4-diazepan-1-ylsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxy)benzonitrilo clorhidrato como un sólido blanco (2.13 g, 78.2%): mp 278-280°C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.99-2.02 (2H, m), 3.19-3.24 (4H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.64-3.66 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, m),

7.59 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.99 (1H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{18}H_{18}Cl_3N_3O_3S$ [M+H]⁺ 426 y 428, encontrado: 426 y 428.

5 Peso molecular: 462.785

IC₅₀ (CCR3): 35 μM

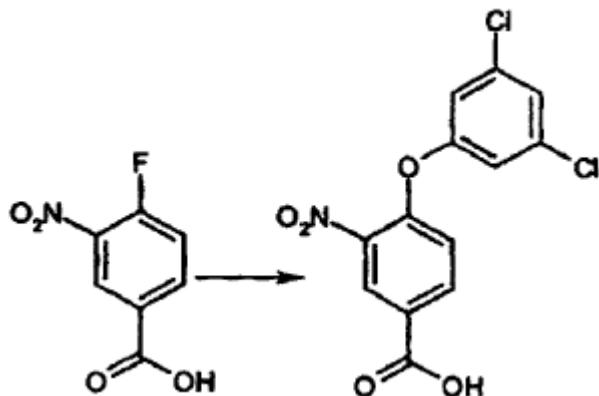
IC₅₀ (Ca²⁺): 20 μM

IC₅₀ (Quimiotaxis): 8 μM

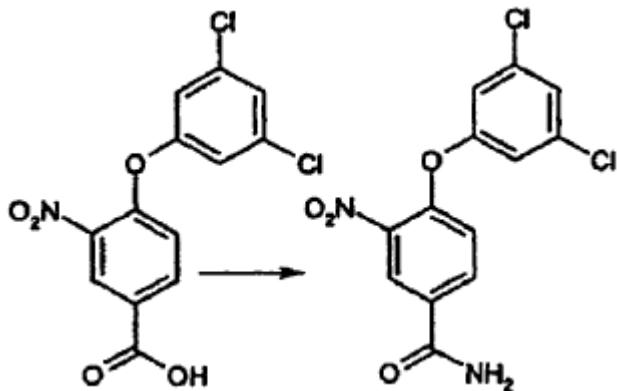
10 De manera similar como se describe en el Ejemplo 12-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 12-2 y 12-3 como se muestra en la Tabla 12.

TABLA 12

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
12-2		442.36752	447	253		B
12-3		483.2034	486	261		B

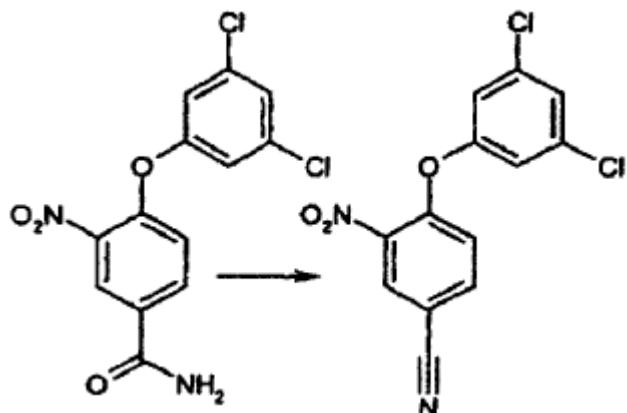
Ejemplo 13-1

- (1) A una mezcla de ácido 4-flúor-3-nitrobenzoico (10.00 g, 54.02 mmol) y 3,5-diclorofenol (13.21 g, 81.03 mmol) en THF (300 ml) se le adicionó NaH (5.40 g, 135.05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70°C. 5 Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se adicionó HCl 6N (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 , el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se recolectó por filtración y se lavó con hexano para dar el ácido 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-nitrobenzoico como un polvo amarillo leve (15.29 g 86.3%).

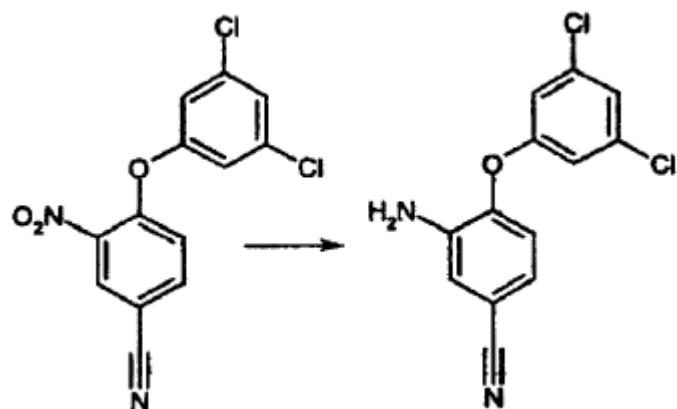


- (2) A una solución fría de ácido 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-nitrobenzoico (15.29 g, 46.60 mmol) en THF (300 ml), se le adicionó CDI (11.33 g, 69.90 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Despues de 2 horas, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y luego se introdujo gas de NH_3 directamente en la mezcla de reacción. Despues de 2 horas, la mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con NaOH 1N, HCl 1N, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 . El solvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se recolectó por filtración y se lavó con MeCN para dar el 4-

(3,5-diclorofenoxy)-3-nitrobenzamida como un polvo de color blanco (15.72 g, cuantitativo).

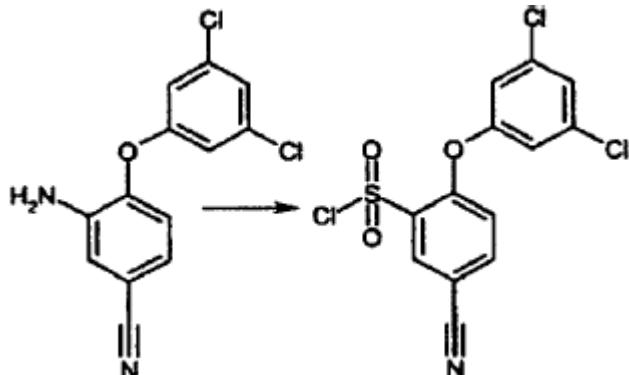


- (3) La solución de 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-nitrobenzamida (15.50 g, 47.38 mmol) y i-Pr₂EtN (49.52 ml, 284.30 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se enfrió a -5°C con baño de hielo seco/i-PrOH. Se adicionó Tf₂O (16.04 ml, 94.77 mmol) gota a gota a la mezcla abajo de 0°C y luego se adicionó i-Pr₂EtN adicional (24.76 ml, 142.15 mmol) y Tf₂O (12.03 ml, 71.08 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 30 min. El agua se adicionó en la mezcla de reacción y la mezcla resultante se condensó bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a partición entre agua y EtOAc y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó sobre MgSO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice-gel (CHCl₃/EtOAc = 100/0 a 95/5) para dar el 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)nitrobenzeno como un polvo de color blanco (4.08 g, 27.9%).

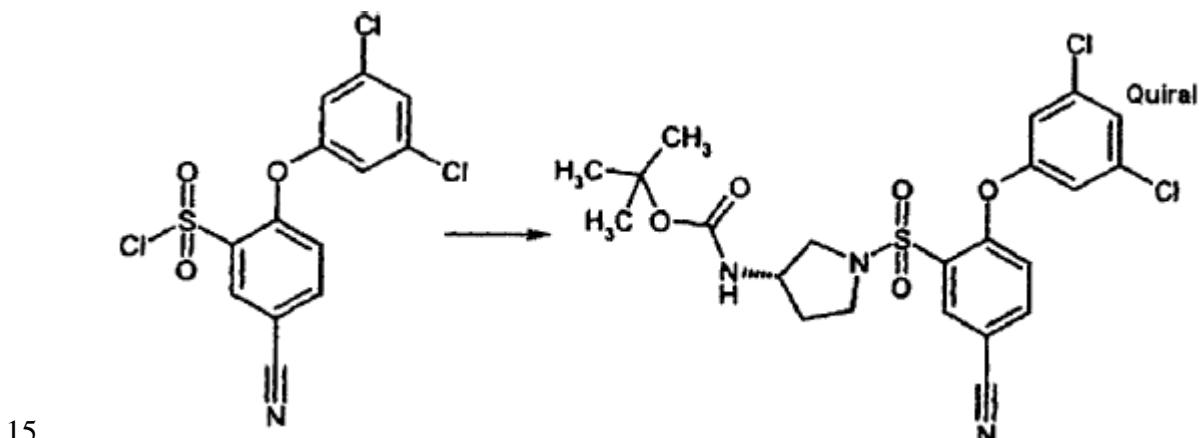


- (4) La mezcla de 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)nitrobenzeno (4.08 g, 13.20 mmol) y cloruro de estaño (II) deshidratado (17.87 g, 79.20 mmol) en EtOAc (200 ml) se calentó a reflujo por 3 horas. Despues se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con

EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó *in vacuo* para dar el 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)-anilina (3.53 g, 95.8%).

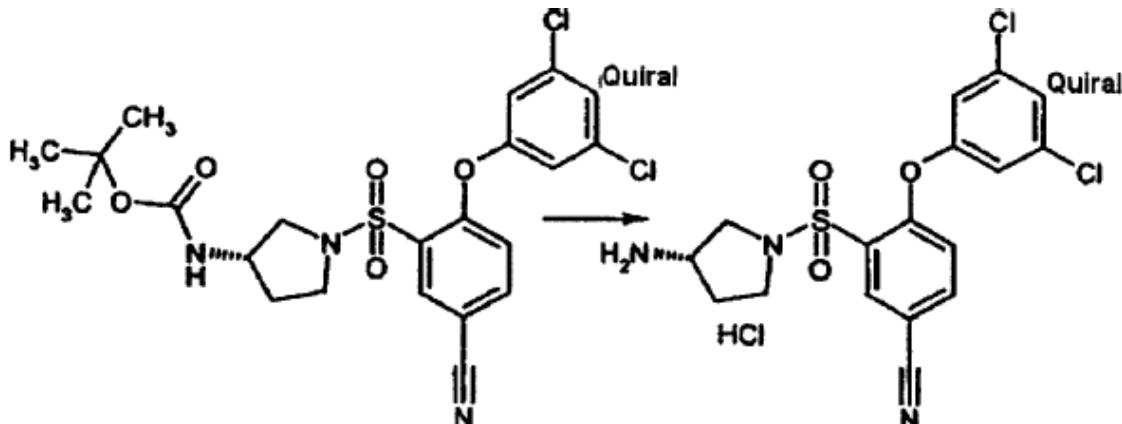


- 5 (5) El 5-Ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)anilina (3.53 g, 12.65 mmol) se disolvió en la mezcla de HCl concentrado (6.33 ml) y AcOH 2.53 ml). La solución se enfrió a 0°C y nitrato de sodio (0.96 g, 13.91 mmol) en agua (1.27 ml) se adicionó gota a gota con agitación. Después de 30 min, la mezcla de reacción se adicionó gota a gota a la mezcla suspendida de CuCl (0.63 g, 6.32 mmol) en solución saturada de SO_2 en AcOH (25.32 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 10°C por 30 min, se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con $NaHCO_3$ saturada, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó *in vacuo* para dar el 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenilsulfonil cloruro como un marrón polvo (4.45 g, 97%).



- 15 (6) A una solución del 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenilsulfonilcloruro (0.03 g 0.08 mmol) en THF (1 ml), se le adicionó (3S)-(ter-butoxicarbonilamino) pirrolidina (0.05 g, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por TLC preparativa en silice gel

(CH₂Cl₂/CH₃OH = 25/1) para dar el 1-(5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenilsulfonil)-(3S)-(ter-butoxicarbonilamino)-pirrolidina como un aceite (0.02 g, 47%).



- (7) A la solución de 1-(5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenilsulfonil)-(3S)-(terbutoxicarbonilamino)pirrolidina (0.03 g, 0.04 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le adicionó HCl 4N (1 ml) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo obtenido se disolvió en THF seguido por la adición de éter. El precipitado generado se recolectó por filtración, se lavó con éter y se secó *in vacuo* para dar el 1-(5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenilsulfonil)-(3S)-aminopirrolidina clorhidrato como un polvo de color blanco (13.4 mg, 77%): mp 276°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 1.92-1.97 (1H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 3.79-3.83 (1H, m), 7.34 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.39 (2H, dd, *J* = 1.6, 1.9 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz), 8.21 (3H, br), 8.29 (1H, d, *J* = 1.9); HPLC-MS (ESI): calculado para C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₃S [M+H]⁺ 411 y 413, Encontrado: 411 y 413.

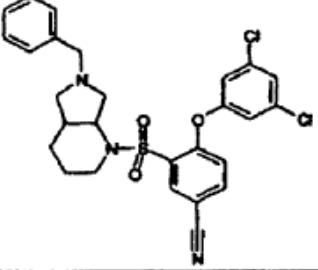
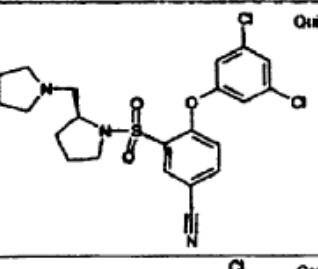
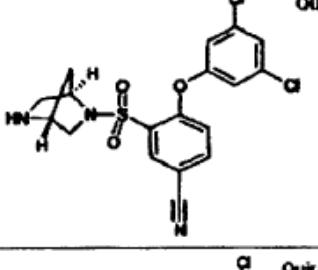
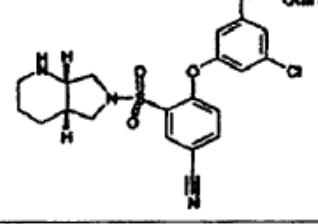
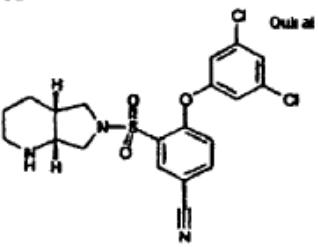
Peso molecular: 448.758

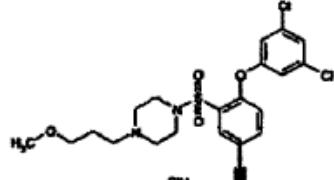
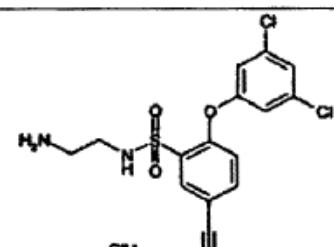
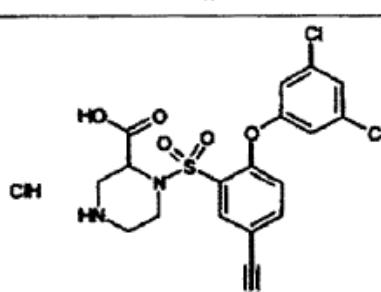
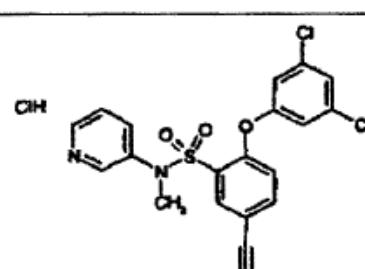
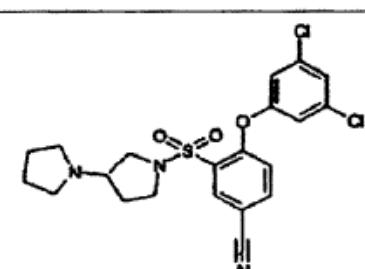
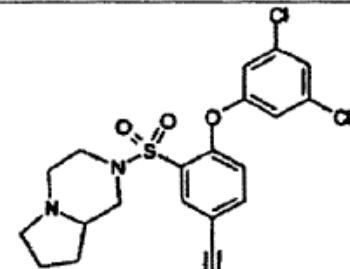
Grado de actividad Ca²⁺: A

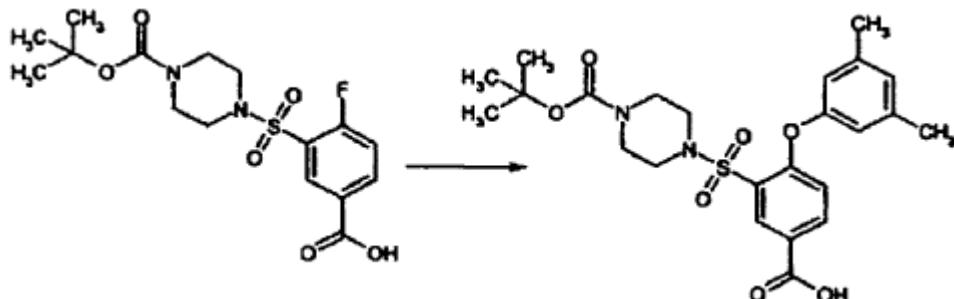
20

De manera similar como se describe en el Ejemplo 13-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 13-2 a 13-12 como se muestra en la Tabla 13.

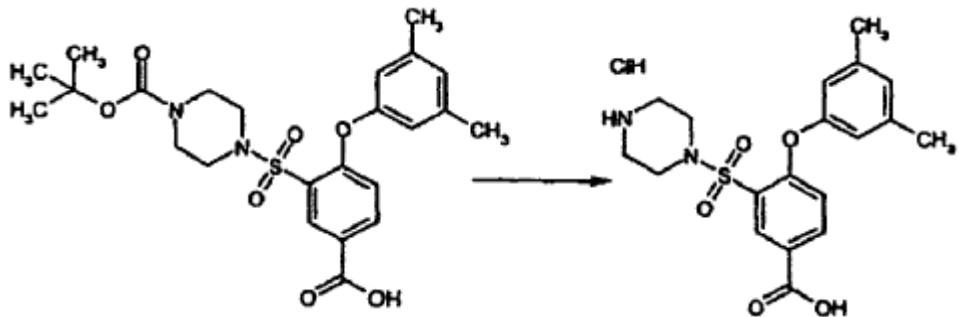
TABLA 13 (* indica Ejemplos de Referencia)

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
13-2		542.4886	542	90-93	B	B
13-3		480.41691	480	144-145		A
13-4		424.30855	424	311-312	A	A
13-5*		452.36273	452	163-165	B	A
13-6		452.36273	452	164-165	30	40+G9

13-7		520.86613	483	240	A	A
13-8		422.72013	426	214		A
13-9		492.76832	457	262	7	12+G12
13-10		470.76473	434	104		A
13-11*		466.38982	467		13	8
13-12*		452.36273	452	161	A	

Ejemplo 14-1

- (1) A una solución fría (10°C) de ácido 3-{[4-(ter-butoxicarbonil)-1-piperazinil]-sulfonil)-4-fluorobenzoico (0.200 g, 0.515 mmol) y 3,5-dimetilfenol (0.063 g, 0.515 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó NaH (0.041 g, 1.030 mmol), y la agitación se continuo por 15 min. La mezcla se calentó a 120°C por 3 horas. Se adicionó N-Metil-2-pirolidona (1.0 ml) a la mezcla, que luego se calentó a 120°C durante la noche. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con agua y luego se extrajo con una mezcla 1:1 de EtOAc y hexano. La fase acuosa se separó, y la fase orgánica se extrajo con agua. La fase acuosa combinada se acidificó a pH 3-4 con HCl 1N, y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se suspendió en MeOH en ebullición por 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH y se secó *in vacuo* para dar el ácido 3-{[4-(ter-butoxicarbonil)-1-piperazinil]sulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)-benzoico (0.101 g, 40.0%): HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 491, Encontrado: 391(-Boc)



- (2) A una solución de ácido 3-{[4-(ter-butoxicarbonil)-1-piperazinil]sulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzoico (0.030 g, 0.061 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (1.5 ml). La mezcla además se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó dos veces con CH_3CN y se secó *in vacuo* para dar el ácido 4-(3,5-

dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzoico clorhidrato (0.027 g, cuantitativo):
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.31 (6H, s), 3.17 (4H, br), 3.47 (4H, br), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, br), 8.15 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 9.19 (1H, br), 13.36 (1H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₅S [M + H]⁺ 391, Encontrado: 391.

5 Peso molecular: 426.922

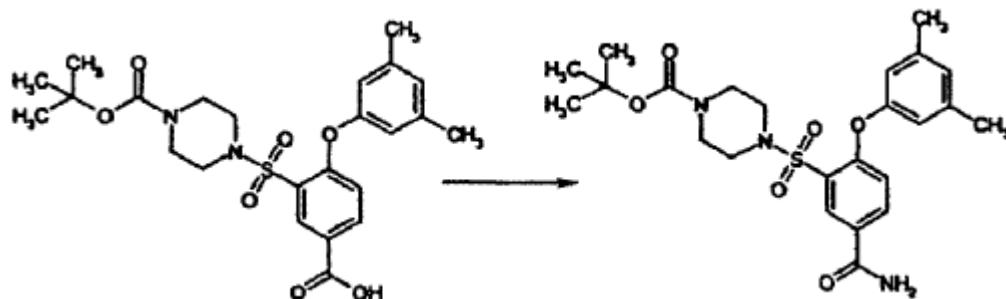
Grado de actividad Ca²⁺: A

10 De manera similar como se describe en el Ejemplo 14-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 14-2 a 14-4 como se muestra en la Tabla 14.

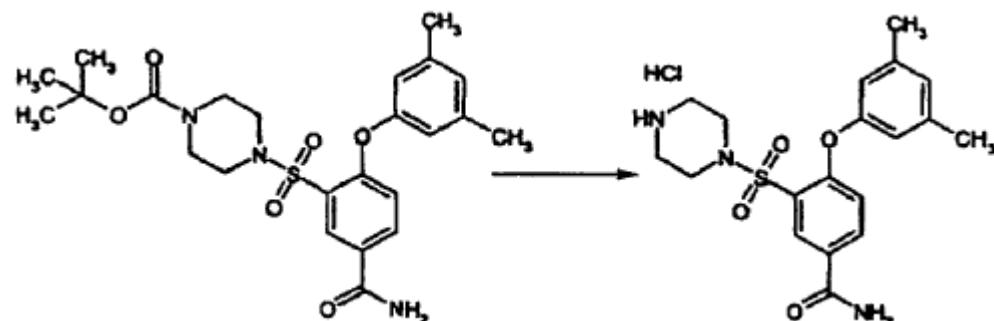
TABLA 14

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca ²⁺
14-2		490.5799	391	222		A
14-3		467.75844	431	>260		A
14-4		487.72433	466	307		B

15

Ejemplo 15-1

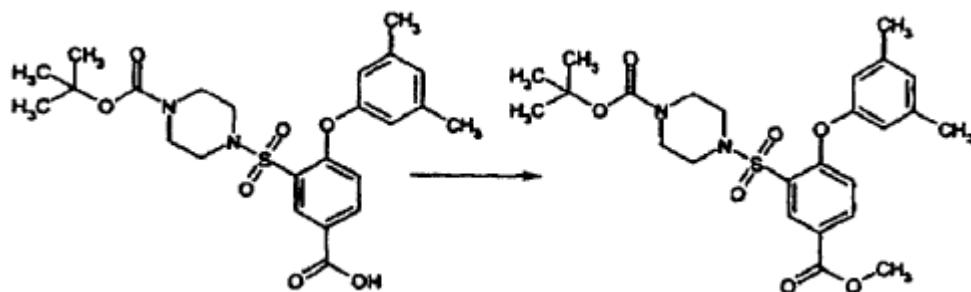
(1) A una solución de ácido 3-[(4-(ter-butoxicarbonil)-1-piperazinil)sulfonil]-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzoico (0.100 g, 0.204 mmol) en THF (1.0 ml) se le adicionó 1,1'-carbonilimidazol (0.041 g, 0.255 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Despues de 3 horas, se adicionó NH₃ 0.5M en 1,4-dioxano, y se continuo la agitación durante la noche. La mezcla resultante se concentró *in vacuo*, y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El sólido obtenido se lavó con EtOH y se secó *in vacuo* para dar el *ter*-butil-4-[(5-(aminocarbonil)-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.071 g, 71.1%).



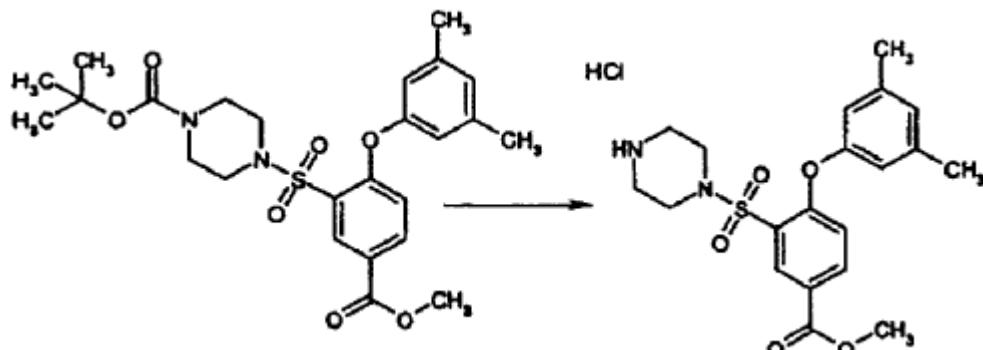
(2) A una suspensión de *ter*-butil 4-[(5-(aminocarbonil)-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazina carboxilato (0.057 g, 0.116 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*, se lavó dos veces con CH₃CN y se secó *in vacuo* para el dar el 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzamida clorhidrato (0.047 g, 94.8%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.30 (6H, s), 3.16 (4H, br), 3.45 (4H, br), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.95 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 9.22 (2H, s); HPLC-MS (ESI): Calculado para C₁₉H₂₃N₃O₄S [M + H]⁺ 390, Encontrado: 390.

Peso molecular: 425.937

Grado de actividad RBA:

Grado de actividad Ca²⁺: A5 **Ejemplo 15-2**

- (1) A una mezcla de ácido 3-([4-(ter-butoxicarbonil)-1-piperazinil]sulfonil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzoico (0.300 g, 0.612 mmol), K₂CO₃ (0.169 g, 1.223 mmol) y DMF (3.0 ml) se le adicionó MeI (0.174 g, 1.223 mmol), y se continuo la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se recristalizó del MeOH para dar el ter-butil-4-([2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(metoxicarbonil)fenil]sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.276 g, 89%).



- (2) A una suspensión de ter-butil-4-([2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(metoxicarbonil)fenil]sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.030 g, 0.059 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*, se lavó dos veces con Et₂O y se secó *in vacuo* para dar el metil 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzoato clorhidrato (0.027 g, cuantitativo): mp 120°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.31 (6H, s), 3.16 (4H, br), 3.48 (4H, br), 3.88 (3H, s), 6.89 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.98

(1H, s), 8.17 (2H, dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.22 (2H, br);
HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ [M + H]⁺ 405, Encontrado: 405.

Peso molecular: 440.949

5 Grado de actividad Ca^{2+} : A

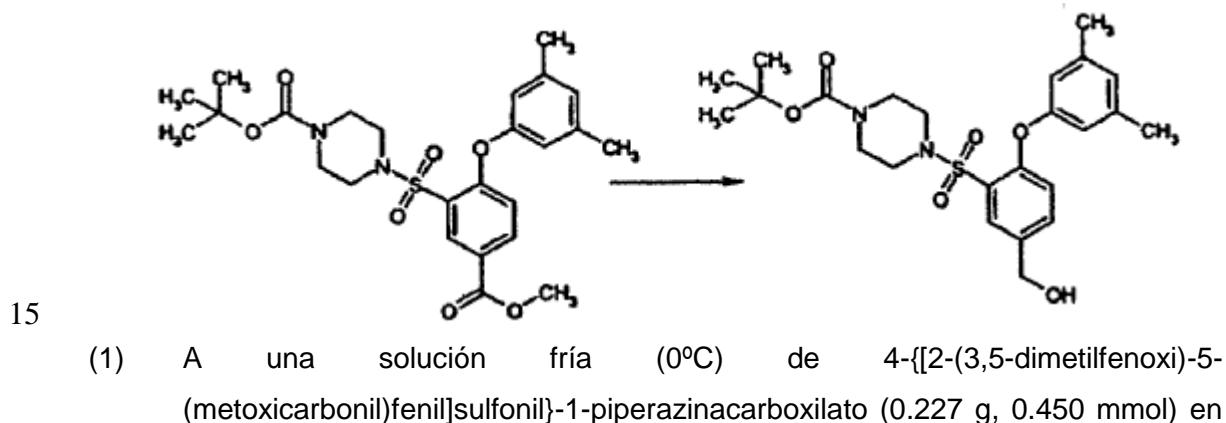
De manera similar como se describe en el Ejemplo 15-1 o 15-2 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 15-3 y 15-4 como se muestra en la Tabla 15.

10

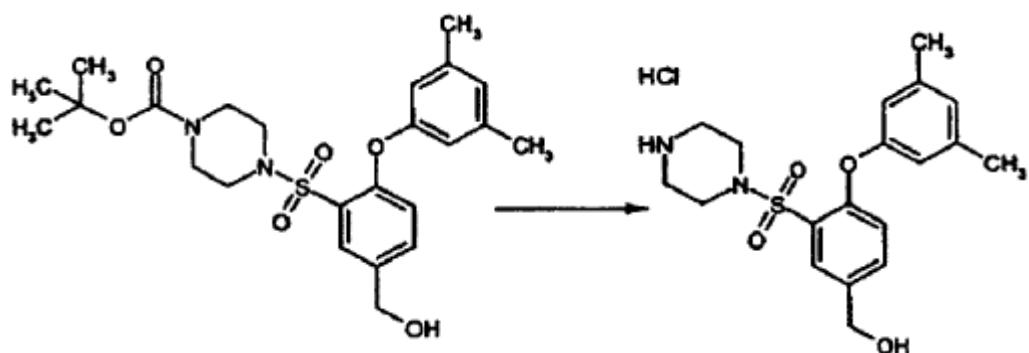
TABLA 15

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca ²⁺
15-3		460.38286	424	161		B
15-4		484.76414	488	>300		B

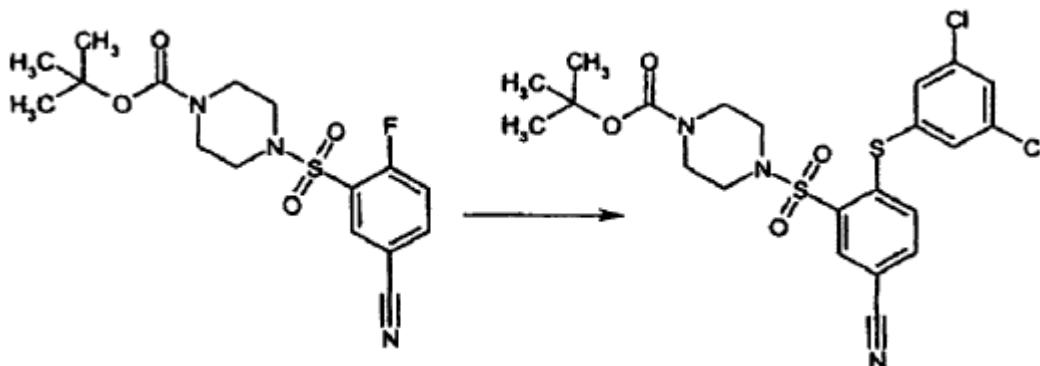
Ejemplo 16-1



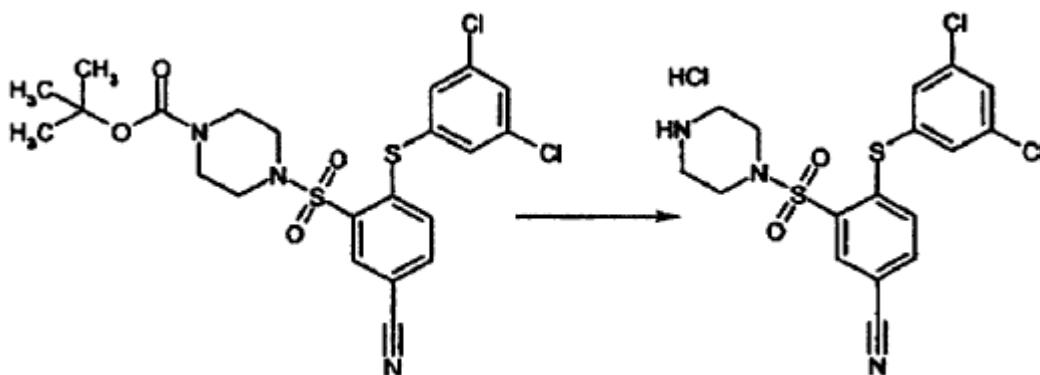
5 THF (3.0 ml) se le adicionó LiBH₄ (0.012 g, 0.540 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, y a 60°C por 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con NH₄Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por recristalización a partir de CH₃CN para dar el ter-butil-4-{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(hidroximetil)fenil]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (0.156 g, 72.8%).



- 10 (2) A una solución de ter-butil-4-{[2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(hidroximetil)fenil]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (0.027 g, 0.057 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*, se lavó dos veces con Et₂O y se secó *in vacuo* para dar el [4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)fenil]metanol clorhidrato (0.020 g, 85.5%): mp 160°C ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.27 (6H, s), 3.14 (4H, br), 3.39 (4H, br), 4.53 (2H, d, *J*=5.7 Hz), 5.42 (1H, t, *J*=5.7 Hz), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.96 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.57 (1H, dd, *J*=2.2, 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 9.12 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para C₁₉H₂₄N₂O₄S [M + H]⁺ 377, Encontrado: 377.
- 15 20 Peso molecular: 412.939
Grado de actividad Ca²⁺: A

Ejemplo 17-1 (Ejemplo de Referencia)

- (1) A una suspensión agitada de NaH (60%, 0.015 g, 0.375 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 ml) se le adicionó 3,5-diclorotiofenol (0.067 g, 0.374 mmol). Después de 15 min, se adicionó ter-butil-4-[(5-ciano-2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.100 g, 0.271 mmol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Se adicionó THF (0.5 ml), y se continuo la agitación por 2 horas. La mezcla se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃ acuosa. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se recristalizó a partir de CH₃CN para dar el ter-butil 4-[(5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.088 g, 61.5%).



- (2) A una solución de ter-butil-4-[(5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.020 g, 0.038 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml), y la agitación se continuo por 3 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se recristalizó a partir de diisopropiléter. El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter, se secó *in vacuo* para dar el 4-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]-3-(1-piperazinylsulfonil)benzonitrilo clorhidrato (0.017 g, 96.6%): mp 82°C ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.19 (4H, br), 3.53 (4H, br), 7.18 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 7.87 (1H, t, *J* = 1.9 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 1.3, 8.5 Hz), 8.3 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.99

(2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2S_2$ [M + H]⁺ 428, Encontrado: 428.

Peso molecular: 464.823

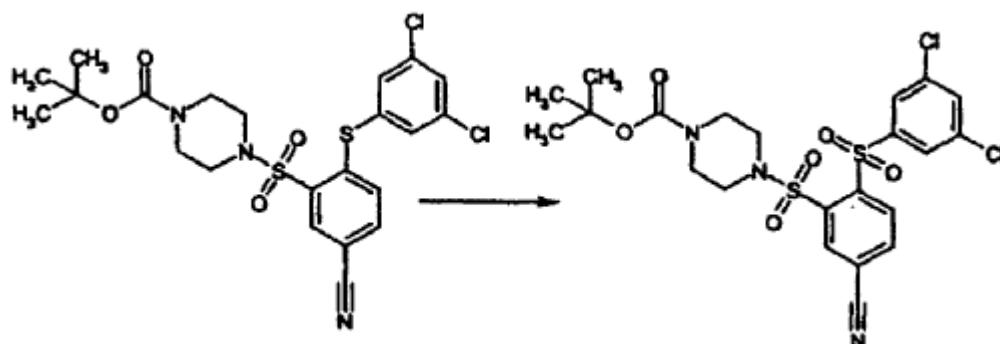
- 5 IC₅₀ (CCR3): 3 μ M
 IC₅₀ (Ca²⁺): 2 μ M
 IC₅₀ (Quimiotaxis): 2 μ M

De manera similar como se describe en el Ejemplo 17-1 arriba, se sintetizaron 10 los compuestos en el Ejemplo 17-2 y 17-3 como se muestra en la Tabla 17.

TABLA 17 (* indica Ejemplos de Referencia)

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca ²⁺
17-2		516.53436	516	124		A
17-3 *		478.85006	442	277-278	3	1

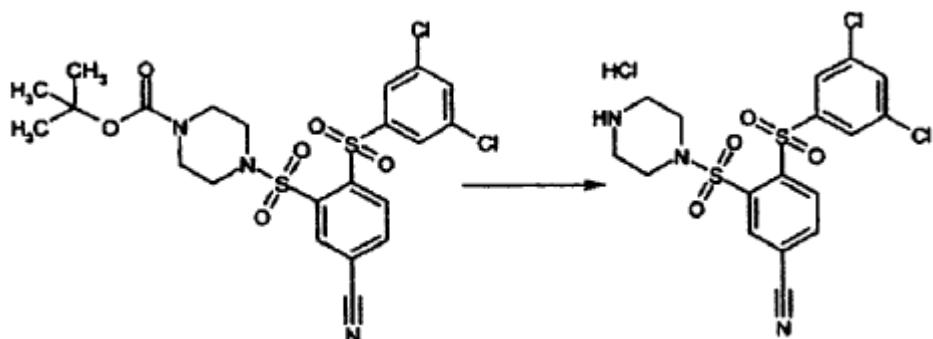
15 **Ejemplo 18-1**



- (1) A una mezcla agitada de ter-butil-4-((5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)-sulfanil]fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.011 g, 0.020 mmol), CCl₄ (0.4

ml), CH_3CN (0.4 ml) y agua (0.8 ml) se le adicionó NaIO_4 (0.030 g, 0.142 mmol) seguido por RuCl_3 (0.003 g, 0.014 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica separada se lavó con solución saturada de NaHCO_3 acuosa y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en CH_3CN caliente, y se deja enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con CH_3CN , y se secó *in vacuo* para dar el ter-butil-4-({5-ciano-2-[({3,5-diclorofenil)sulfonil]fenil}sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.016 g, 60.3%).

10



15

20

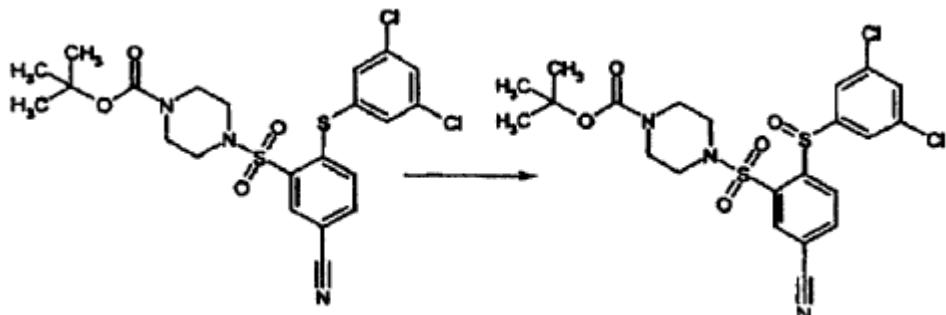
- (2) A una suspensión de ter-butil-4-({5-ciano-2-[({3,5-diclorofenil)sulfonil]fenil}sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.011 g) en 1,4-dioxano (0.5 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (1.5 ml), y la agitación se continuo por 3 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*, y recristalizó con diisopropiléter. El sólido obtenido se lavó con diisopropiléter, y se secó *in vacuo* para dar el 4-[({3,5-diclorofenil)sulfonil]-3-(1-piperazinilsulfonil)-benzonitrilo clorhidrato (0.008 g, 82%): mp 258°C ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.15 (4H, br), 3.57 (4H, br), 7.94 (2H, d, J = 1.9 Hz), 8.05 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.52 - 8.55 (2H, m), 8.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.96 (2H, br); FAB-MS: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ [M + H]⁺ 460, Encontrado: 460.

Peso molecular: 496.821

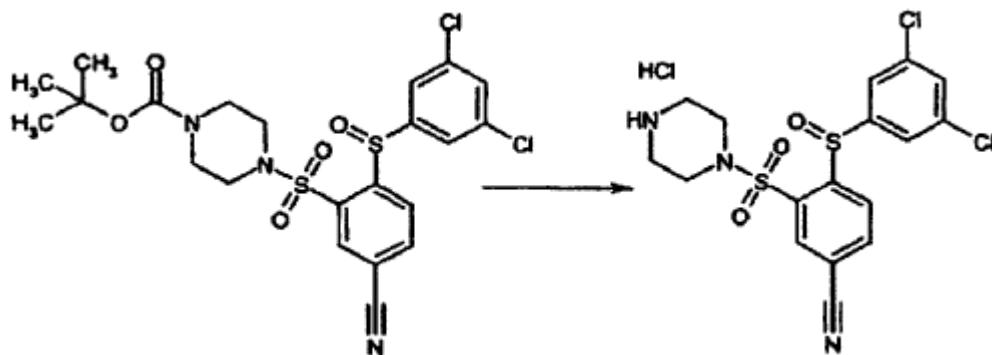
IC_{50} (CCR3): 1,2 μM

IC_{50} (Ca^{2+}): 7 μM

25

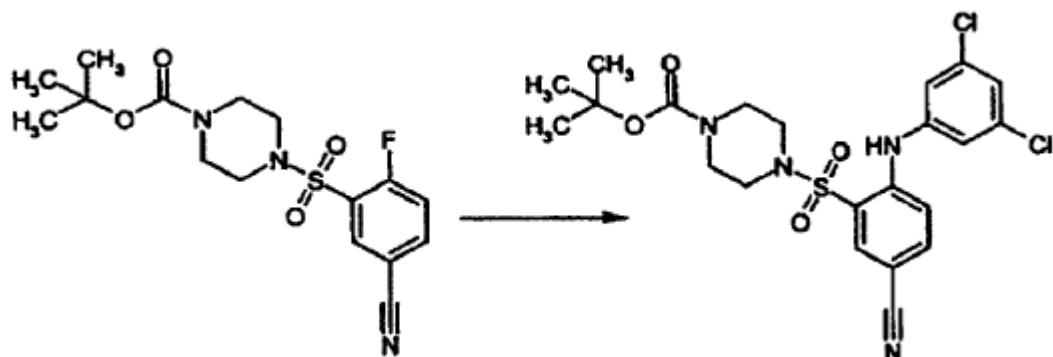
Ejemplo 19-1 (Ejemplo de Referencia)

- (1) A una solución fría (0°C) de ter-butil-4-({5-ciano-2-[({3,5-diclorofenil})sulfanil]fenil}sulfonil)-1-piperazinacboxilato (0.022 g, 0.042 mmol) en CH_2Cl_2 (0.6 ml) se le adicionó ácido m-cloroperbenzoico (0.022 g, 0.062 mmol), y la agitación se continuo por 1 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó por 30 min. La mezcla se apagó con solución Na_2SO_3 al 10%, y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó *in vacuo*. El sólido obtenido se lavó dos veces con MeOH y se secó *in vacuo* para dar el ter-butil-4-({5-ciano-2-[({3,5-diclorofenil})sulfonil]fenil}sulfonil)-1-piperazinacboxilato (0.022 g, 97.1%).

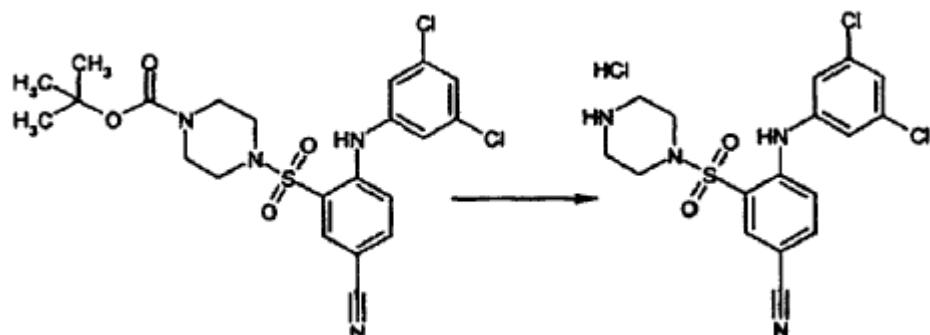


- (2) A una suspensión de ter-butil-4-({5-ciano-2-[({3,5-diclorofenil})sulfonil]fenil}sulfonil)-1-piperazinacboxilato (0.017 g, 0.031 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó dos veces con CH_3CN , y se secó *in vacuo* para dar el 4-[({3,5-diclorofenil})sulfinil]-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo clorhidrato (0.008 g, 53.3%): mp 219°C ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.20 - 3.24 (4H, m), 3.43 - 3.46 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.85 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.47 (1H, dd, $J = 1.6, 8.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.87 (2H, br); FAB-MS: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{C}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 444, Encontrado: 444.

Peso molecular: 480.822

Grado de actividad Ca²⁺: B5 **Ejemplo 20-1**

(1) Una solución de ter-butil-4-[(5-ciano-2-fluorofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.100 g, 0.271 mmol) en THF (2.0 ml) se enfrió con un baño de agua, y KOTBu (0.033 g, 0.298 mmol) se adicionó con agitación. La mezcla se calentó a reflujo por 7 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó KOTBu (0.030 g, 0.267 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con NH₄Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (Hexano/ EtOAc=4/1). El producto obtenido se suspendió en hexano que incluye una pequeña cantidad de EtOAc, se recolectó por filtración, se lavó con hexano que incluye una pequeña cantidad de EtOAc, y se secó *in vacuo* para dar el ter-butil-4-((5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)amino]fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.087 g, 62.8%).



(2) A una solución de ter-butil-4-((5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)amino]fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.035 g, 0.068 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) se le

adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (1.5 ml), y la agitación se continuo por 3 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se cristalizó a partir del CH₃CN, se lavó con CH₃CN, y se secó *in vacuo* para dar el 4-[(3,5-diclorofenil)amino]-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo clorhidrato (0.030 g, 97.9%): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.13 - 3.16 (4H, m), 3.34 - 3.37 (4H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.39 - 7.41 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.93 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.41 (1H, s), 8.87 (2H, br); FAB-MS: Calculado para C₁₇H₁₆Cl₂N₄O₂S [M + H]⁺ 411, Encontrado: 411.

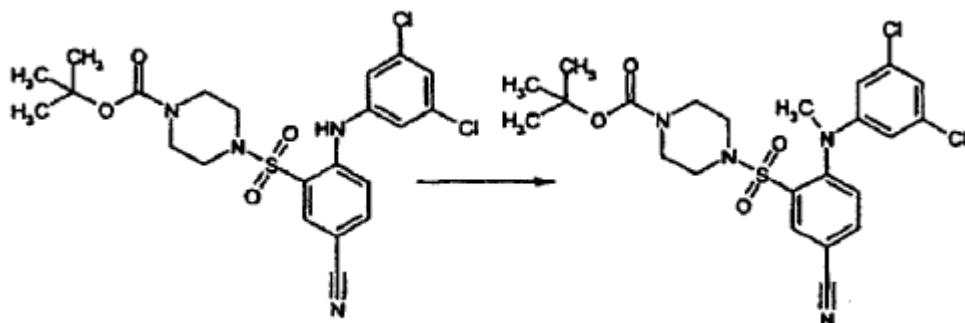
5

Peso molecular: 447.773

10 Grado de actividad RBA: A

Grado de actividad Ca²⁺: A

Ejemplo 21-1

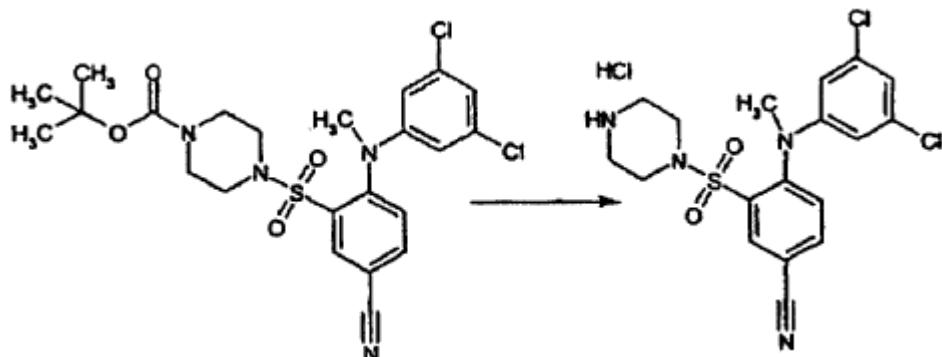


15

(1) A una solución fría (0°C) de ter-butil-4-((5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)amino]fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.049 g, 0.096 mmol) en DMF (1.5 ml) que incluye Mel (0.041 g, 0.287 mmol) se le adicionó NaH (0.005 g, 0.115 mmol), y la agitación se continuo por 1 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y la agitación se continúo por 2 horas. La mezcla se enfrió con un baño de agua helada, se apagó con solución de NH₄Cl saturada, y se extrajo con EtOAc y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (Hexano/ EtOAc=4/1) para dar el ter-butil-4-((5-ciano-2-[(3,5-diclorofenil)-(metilo)amino]fenil)sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.048 g, 95.3%).

20

25



(2) A una suspensión de ter-butil-4-({5-ciano-2-[{(3,5-diclorofenil)(metilo)-amino]fenil}sulfonil)-1-piperazinacarboxilato (0.043 g, 0.082 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó dos veces con Et₂O, y se secó *in vacuo* para dar el 4-[(3,5-diclorofenil)(metilo)amino]-3-(1-piperazinilsulfonil)benzonitrilo clorhidrato (0.037 g, 97.9%): mp 163°C ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.98 (4H, br), 3.18 (3H, s), 3.29 (4H, br), 6.53 (2H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.97 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.31 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 8.92 (2H, br); FAB-MS: Calculado para C₁₈H₁₈Cl₂N₄O₂S [M + H]⁺ 425, Encontrado:

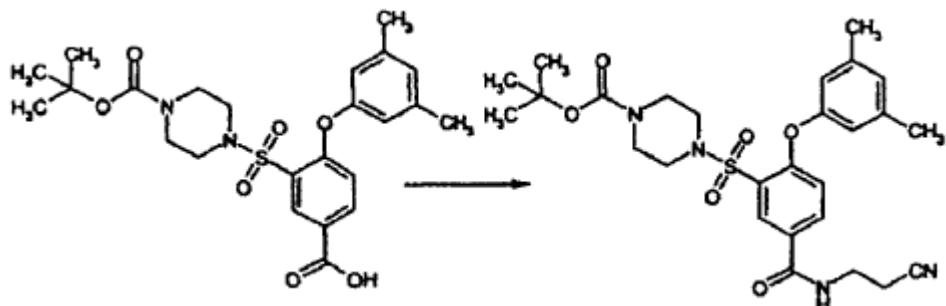
Peso molecular: 461.800

Grado de actividad Ca²⁺: B

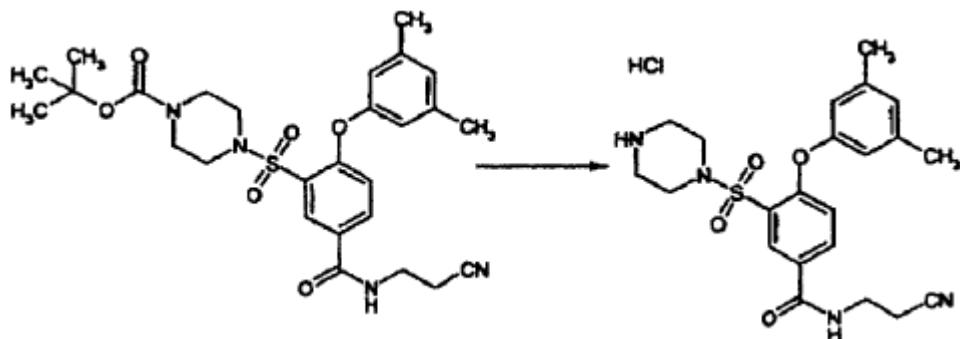
15 De manera similar como se describe en el Ejemplo 21-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 21-2 como se muestra en la Tabla 21.

TABLA 21

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
21-2	 OH	440.9525	405	243		A

Ejemplo 22-1

- (1) A una mezcla fría (0°C) de ácido 3-[4-(ter-butoxicarbonil)-1-piperazinil]sulfonil]-4-(3,5-dimetilfenoxi)benzoico (0.450 g, 0.917 mmol), 3-amino-propionitrilo (0.072 g, 1.009 mmol), HOBr (0.186 g, 1.376 mmol) y DMF (5.0 ml) se le adicionó 1-ethyl-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida clorhidrato (0.211 g, 1.101 mmol). Después de 15 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y la agitación se continúo durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica separada se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (Hexano/ EtOAc=1/2) para dar el ter-butil-4-{[5-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (0.490 g, 98.4%).



- (2) A una solución de ter-butil-4-{[5-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (0.030 g, 0.055 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas, y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O, se lavó con Et₂O y se secó *in vacuo* para dar el N-(2-cianoetil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil) benzamida clorhidrato (0.025 g, 94.4%): mp 101°C ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (6H, s), 2.79 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.14 - 3.18 (4H, m), 3.42 - 3.45 (4H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 6.82 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (1H, dd, J

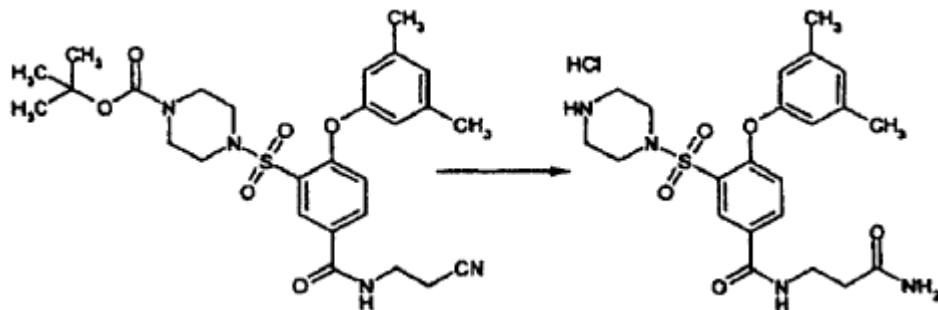
= 2.3, 8.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.02 (2H, br), 9.84 (1H, t, J = 6.0 Hz); HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_4S$ [M + H]⁺ 443, Encontrado: 443.

Peso molecular: 479.001

Grado de actividad Ca^{2+} : A

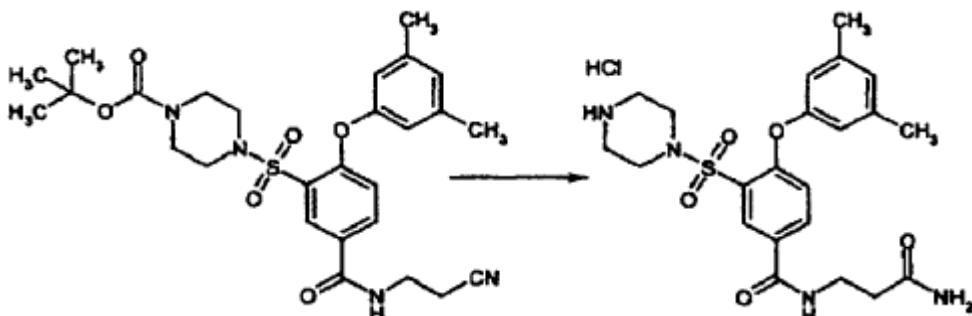
5

Ejemplo 22-2

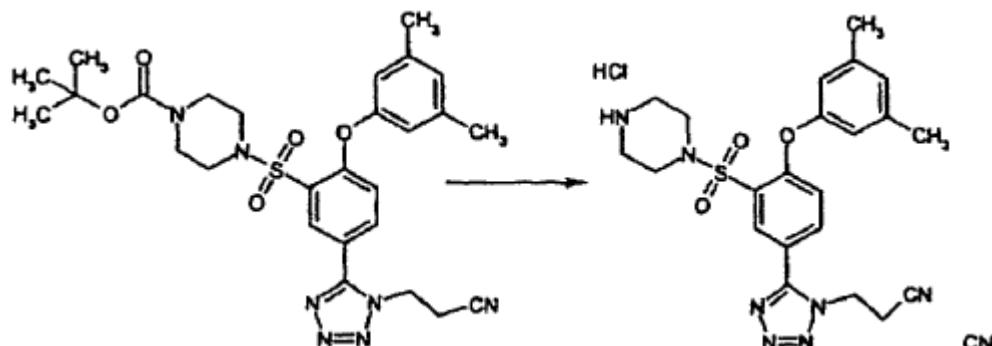


- (1) Una mezcla de ter-butil-4-{{[5-[(2-cianoethyl)amino]carbonil]-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil}sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (0.040 g, 0.074 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (3.0 ml) se agitó por 1.5 horas. Se adicionó HCl 5N, y la agitación se continuó por 3 días. La mezcla se concentró *in vacuo*, y el residuo se recristalizó a partir de CH_3CN . El sólido obtenido se lavó dos veces con CH_3CN y se secó *in vacuo* para dar el N-[4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)benzoil]-beta-alaninaamida clorhidrato (0.036 g, 98.3%): mp 121°C 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.30 (6H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.16 (4H, br), 3.42 - 3.46 (6H, m), 6.81 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.76 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.13 (2H, br): HPLC-MS (ESI): Calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_5S$ [M + H]⁺ 461, Encontrado: 461.
- 10 Peso molecular: 497.017
- 15 Grado de actividad Ca^{2+} : A

Ejemplo 22-3

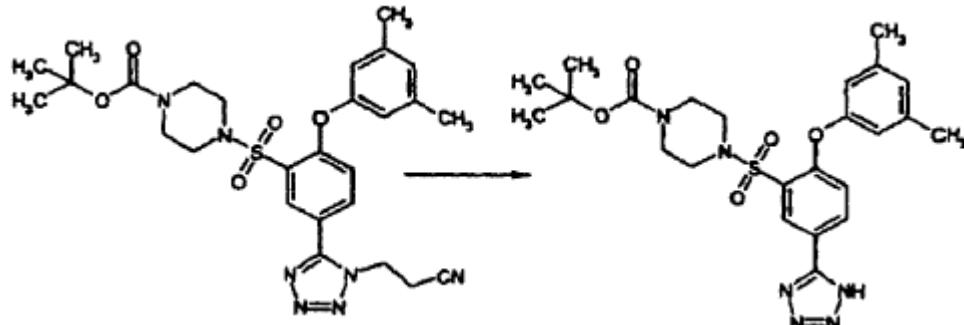


(1) A una solución de ter-butil-4-{{5-[(2-cianoetil)amino]carbonil}-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil}sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.396 g, 0.730 mmol) en CH₃CN (3.0 ml) se le adicionó trifenilfosfina (0.230 g, 0.876 g). La mezcla se calentó suavemente con una pistola de calor hasta que resulta una solución clara. La mezcla se enfrió con un baño de agua helada, y se adicionaron dietil azodicarboxilato (0.138 ml, 0.876 mmol) y azidotrimetilsilano (0.116 ml, 0.876 mmol) sucesivamente. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y la agitación se continúo durante la noche. Se adicionaron sucesivamente, una solución de trifenilfosfina (0.115 g, 0.438 mmol), dietil azodicarboxilato (0.069 ml, 0.438 mmol) y azidotrimetilsilano (0.058 ml, 0.437 mmol), y la mezcla se agitó por 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La fase orgánica separada se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna en silice gel (Hexano/EtOAc=1/1) para dar el ter-butil-4-{{5-[1-(2-cianoetil)-1H-tetraazol-5-il]-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil}sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.338 g, 81.6%).

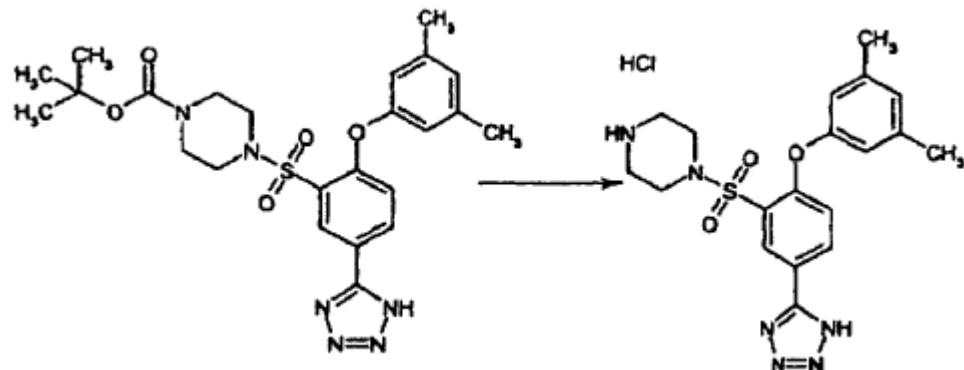


(2) A una solución de ter-butil-4-{{5-[1-(2-cianoetil)-1H-tetraazol-5-il]-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil}sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (0.030 g, 0.053 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se recristalizó a partir de Et₂O, se lavó con Et₂O y se secó *in vacuo* para dar el 3-{5-[4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)fenil]-1H-tetraazol-1-il}propanonitrilo clorhidrato (0.021 g, 78.8%):mp 125°C ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (6H, s), 3.18 (4H, br), 3.23 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.50 (4H, br), 4.76 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 6.89 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 9.05 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para C₂₂H₂₅N₇O₃S [M + H]⁺ 468, Encontrado: 468.

Peso molecular: 504.014

Grado de actividad Ca^{2+} : A**Ejemplo 22-4**

- 5 (1) A una solución de ter-butil-4-{{5-[1-(2-cianoetil)-1H-tetraazol-5-il]-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenil}sulfonil}-1-piperazinacboxilato (0.150 g, 0.264 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 ml) se le adicionó DBU (0.119 ml, 0.793 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl 1N. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se recristalizó a partir de Et_2O . El sólido se recolectó por filtración, se lavó con Et_2O y se secó *in vacuo* para dar el ter-butil-4-{{2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(1H-tetraazol-5-il)fenil}sulfonil}-1-piperazinacboxilato (0.096 g, 70.6%).



- 15 (2) A una solución de ter-butil-4-{{2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(1H-tetraazol-5-il)fenil}sulfonil}-1-piperazinacboxilato (0.050 g, 0.097 mmol) en 1,4-dioxano (1.0 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (3.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con 1,4-dioxano y Et_2O , se secó *in vacuo* para dar el 1-{{2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(1H-tetraazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina clorhidrato (0.037 g, 84.4%):mp 213°C ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.31 (6H, s), 3.18 (4H, br), 3.48 (4H, br), 6.86 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J

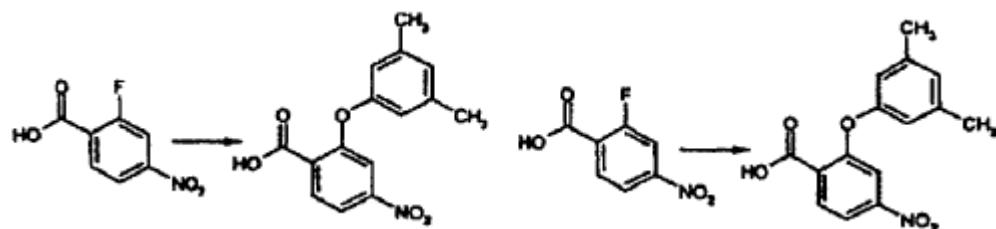
= 2.2, 8.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.07 (2H, br); HPLCMS (ESI): Calculado para $C_{19}H_{22}N_6O_3S$ [M + H]⁺ 415, Encontrado: 415.

Peso molecular: 450.950

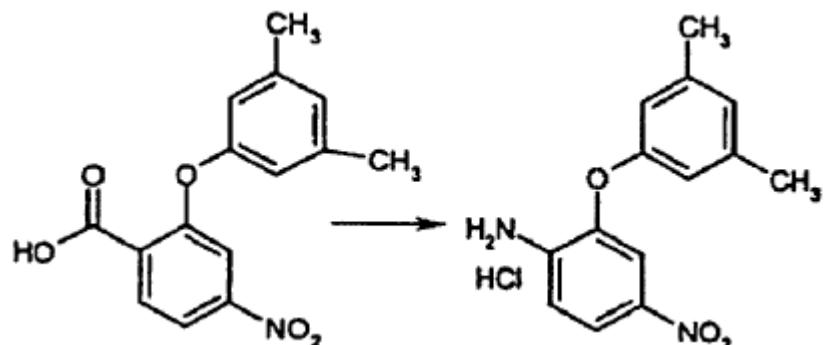
Grado de actividad Ca^{2+} : A

5

Ejemplo 23-1



- (1) ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-nitrobenzico se preparó por el mismo procedimiento del ácido 4-(3,5-diclorofenoxi)-3-nitrobenzoico (Ejemplo 13-(1)).

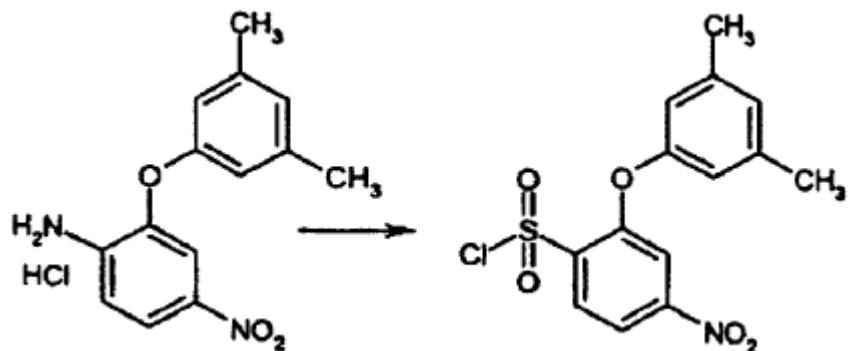


10

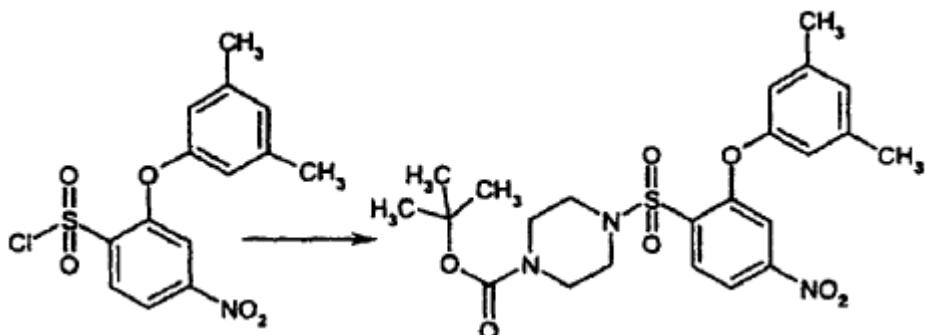
- (2) La mezcla del ácido 2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-nitrobenzoico (1.72 g, 6.00 mmol), difenil fosforoazidato (1.98 g, 7.20 mmol) y trietilamina (1.00 ml, 7.20 mmol) en ter-butanol se calentó a 80°C durante la noche. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en silice gel ($CHCl_3$ /Hexano = 65/35) para dar un aceite incoloro. El aceite obtenido se disolvió en HCl 4N en 1,4-dioxano y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Luego la mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida. El material obtenido se disolvió en THF siguiendo la adición de éter. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con éter y se secó *in vacuo* para dar el 2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-nitroanilina clorhidrato como un polvo amarillo. (0.18 g, 10%)

15

20

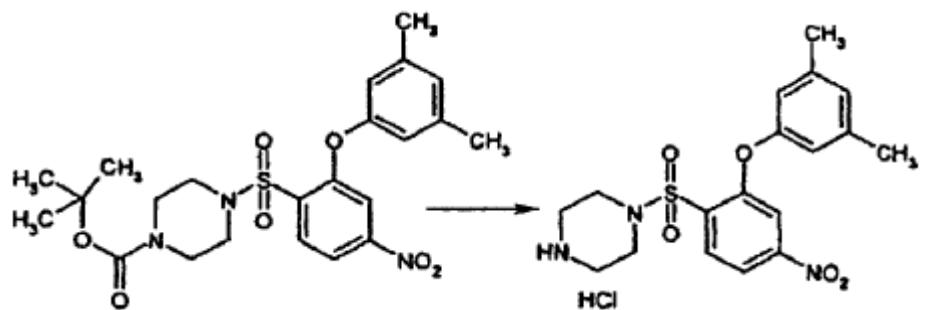


- (3) 2-(3,5-dimethylphenoxy)-4-nitrobenzenesulfonilchloruro se preparó por el mismo procedimiento del 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy) fenilsulfonilchloruro (Ejemplo 13-(5)).



5

- (4) ter-butyl-4-{2-(3,5-dimethylphenoxy)-4-nitrophenylsulfonil}-1-piperazinacarboxilato se preparó por el mismo procedimiento del 1-{5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)fenilsulfonil}-(3S)-(ter-butoxicarbonilamino)pirrolidina (Ejemplo 13-1(6)).

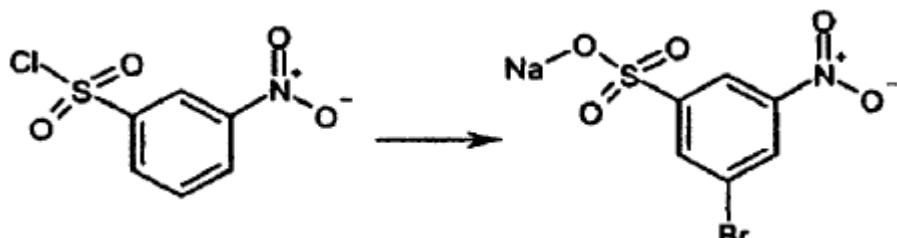


10

- (5) 1-{2-(3,5-dimethylphenoxy)-4-nitrophenylsulfonil}piperazina clorhidrato se preparó por el mismo procedimiento del 1-(5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)-fenilsulfonil)-(3S)-aminopirrolidina clorhidrato (Ejemplo 13-(7)):mp 284°C ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ; 2.32 (6H, s), 3.18-3.19 (4H, m), 3.51-3.53 (4H, m), 6.92 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.52 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.28 (2H, br); HPLC-MS (ESI): calculado para C₁₈H₂₂CIFN₂O₃S [M+H]⁺ 392, Encontrado: 392.

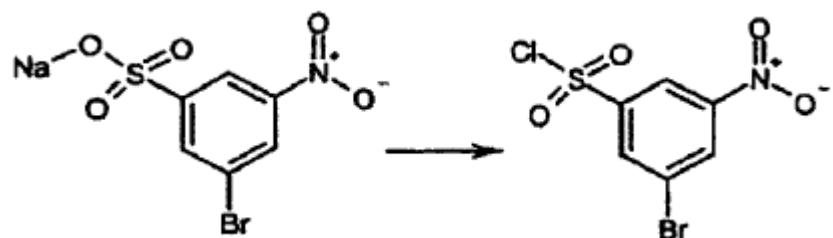
15

Peso molecular: 427.910

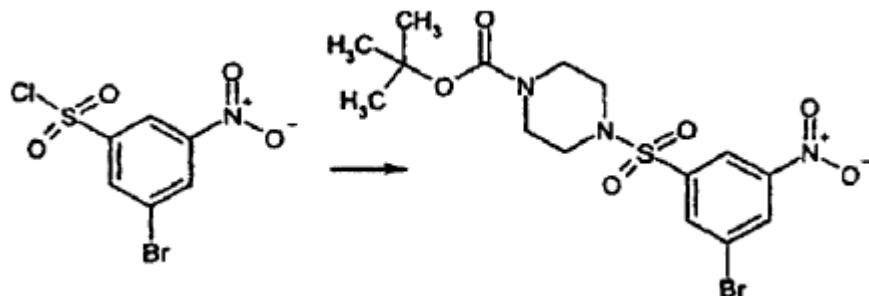
Grado de actividad Ca^{2+} : A**Ejemplo 24-1**

5

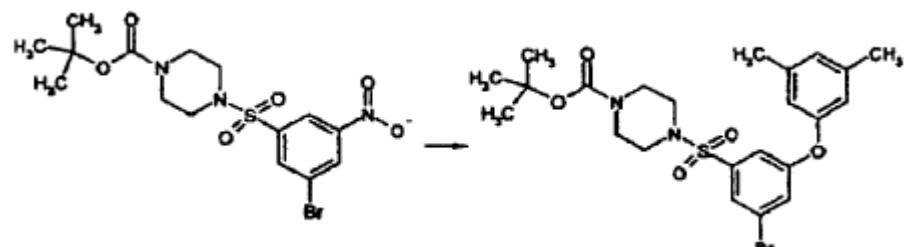
(1) A una mezcla agitada vigorosamente de m-nitrobencenosulfonil cloruro (3.00 g, 13.5 mmol), ácido trifluoroacético (6.5 ml, 84.4 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2.6 ml, 47.8 mmol) se le adicionó *N*-bromosuccinimida (3.61 g, 20.3 mmol) en porciones sobre un periodo de una hora. Esta mezcla se agitó a 10 45°C por 88 horas. La mezcla se vertió en 25 ml de agua helada, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 para eliminar muy poca cantidad del 3-bromo-5-nitrobencenosulfonil cloruro. La capa acuosa se concentró para dar una mezcla de ácido 3-bromo-5-nitrobenceno sulfónico, ácido 3-nitrobenceno sulfónico y ácido sulfúrico. A la mezcla se le adicionó 15 NaOH 8N y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el sodio 3-bromo-5-nitrobencenosulfonato (256 mg, 6.2%).



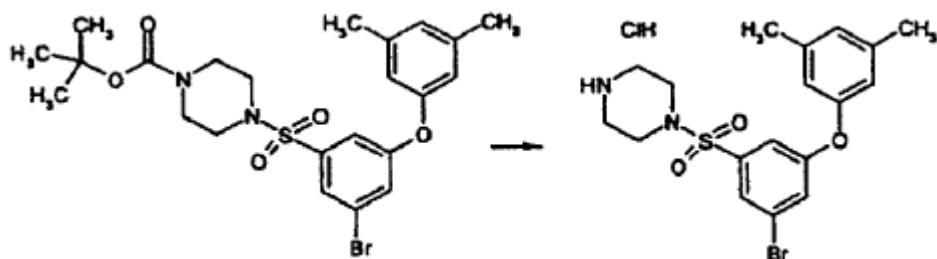
133
20 (2) Una suspensión de sodio 3-bromo-5-nitrobencenosulfonato (140 mg, 0.46 mmol) en oxicloruro de fósforo (1.0 ml, 10.7 mmol) se sometió a reflujo por 1 hora. Se adicionó Pentacloruro de Fósforo (192 mg, 0.92 mmol) y la mezcla se agitó a 150°C por 1 hora adicional. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó. El residuo resultante se neutralizó con NaOH 4N y el producto se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro. El solvente se evaporó *in vacuo* para dar el 3-bromo-5-nitrobencenosulfonil cloruro (103 mg, 74%).



- (3) A una mezcla de 3-bromo-5-nitrobencenosulfonil cloruro (100 mg, 0.33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.069 ml, 0.40 mmol) en THF (3 ml) se le adicionó gota a gota la solución de ter-butil-1-piperazinacarboxilato (68 mg, 0.37 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se extrajo por evaporación. El residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 0.5 N, salmuera, NaHCO₃ acuoso, y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se extrajo por evaporación y el residuo se purificó por TLC preparativa en silice gel (Hexano/EtOAc=2/1) para dar el ter-butil-4-[(3-bromo-5-nitrofenil)-sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (116 mg, 77%); MS (FAB): Calculado para C₁₅H₂₀BrN₃O₆S [M+H]⁺ 450 y 452, Encontrado: 350 y 352 (-Boc).



- (4) A una suspensión de hidruro de sodio (6.7 mg, 0.17 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó 3,5-dimetilfenol (20 mg, 0.17 mmol) a 0°C. Esta mezcla se agitó por 10 min. Se adicionó ter-butil-4-[(3-bromo-5-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (50 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por TLC preparativa en silice gel (Hexano/EtOAc=2/1). El sólido resultante se suspendió en éter/hexano/CHCl₃ y se recolectó por filtración para dar el ter-butil-4-[(3-bromo-5-(3,5-dimetilfenoxi)fenil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (19.5 mg, 33%): mp 155°C; HPLCMS (ESI): Calculado para C₂₃H₂₉BrN₂O₅S [M+H]⁺ 525 y 527, Encontrado: 425 y 427 (-Boc).



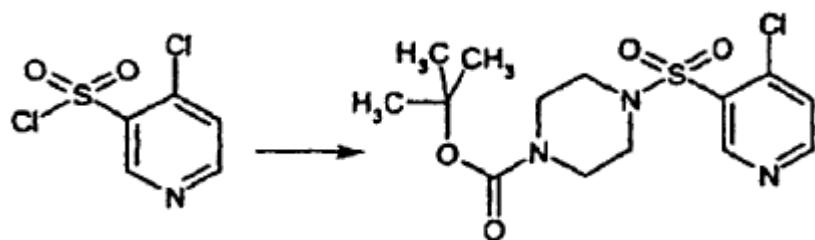
- (5) Una solución de ter-butil-4-{{[3-bromo-5-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]-sulfonil}-1-piperazinacarboxilato (17 mg, 0.032 mmol) en solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo por evaporación para dar el 1-{{[3-bromo-5-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]sulfonil}piperazina clorhidrato (14.9 mg, 99%): mp >84°C (descompuesto); ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 2.30 (6H, s), 3.20 (8H, br), 6.79 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.66 (1H, s), 8.99 (1H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ [M+H]⁺ 425 y 10 427, Encontrado: 425 y 427.

Peso molecular: 461.808

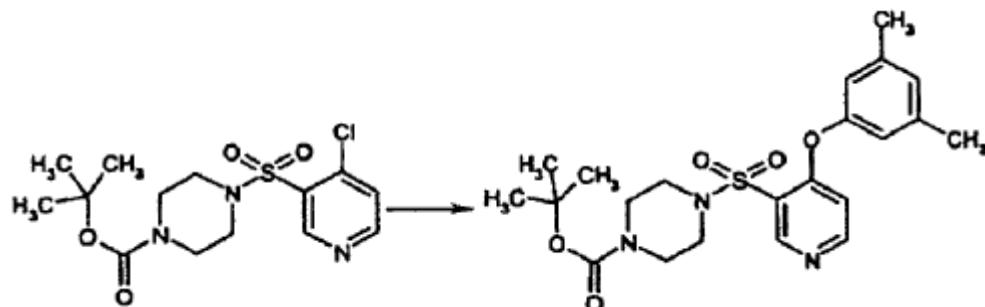
Grado de actividad Ca^{2+} : A

Ejemplo 25-1

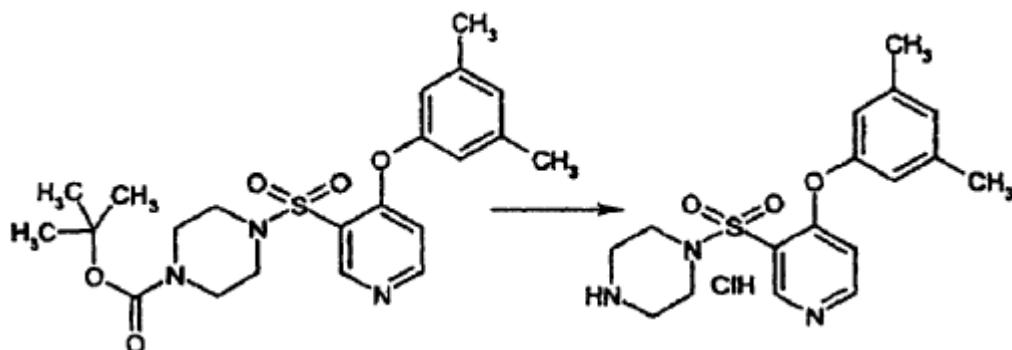
- 15 (1) A una mezcla del ácido 4-hidroxipiridina-3-sulfónico (1.00 g, 5.71 mmol) y el pentacloruro de fósforo (2.38 g, 11.4 mmol) se le adicionó oxicloruro de fósforo (1.06 ml, 11.4 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se sometió a refljo por 5 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó NaHCO_3 frío acuoso a la mezcla cuidadosamente. La mezcla se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro. El solvente se evaporó *in vacuo* para dar el 4-cloro-3-piridinesulfonil cloruro como aceite incoloro (0.97 g, 80.1%).



- (2) Una mezcla de 4-cloro-3-piridinesulfonil cloruro (0.97 g, 4.57 mmol), *tert*-butil 1-piperazinacarboxilato (0.94 g, 5.03 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0.88 ml, 5.03 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó con agua helada, luego se secó *in vacuo* para dar el *tert*-butil 4-[(4-cloro-3-piridinil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato como un sólido amarillo pálido (1.51 g, 91.3%).



- (3) A una solución del 3,5-dimetilfenol (37.1 mg, 0.30 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le adicionó poco a poco hidruro de sodio (60% suspensión de aceite, 13.3 mg, 0.33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. A la mezcla se le adicionó una solución de *tert*-butil-4-[(4-cloro-3-piridinil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato (100 mg, 0.28 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) lentamente. La mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Despues la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó con agua helada, se secó *in vacuo* para dar el *tert*-butil-4-[(4-(3,5-dimetilfenoxyl)-3-piridinil)sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato (110 mg, 88.9%) como un sólido blanco.



(4) A una solución del *ter*-butil-4-[(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-piridinil)sulfonil]-1-piperazinacarboxilato (23.4 mg, 0.0523 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (0.25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con dietiléter, se secó *in vacuo* para dar el 1-[(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-piridinil)sulfonil]piperazina clorhidrato (17 mg, 76%) como un sólido blanco: mp 220°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.33 (6H, s), 3.19 (4H, m), 3.52 (4H, m), 6.84 (1H, d, J = 6 Hz), 7.00 (2H, s), 7.03 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6 Hz), 8.88 (1H, s), 9.35 (2H, br); HPLC-MS (ESI): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M+H]⁺ 348, Encontrado: 348.

Peso molecular: 420.361

Grado de actividad RBA: B

Grado de actividad Ca^{2+} : A

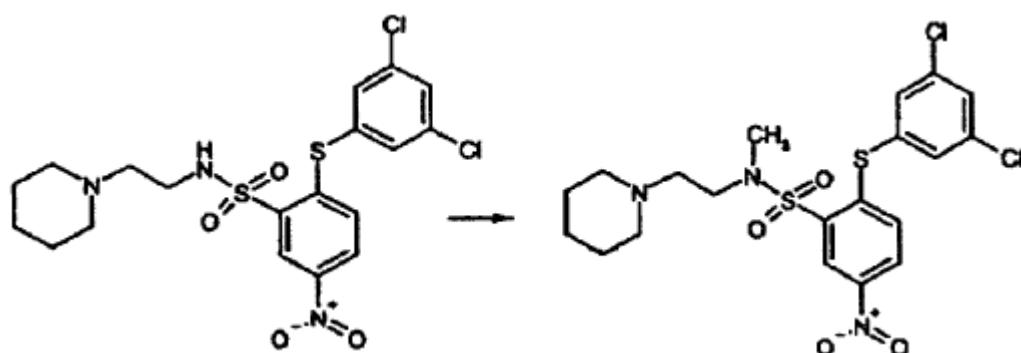
15 De manera similar como se describe en el Ejemplo 25-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 25-2 como se muestra en la Tabla 25.

TABLA 25

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca^{2+}
25-2		461.19704	388	213-215	A	A

20

Ejemplo 26-1



(1) A una suspensión de hidruro de sodio (4.5 mg, 0.11 mmol) en THF (2 ml) se le adicionó 2-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]-5-nitro-N-[2-(1-piperidinil)etil]bencenosulfonamida (50 mg, 0.10 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 10 min. Se adicionó metil yoduro (0.01 ml, 0.15 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por 30 min luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por TLC preparativa en silice gel (CHCl₃/MeOH=9/1) para dar el 2-[(3,5-diclorofenil)sulfanil]-N-metilo-5-nitro-N-[2-(1-piperidinil)-etil]bencenosulfonamida (18 mg, 35.0%): mp 113-114°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (2H, m), 1.52 (4H, m), 2.41 (4H, m), 2.57 (2H, t, *J*=7.0 Hz), 3.03 (3H, s), 3.47 (2H, t, *J*=7.0 Hz), 7.07 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H, t, *J*=1.9 Hz), 8.14 (1H, dd, *J*=2.3, 8.7 Hz), 8.79 (1H, d, *J*=2.3 Hz); HPLC-MS (ESI): Calculado para C₂₀H₂₃Cl₂N₃O₄S₂ [M+H]⁺ 504 y 506, Encontrado: 504 y 506.

Peso molecular: 504.458

Grado de actividad RBA: A

Grado de actividad Ca²⁺: A

20 De manera similar como se describe en el Ejemplo 26-1 arriba, se sintetizaron los compuestos en el Ejemplo 26-2 y 26-3 como se muestra en la Tabla 26.

TABLA 26

Ejem. No	Estructura mol	Peso Molecular	M+1	mp	RBA	Ca2+
26-2		490.40935	490	108-110		A
26-3		506.47395	506	144-145		A

Ejemplos funcionales relacionados con las composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas como las que siguen:

Tableta**5 Composición**

100 mg del compuesto del Ejemplo 1-1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Germany) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de la tableta 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

10 Preparación

La mezcla del componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución del 5% (m/m) del PVP en agua. Después del secado, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio por 5 min. Esta mezcla se moldea utilizando una prensa de tableta convencional (formato de la tableta, ver arriba). La fuerza de moldeo aplicada es típicamente 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral**Composición**

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1-1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua.

20 Una sola dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención se proporciona con 10 ml de la suspensión oral.

Preparación

El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se adiciona a la suspensión. El agua se adiciona con agitación. Se agita continuamente por 25 aproximadamente 6 h. hasta que el hinchamiento del Rhodigel se complete.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una sal de estos seleccionada del grupo que consiste en:
- 5 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-difluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina.
 1-(2-(3,5-dimetoxifenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-di-terc-butilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 10 1-(2-(3-isopropil-5-metilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-isopropil-fenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 3-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)benzonitrilo,
 1-(2-(naftalen-1-iloxy)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(o-toliloxi)fenilsulfonil)piperazina,
- 15 4-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)anilina,
 1-(2-(2-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(p-toliloxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(m-toliloxi)fenilsulfonil)piperazina,
- 20 1-(5-nitro-2-fenoxifenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-metoxifenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-terc-butilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 25 4-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)benzonitrilo,
 1-(5-nitro-2-(m-toliloxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(piperazin-1-ilsulfonil)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2-metoxifenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 30 1-(2-(2-clorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 2-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)benzonitrilo,
 1-(2-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)fenil)etanona,
 1-(3-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)fenil)etanona,
 N,N-dimetil-3-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)anilina,
- 35 1-(5-nitro-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenilsulfonil)piperazina,

- 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(metilsulfonil)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-terc-butilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(3-nitrofenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 5 1-(2-(3-bromofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2-butilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 (4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)(piperazin-1-il)metanona,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazina,
 10 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metil-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-4-metil-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metoxi-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 6-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina,
 15 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metoxifenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-4-metoxi-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-fluorofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metilfenilsulfonil)piperazina,
 5-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)nicotinato de metilo,
 20 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina,
 1-(2-(5-cloropiridin-3-iloxy)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-cloro-2-(3,5-diclorofenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-bromo-2-(3,5-diclorofenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-6-fluorofenilsulfonil)piperazina,
 25 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-6-fluorofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-cloro-3-metilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(2,3,6-trimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2,3-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,4-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 30 1-(2-(2,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 3-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)anilina,
 1-(2-(bifenil-3-iloxy)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 35 1-(5-nitro-2-(3,4,5-trimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,

- 1-(2-(6-metilpiridin-3-iloxy)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 3-metil-5-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)fenol,
 1-(5-nitro-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxy)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 5 1-(5-nitro-2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(5-metil-2-nitrofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitro-N-(piperidin-4-il)bencenosulfonamida,
 1-(2-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2-cloro-5-metilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 10 1-(2-(4-cloro-2-isopropil-5-metilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2,3-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(2,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 15 1-(5-nitro-2-(2,3,5-triclorofenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 2-(4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)etanol,
 2-(2-(4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)etanol,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-3,5-dimetilpiperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazina,
 20 N-(2-aminoetil)-2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrobencenosulfonamida,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitro-N-(piperidin-4-ilmetil)bencenosulfonamida,
 (1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperidin-4-il)metanamina,
 ácido 3-(1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperidin-4-il)propanoico,
 (R)-1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-amina,
 25 (S)-1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-amina,
 1-(2-(3,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazina,
 1'-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-1,4'-bipiperidina,
 2-(3,5-diclorofeniltio)-N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-5-nitrobencenosulfonamida,
 30 N-(2-aminoetil)-2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrobencenosulfonamida,
 3-(4-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)propanoato de etilo,
 (1-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperidin-4-il)metanamina,
 2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitro-N-(piperidin-4-ilmetil)bencenosulfonamida,
 1-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(3-metoxipropil)piperazina,
 35 ácido 3-(4-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)propanoico,

- (R)-1-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-amina,
 (S)-1-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-amina,
 2-(3,5-diclorofeniltio)-N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)-5-nitrobencenosulfonamida,
 1-(5-nitro-2-(feniltio)fenilsulfonil)piperazina,
- 5 1-(2-(2,4,6-trimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(5-nitro-2-(3-metilfeniltio)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-clorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-fluorofeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 10 1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)feniltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(naftalen-2-iltio)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 2-(3,5-diclorofeniltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida,
 2-(3,5-diclorofeniltio)-5-nitro-N-(2-(piperidin-1-il)etil)bencenosulfonamida,
 N-(3,5-dimetilfenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
- 15 N-(3,5-diclorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)-N-2-metilfenilanilina,
 4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)-N-3-metilfenilanilina,
 4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)-N-4-metilfenilanilina,
 N-(2-clorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
- 20 N-(3-clorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 N-(4-clorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 N-(2-fluorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 N-(3-fluorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 N-(4-fluorofenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
- 25 N-(2-metoxifenil)-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitro-N-(2-(piperidin-1-il)etil)bencenosulfonamida,
 2-(3,5-dimetilfenoxi)-N-(2-morfolinoetil)-5-nitrobencenosulfonamida,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-metilpiperazina,
 1-ciclohexil-4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 30 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-fenilpiperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(4-metilfenil)piperazina,
 1-benzil-4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina-1-carbaldehido,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina,
- 35 2-(3,5-dimetilfenoxi)-N-etil-N-(1-etylpirrolidin-3-il)-5-nitrobencenosulfonamida,

- (R)-1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina,
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(3,5-dimetilfenoxi)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida,
 1-sec-butil-4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(pentan-2-il)piperazina,
- 5 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(pentan-3-il)piperazina,
 1-ciclopentil-4-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-5-nitrobencenosulfonamida,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina,
- 10 N-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrobencenosulfonamida,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfeniltio)-5-nitrofenilsulfonil)-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazina,
 1'-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-1,4'-bipiperidina,
- 15 2-(4-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-N,N-dietiletanamina,
 2-(4-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)-N,N-dimetiletanamina,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina,
- 20 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-5-nitrobencenosulfonamida,
 1-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)-4-(3-metoxipropil)piperazina,
 3-(4-(2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazin-1-il)propanoato de etilo,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-(4-(dimetilamino)butil)-5-nitrobencenosulfonamida,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)-5-nitrobencenosulfonamida,
- 25 2-(3,5-diclorofenoxi)-5-nitro-N-(2-(piperidin-1-il)etil)bencenosulfonamida,
 1-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-yodofenilsulfonil)-4-etylpirazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-yodofenilsulfonil)piperazina,
- 30 4-(3,5-dimetilfenoxi)-2-metil-5-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 1-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-metilfenilsulfonil)piperazina,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenol,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxifenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-fluorofenilsulfonil)piperazina,
- 35 N-[4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-piperazinilsulfonil)fenil]-2-fenilacetamida

- N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)acetamida,
 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)pivalamido,
 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)-3-metilbutanamida,
 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)benzamida,
 5 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)-4-metilbenzamida,
 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)-1-naftamida,
 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)-3-fenilpropanamida,
 N-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno-2-carboxamida,
 1-(5-bromo-2-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 10 4-(3,5-diclorofenoxy)-N,N-dimetil-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-N,N-dimetil-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
 5-(3,5-dimetilfenoxi)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-1H-indol,
 2-cloro-4-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 2-cloro-4-(3,5-diclorofenoxy)-5-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 15 (S)-3-(3-aminopirrolidin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxy)benzonitrilo,
 3-(6-benzoiloctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-
 diclorofenoxy)benzonitrilo,
 (S)-4-(3,5-diclorofenoxy)-3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 3-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxy)benzonitrilo,
 20 3-((4aS,7aS)-octahidro-6H-pyrrolo[3,4-b]piridin-6-ilsulfonil) 4-(3,5-
 diclorofenoxy)benzonitrilo,
 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 N-(2-aminoetil)-5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)bencenosulfonamida,
 5-ciano-2-(3,5-diclorofenoxy)-N-metil-N-(piridin-3-il)bencenosulfonamida,
 25 ácido 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzoico,
 ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)-4-(3,5-diclorofenoxy)benzoico,
 ácido 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzoico,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzoato de metilo,
 30 2-cloro-4-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
 4-(3,5-diclorofenoxy)-3-fluoro-5-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
 (4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)metanol,
 4-(3,5-diclorofeniltio)-3-(4-(3-(metiltio)propil)piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 4-(3,5-diclorofenilsulfonil)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 35 4-(3,5-diclorofenilamino)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,

- 4-((3,5-diclorofenil)(metil)amino)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzonitrilo,
 N-(3,5-dimetilfenil)-N-metil-4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina,
 N-(2-cianoetil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
 N-(3-amino-3-oxopropil)-4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida,
- 5 3-(5-(4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrilo,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-4-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(3-bromo-5-(3,5-dimetilfenoxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-[[4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-piridinil]sulfonil)piperazina,
- 10 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida,
 2-(3,5-diclorofeniltio)-N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida,
 2-(3,5-diclorofenoxi)-N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida,
- 15 y
 2-(3,5-diclorofeniltio)-N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-5-nitrobencenosulfonamida.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la sal es una sal de adición de ácido del ácido clorhídrico.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la sal es una sal de adición de ácido de un ácido orgánico
4. El compuesto de la reivindicación 3, el cual es la sal de ácido trifluoroacético de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 1-(2-(3,5-dimetilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 25 1-(5-nitro-2-fenoxifenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-metoxifenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-terc-butilfenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
- 30 4-(4-nitro-2-(piperazin-1-ilsulfonil)fenoxi)benzonitrilo,
 1-(5-nitro-2-(m-toliloxi)fenilsulfonil)piperazina,
 1-(2-(3-fluorofenoxi)-5-nitrofenilsulfonil)piperazina,
 4-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(piperazin-1-ilsulfonil)anilina, y
 5-(3,5-dimetilfenoxi)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-1H-indol.

5. Un medicamento que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una de sus sales fisiológicamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. El medicamento de la reivindicación 5, en el que el compuesto, su forma 5 tautomérica o estereoisomérica, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable está en forma de dosis unitaria.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, su forma tautomérica o estereoisomérica, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado 10 con CCR.
8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno inflamatorio o inmunoregulador
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno alérgico.
10. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno es una patología autoinmune.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad de Grave, aterosclerosis, 20 infección por VIH, granuloma de pulmón, y enfermedad de Alzheimer.