

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 060**

51 Int. Cl.:

|                     |                              |           |
|---------------------|------------------------------|-----------|
| <b>C07D 401/04</b>  | (2006.01) <b>A61P 29/00</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 401/06</b>  | (2006.01) <b>A61P 17/00</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 403/04</b>  | (2006.01) <b>A61P 19/00</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4709</b> | (2006.01) <b>A61P 11/00</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4725</b> | (2006.01) <b>C07D 231/42</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/502</b>  | (2006.01) <b>C07D 405/14</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/517</b>  | (2006.01)                    |           |
| <b>A61P 35/00</b>   | (2006.01)                    |           |
| <b>A61P 1/00</b>    | (2006.01)                    |           |
| <b>A61P 37/00</b>   | (2006.01)                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013** **E 17184205 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020** **EP 3263564**

54 Título: **Aza-aril 1H-pirazol-1-il-bencenosulfonamidas como antagonistas de CCR(9)**

30 Prioridad:

**29.02.2012 US 201261604998 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.03.2021**

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)  
850 Maude Avenue Mountain View  
California 94043, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, XI;  
FAN, JUNFA;  
FAN, PINGCHEN;  
KRASINSKI, ANTONI;  
LI, LIANFA;  
LUI, REBECCA, M.;  
MCMAHON, JEFFREY, P.;  
POWERS, JAY, P.;  
ZENG, YIBIN y  
ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 816 060 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Aza-aril 1H-pirazol-1-il-bencenosulfonamidas como antagonistas de CCR(9)

## 5 Antecedentes

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de esos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para la inhibición de la unión o función de diversas quimioquinas a los receptores de quimioquinas. Como antagonistas o moduladores de los receptores de quimioquina, los compuestos y composiciones tienen utilidad en el tratamiento de diversas afecciones, trastornos y enfermedades del sistema inmunitario.

Las quimioquinas, también conocidas como citocinas quimiotácticas, son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que son liberadas por una amplia variedad de células y tienen una variedad de actividades biológicas. La quimioquinas atraen diversos tipos de células del sistema inmunológico, tales como macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, y hacen que migren desde la sangre a diversos tejidos linfoides y no linfoides. Sirven de intermediarias en la infiltración de células inflamatorias a los lugares de inflamación, y son responsables de inicio y la cronificación de muchas enfermedades inflamatorias (descrito en Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall y col., *Curr. Opin. Immunol.*, 6:865-873 (1994)).

Además de estimular la quimiotaxis, las quimioquinas pueden inducir otros cambios en las células sensibles, incluidos cambios en la forma celular, exocitosis de gránulos, regulación positiva de integrina, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos), estallido respiratorio asociado con la activación del leucocitos, proliferación celular, resistencia a la inducción de la apoptosis y la angiogénesis. Por lo tanto, la quimioquinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, causando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación hacia lugares de infección o inflamación. También son estimuladores de una multitud de procesos celulares que tienen funciones fisiológicas importantes, así como consecuencias patológicas.

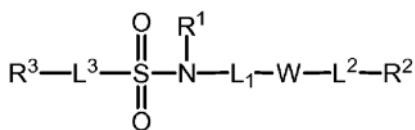
Las quimioquinas ejercen sus efectos activando receptores de quimioquina expresados por células que tienen capacidad de respuesta. Los receptores de quimioquinas son una clase de receptores acoplados a proteínas G, también conocidos como receptores transmembrana de siete dominios, que se encuentran en la superficie de una amplia variedad de tipos celulares, tales como leucocitos, células endoteliales, células de músculo liso y células tumorales.

Las quimioquinas y los receptores de quimioquina son expresados por células renales intrínsecas y células de infiltración durante la inflamación renal (Segeer y col., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11:152-76 (2000); Morii y col., *J. Diabetes Complications*, 17:11-5 (2003); Lloyd et al. *J. Exp. Med.*, 185:1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado y col. *Clin. Exp. Immunol.*, 106:518-22 (1996); Eddy & Giachelli, *Kidney Int.*, 47:1546-57 (1995); Diamond y col., *Am. J. Physiol.*, 266:F926-33 (1994)).

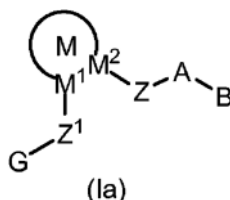
La infiltración de linfocitos T ("células T") en el intestino delgado y el colon se ha vinculado con la patogénesis de la enfermedad celiaca, alergias a alimentos, artritis reumatoide, inflamaciones intestinales (IBD) que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones relevantes de linfocitos T hacia el intestino puede dar lugar a un enfoque eficaz para tratar la IBD humana. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimioquinas 9 (CCR(9)) se expresa en linfocitos T del intestino en la sangre periférica, elevada en pacientes con inflamación del intestino delgado, tal como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celiaca. El único ligando de CCR(9) identificado hasta la fecha, el TECK (quimioquina expresada en el timo) se expresa tanto en el intestino delgado como en el grueso, y ahora se cree que el par receptor de ligandos desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la IBD. En particular, este par media en la migración de las células inflamatorias causantes de enfermedades al intestino. Véase por ejemplo, Zaballos y col., *J. Immunol.*, 162(10):5671-5675 (1999); Kunkel y col., *J. Exp. Med.*, 192(5):761-768 (2000); Papadakis y col., *J. Immunol.*, 165(9):5069-5076 (2000); Papadakis y col., *Gastroenterology*, 121(2):246-254 (2001); Campbell y col., *J. Exp. Med.*, 195(1):135-141 (2002); Wurbel y col., *Blood*, 98(9):2626-2632 (2001); y Uehara y col., *J. Immunol.*, 168(6):2811-2819 (2002); Rivera-Nieves y col., *Gastroenterology*, 2006 Nov;131(5):1518-29; y Kontoyiannis y col., *J. Exp. Med.*, vol. 196, número 12, 16 de diciembre de 2002. Además, se ha demostrado que los linfocitos que llevan CCR(9) median en la patología de la filariasis (enfermedad filarial linfática) y la inhibición de CCR(9) se ha relacionado con una reducción de la patología asociada con dichas condiciones. Ver, por ejemplo, Babu y col., *Journal of Infectious Diseases*, 191: 1018-26, 2005.

La identificación de compuestos que modulan la función de CCR(9) representa una atractiva nueva familia de agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria y otras afecciones y enfermedades asociadas con la activación de CCR(9), tales como la inflamación intestinal.

En US 2011/0130426 se describen compuestos de fórmula I y su uso en terapia médica tal como la modulación del receptor de glucocorticoides en animales de sangre caliente:



En WO 02/00651 se describen compuestos de fórmula (Ia) como inhibidores de enzimas serina proteasa de tipo tripsina, y métodos de uso de los mismos como agentes anticoagulantes para el tratamiento y la prevención de trastornos tromboembólicos:



En WO 2005/113513 se describen arilsulfonamidas que modulan diversos receptores de quimioquina que son útiles para tratar las enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

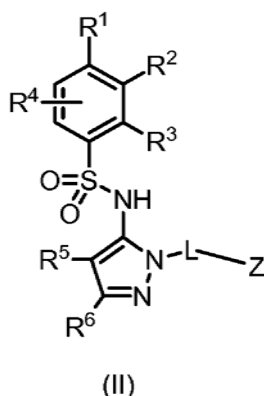
En US 2009/005410 se describen compuestos que actúan como potentes antagonistas del receptor de CCR9, que son útiles para tratar la inflamación, una enfermedad distintiva del CCR9. Los compuestos son generalmente derivados de arilsulfonamida y son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR9 y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas de CCR9.

### Breve resumen

La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones útiles para modular la actividad de las quimioquinas y la actividad del receptor de quimioquinas. Los compuestos y sales de estos y composiciones descritas en la presente descripción son útiles para tratar o prevenir afecciones o enfermedades mediadas por quimioquina, incluidos determinados trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención modulan uno o más de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR(9), CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, C5aR, chemR23, FPRL1, FPR1 y FPRL2. En particular, diversos compuestos de la presente invención modulan el CCR(9), como se muestra en los ejemplos.

En una realización, los presentes compuestos pueden representarse mediante la fórmula (II) o sales de esta:



donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilamino C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido y heterociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido o no sustituido;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no aromático o un anillo heterocíclico;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o halo;

R<sup>4</sup> es H o F;

R<sup>5</sup> es H, F, Cl, o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es H, halo, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido;

R<sup>a</sup> es H o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido;

donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden conformar, conjuntamente, un anillo carbocíclico;

5 L es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, o -CH(CH<sub>3</sub>)-; y



donde el grupo Z puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyente R<sup>8</sup> seleccionados independientemente;

10 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocíclico sustituido o no sustituido; y

15 R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones útiles para modular la actividad de las quimioquinas. En una realización, una composición según la presente invención comprende un compuesto según la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto o composición según la invención para usar en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR9. Dicho tratamiento comprende administrar a un individuo una cantidad segura y eficaz de un compuesto o composición según la invención. La administración puede ser oral, parenteral, rectal, trasdérmica, sublingual, nasal o tópica. En algunos aspectos, el compuesto puede administrarse en combinación con un agente antiinflamatorio o analgésico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto según la presente invención para usar como un medicamento.

30 Además de los compuestos proporcionados en la presente descripción, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como el uso de estos compuestos en métodos terapéuticos, principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización de quimioquina. La enfermedad o afección mediada por CCR(9) puede ser inflamación intestinal, una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, asma, enfermedades fibróticas, rechazo del injerto, alergias a alimentos mediadas por el sistema inmunitario, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma tímico, leucemia, tumor sólido, leucemia linfocítica aguda, melanoma, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, enfermedad hepática inflamatoria, o íleo posoperatorio.

## Descripción detallada

40 General

La presente invención se refiere a compuestos y sales de los mismos y composiciones útil en la modulación de la función receptora de quimioquina, especialmente la función de CCR(9). Se pretende que la modulación de la actividad del receptor de quimioquinas, como se utiliza en la presente memoria en sus formas diversas, englobe antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada a un determinado receptor de quimioquinas, preferiblemente el receptor de CCR(9). Por tanto, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan al menos una función o característica de CCR(9) en mamíferos, por ejemplo, una proteína CCR(9) humana. La capacidad de un compuesto para modular la función de CCR(9), puede demostrarse mediante un ensayo de unión (*por ejemplo*, la unión de ligandos o unión agonista), una quimiotaxis (ensayo de migración), un ensayo de señalización (*por ejemplo*, la activación de una proteína G de mamífero, inducción de aumento rápido y transitorio en la concentración de calcio citosólico libre), y/o ensayo de respuesta celular (*por ejemplo*, estimulación de quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por parte de los leucocitos).

55 Abreviaturas y definiciones

Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo que se indique lo contrario.

60 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarbonado que puede ser lineal, cíclico, o ramificado, o una combinación de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono

designado (es decir, C<sub>1-8</sub> significa de uno a ocho átomos de carbono). El término “cicloalquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene el número de carbonos designado y es un subconjunto del término “alquilo”. Otros subconjuntos del término “alquilo” incluyen grupos alquilo “lineales” y “ramificados” que se refieren a dos tipos diferentes de grupos alquilo acíclicos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano. En esta lista de ejemplos, los ejemplos del metilo, etilo, n-propilo y n-butilo son también ejemplos de grupos “alquilo lineal”. De forma similar, el isopropilo y el t-butilo también son ejemplos de grupos “alquilos ramificados”. El ciclopentilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano son ejemplos de grupos “cicloalquilo”. En algunas realizaciones, se puede usar ciclopropilo como un grupo puente entre otros dos raciales y se representa como  $-\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}-$ . Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se indique lo contrario. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo, tioalquilo y aminoalquilo. Ejemplos adicionales de sustituciones adecuadas de alquilo incluyen hidroxi-isopropilo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ , aminometilo, 2-nitroetilo, 4-cianobutilo, 2,3-dicloropentilo, y 3-hidroxi-5-carboxihexilo, 2-aminoetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxicarbonilmetilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo y pentafluoroetilo.

“Alcoxi” se refiere a  $-\text{O}-$ alquilo. Los ejemplos de un grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi. La parte alquílica del alcoxi puede ser alquilo de 1 a 16 carbonos y en algunas realizaciones de 1 a 8 carbonos.

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una combinación de los mismos. Son preferidos los grupos alquilenos con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se indique lo contrario.

“Alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una combinación de los mismos. Son preferidos los grupos alquinilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se indique lo contrario.

“Alquilamino” se refiere a  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$  o  $-\text{NH}(\text{alquilo})$ . Cuando el grupo alquilamino contiene dos grupos alquilo, los grupos alquilo pueden combinarse entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. Se entenderá que los grupos alquilo del grupo alquilamino pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de un grupo alquilamino incluyen metilamino, terc-butilamino, dimetilamino, di-isopropilamino y morfolino.

“Aminoalquilo”, como grupo alquilo sustituido, se refiere a un grupo monoaminoalquilo o poliaminoalquilo, de la forma más típica sustituido con 1-2 grupos amino. Los ejemplos incluyen aminometilo, 2-aminoetilo y 2-dietilaminoetilo.

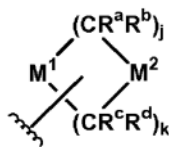
“Arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclicos), que pueden estar condensados o unidos covalentemente. Son preferidos los grupos arilo con 6-10 átomos de carbono, donde este número de átomos de carbono se pueden designar C<sub>6-10</sub>, por ejemplo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y bifenilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se indique lo contrario. Un arilo sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados para el arilo incluyen alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido y los sustituyentes arriba descritos para el alquilo sustituido.

“Halo” o “halógeno” por sí mismo o como parte de un sustituyente se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

“Haloalquilo”, como grupo alquilo sustituido, se refiere a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, de la forma más típica sustituido con 1-3 átomos de halógeno. Los ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo y trifluorometilo.

“Heterociclilo” se refiere a un anillo no aromático saturado o no saturado que contiene al menos un heteroátomo (de forma típica de 1 a 5 heteroátomos) seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo de heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. Preferiblemente, estos grupos contienen 0-5 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de azufre y 0-2 átomos de oxígeno con la salvedad de que está presente al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, estos grupos contienen 0-3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperacina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y quinuclidina. Los grupos heterocíclicos preferidos son monocíclicos, aunque pueden estar fusionados o unidos covalentemente a un sistema anular de arilo o heteroarilo.

En una realización preferida, los grupos heterocíclicos se pueden representar mediante la fórmula (AA) siguiente:



AA

donde la fórmula (AA) está conectada mediante una valencia libre en cualquiera de  $M^1$  o  $M^2$ ;  $M^1$  representa O,  $NR^e$ , o  $S(O)_1$ ;  $M^2$  representa  $CR^f R^g$ , O,  $S(O)_1$ , o  $NR^e$ ; donde podría ser necesario omitir un  $R^f$ ,  $R^g$ , o  $R^e$  para crear una valencia libre en  $M^1$  o  $M^2$  tal como, por ejemplo,  $CR^f$ ,  $CR^g$ , o N; 1 es 0, 1 o 2; j es 1, 2 o 3 y k es 1, 2 o 3, con la condición de que j + k sea 3, 4, o 5; y  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , y  $R^g$  son seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido,  $-COR^h$ ,  $-CO_2R^h$ ,  $-CONR^h R^i$ ,  $-NR^h COR^i$ ,  $-SO_2R^h$ ,  $-SO_2NR^h R^i$ ,  $-NR^h SO_2R^i$ ,  $NR^h R^i$ ,  $-OR^h$ ,  $-SiR^h R^i R^j$ ,  $-OSiR^h R^i R^j$ ,  $-Q^1 COR^h$ ,  $-Q^1 CO_2R^h$ ,  $-Q^1 CONR^h R^i$ ,  $-Q^1 NR^h COR^i$ ,  $-Q^1 SO_2R^h$ ,  $-Q^1 SO_2NR^h R^i$ ,  $-Q^1 NR^h SO_2R^i$ ,  $-Q^1 NR^h R^i$ ,  $-Q^1 OR^h$ , donde  $Q^1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo  $C_{1-4}$ , alquenilenilo  $C_{2-4}$  y alquinilenilo  $C_{2-4}$ , y  $R^h$ ,  $R^i$  y  $R^j$  son seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-8}$ , y donde las partes alifáticas de cada uno de los sustituyentes  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$  y  $R^j$  están sustituidas, opcionalmente, con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-OR^n$ ,  $-OC(O)NHR^n$ ,  $-OC(O)NR^n R^o$ ,  $-SH$ ,  $-SR^n$ ,  $-S(O)R^n$ ,  $-S(O)_2R^n$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^n$ ,  $-S(O)_2NR^n R^o$ ,  $-NHS(O)_2R^n$ ,  $-NR^n S(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^n$ ,  $-C(O)NR^n R^o$ ,  $-C(O)R^n$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^n C(O)R^o$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^n C(O)NH_2$ ,  $-NR^n C(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^n$ ,  $-NR^n C(O)NR^n R^p$ ,  $-NHC(O)NR^n R^o$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^n$ ,  $-NHCO_2R^n$ ,  $-NR^n CO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^n$ ,  $-NR^n R^o$ ,  $-NR^n S(O)NH_2$  y  $-NR^n S(O)_2NHR^o$ , donde  $R^n$ ,  $R^o$  y  $R^p$  son, independientemente, un alquilo  $C_{1-8}$  no sustituido. De forma adicional, se pueden combinar dos cualquiera de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  y  $R^g$  para formar un sistema anular con puente o espirocíclico.

En otra realización preferida, el número de grupos  $R^a + R^b + R^c + R^d$  diferentes del hidrógeno es 0, 1 o 2. En una realización más preferida,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , y  $R^g$  son seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido,  $-COR^h$ ,  $-CO_2R^h$ ,  $-CONR^h R^i$ ,  $-NR^h COR^h$ ,  $-SO_2R^h$ ,  $-SO_2NR^h R^i$ ,  $-NSO_2R^h R^i$ ,  $-NR^h R^i$ , y  $-OR^h$ , donde  $R^h$  y  $R^i$  son seleccionados, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-8}$  no sustituido y donde las partes alifáticas de cada uno de los sustituyentes  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  y  $R^g$  están opcionalmente sustituidos con de uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-OR^n$ ,  $-OC(O)NHR^n$ ,  $-OC(O)NR^n R^o$ ,  $-SH$ ,  $-SR^n$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^n$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^n$ ,  $-S(O)_2NR^n R^o$ ,  $-NHS(O)_2R^n$ ,  $-NR^n S(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^n$ ,  $-C(O)NR^n R^o$ ,  $-C(O)R^n$ ,  $-NHC(O)R^n$ ,  $-NR^n C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^n C(O)NH_2$ ,  $-NR^n C(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^n$ ,  $-NR^n C(O)NR^n R^p$ ,  $-NHC(O)NR^n R^o$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^n$ ,  $-NHCO_2R^n$ ,  $-NR^n CO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^n$ ,  $-NR^n R^o$ ,  $-NR^n S(O)NH_2$ , y  $-NR^n S(O)_2NHR^o$ , donde  $R^n$ ,  $R^o$  y  $R^p$  son, independientemente, un alquilo  $C_{1-8}$  no sustituido.

En una realización más preferida,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , y  $R^g$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ . En otra realización preferida, al menos tres de  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  y  $R^g$  son hidrógeno.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo, donde el grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Los ejemplos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, azaindolilo, azaindazolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo o tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que tienen al menos un átomo de nitrógeno del anillo arilo, tal como quinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolinilo. Los sistemas de heteroarilo de 6 miembros preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo. Los sistemas heteroarilo de 5 anillos preferidos incluyen isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo y tiazolilo.

El heterociclilo y el heteroarilo pueden estar unidos en cualquier carbono o heteroátomo disponible del anillo. Cada heterociclilo y heteroarilo puede tener uno o más anillos. Cuando están presentes múltiples anillos, estos pueden estar condensados o unidos covalentemente. Cada heterociclilo y heteroarilo debe contener al menos un heteroátomo (de forma típica de 1 a 5 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, estos grupos contienen 0-5 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de azufre y 0-2 átomos de oxígeno. Más preferiblemente, estos grupos contienen 0-3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se indique lo contrario. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede estar en un carbono o heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es oxo ( $=O$  o  $-O^-$ ), el grupo resultante puede tener un carbonilo ( $-C(O)-$ ) o un N-óxido ( $-N^+-O^-$ ).

Los sustituyentes adecuados para el alquilo sustituido, el alqueno sustituido, y alquino sustituido incluyen halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ , oxo ( $=\text{O}$  o  $-\text{O}-$ ),  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{OSiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'-\text{C}(\text{NHR}'')=\text{NR}'''$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{N}_3$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de posibles sustituyentes varía de cero a  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical.

Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido incluyen halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ , oxo ( $=\text{O}$  o  $-\text{O}-$ ),  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{OSiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'-\text{C}(\text{NHR}'')=\text{NR}'''$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{N}_3$ , alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido, arilo  $\text{C}_{6-10}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de posibles sustituyentes varía de cero a la cantidad total de valencias abiertas en el sistema anular aromático.

Según se usa más arriba,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  se refieren cada uno, independientemente, a una variedad de grupos incluido hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_{2-8}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, ariloxialquilo sustituido o no sustituido. Cuando  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros (por ejemplo,  $-\text{NR}'\text{R}''$  incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además,  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$ , o  $\text{R}'$  y  $\text{R}'''$  pueden formar, junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, un anillo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$ , donde  $\text{T}$  y  $\text{U}$  son, independientemente,  $-\text{NR}''''$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  o un enlace sencillo, y  $q$  es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por un sustituyente de fórmula  $-\text{A}'-(\text{CH}_2)_r-\text{B}'-$ , donde  $\text{A}'$  y  $\text{B}'$  son, independientemente,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}''''$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''''$  o un enlace simple, y  $r$  es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo formado de esta manera se puede reemplazar, opcionalmente, por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar reemplazados, opcionalmente, con un sustituyente de fórmula  $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$ , donde  $s$  y  $t$  son, independientemente, números enteros de 0 a 3, y  $\text{X}$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}''''$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''''$ .  $\text{R}''''$  se selecciona de hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$  no sustituido.

“Heteroátomo” se debe entender como inclusivo de oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Portador, diluyente o excipiente “farmacéuticamente aceptable” es un portador, diluyente o excipiente compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en los mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Estas sales pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de los sustituyentes presentes en cada caso en los compuestos descritos en la presente descripción. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y aminas cuaternarias, incluidas aminas sustituidas, aminas cíclicas, y aminas naturales, tales como arginina, betaína, cafeína, colina,  $\text{N,N}'$ -dibenciletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina,  $\text{N}$ -etilformolina,  $\text{N}$ -etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos acético, ascórbico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, y  $p$ -toluenosulfónico. En algunas realizaciones, los compuestos incluyen una sal de adición de sodio.

También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. *Pharmaceutical*

*Science*, 1977, 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor del modo convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales son por lo demás equivalentes a la forma precursora del compuesto para los propósitos de la presente invención.

“Sal del mismo” se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido es remplazado por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para las sales de compuestos intermedios que no están previstas para ser administradas a un paciente.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

“Tratar” o “tratamiento” como se utiliza en la presente memoria se refiere a tratar o al tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como una infección vírica, bacteriana o fúngica u otras enfermedades infecciosas, así como afecciones autoinmunes o inflamatorias) en un paciente, tal como un mamífero (especialmente un humano o un animal de compañía) que incluye mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar u ocasionar un retroceso en la enfermedad o afección médica en un paciente; suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas deben considerarse abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfos). En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y deben considerarse dentro del alcance de la presente invención.

Resultará evidente para el experto en la técnica que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas; estando todas esas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, algunos compuestos que tienen heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Las formas tautoméricas incluirían, por lo tanto, sustituciones de tipo oxo. Determinados compuestos de la presente invención tienen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros individuales) deben entenderse todos como englobados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, deben entenderse como abarcados dentro del alcance de la presente invención.

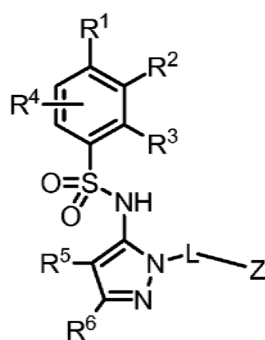
#### Compuestos

La presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad de CCR(9). Los receptores de quimioquina son proteínas de membrana integral que interactúan con un ligando extracelular, tales como una quimioquina y median una respuesta celular al ligando, por ejemplo, quimiotaxis, mayor concentración intracelular de iones calcio. Por lo tanto, la modulación de una función del receptor de quimioquinas, por ejemplo, la interferencia con un ligando del receptor de quimioquinas, modulará una respuesta mediada por el receptor de quimioquinas, y tratará o prevendrá una afección o una enfermedad mediada por receptor de quimioquinas. La modulación de una función del receptor de quimioquinas incluye tanto inducción como inhibición de la función. El tipo de modulación lograda dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención actúan como potentes antagonistas de CCR(9) y esta actividad antagonística se ha confirmado de forma adicional en ensayos de inflamación con animales, uno de los estados característicos de enfermedad del CCR(9). Por tanto, los compuestos proporcionados en la presente descripción son útiles en composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR(9), y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas de CCR(9) competitivos.

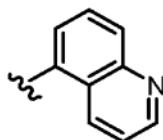
En las fórmulas expuestas a continuación, cuando una variable aparece más de una vez en la misma fórmula, puede ser igual o diferente.

Los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (II), o sales de esta:



(II)

donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilamino C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido y heterociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido o no sustituido; R<sup>2</sup> es H, F, Cl o alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no aromático o un anillo heterocíclico; R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o halo; R<sup>4</sup> es H o F; R<sup>5</sup> es H, F, Cl, o -CH<sub>3</sub>; R<sup>6</sup> es H, halo, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; R<sup>a</sup> es H o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden conformar, conjuntamente, un anillo carbocíclico; L es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, o -CH(CH<sub>3</sub>)--; Z es

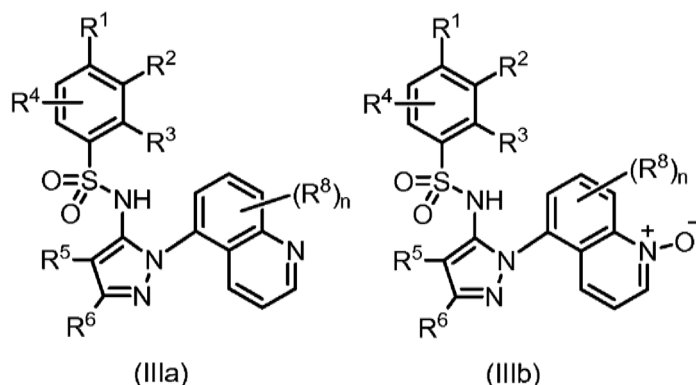


o N-óxido de dicho compuesto; donde el grupo Z puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R<sup>8</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (II), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente, R<sup>1</sup> es t-butilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, o aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>; más preferiblemente R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

En otra realización de fórmula (II), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente, R<sup>1</sup> es t-butilo; R<sup>2</sup> es F; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, o aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>; más preferiblemente R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>.

En una realización, los compuestos de la fórmula (II) de la presente invención están representados por la fórmula (IIIa) o (IIIb), o sales de las mismas:



(IIIa)

(IIIb)

donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilamino C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido y heterociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente alquilo C<sub>2-8</sub> alquilo sustituido o no sustituido; más preferiblemente t-butilo; R<sup>2</sup> es H, F, Cl o alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente H o F; más preferiblemente H; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no aromático o un anillo heterocíclico; R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o halo; preferiblemente H o halo; más preferiblemente H; R<sup>4</sup> es H o F; preferiblemente H; R<sup>5</sup> es H, F, Cl, o -CH<sub>3</sub>; preferiblemente H; R<sup>6</sup> es H, halo, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, o alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>; más preferiblemente -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>; R<sup>a</sup> es H o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; o donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico; cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; y n es 0, 1, 2, o 3.

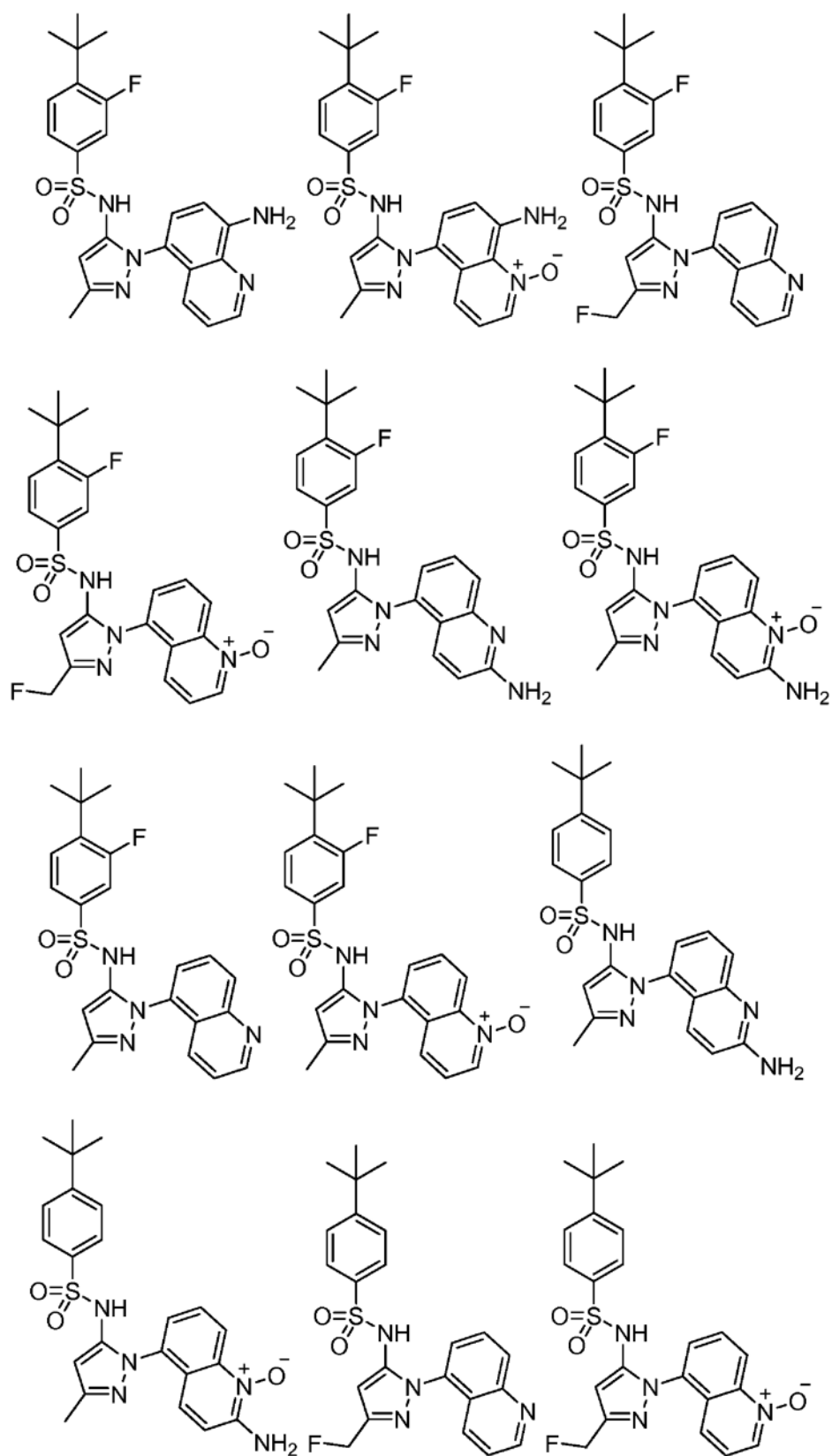
En una realización de fórmula (IIIa) o (IIIb), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente, R<sup>1</sup> es t-butilo; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, o aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>; más preferiblemente R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>; L es un enlace.

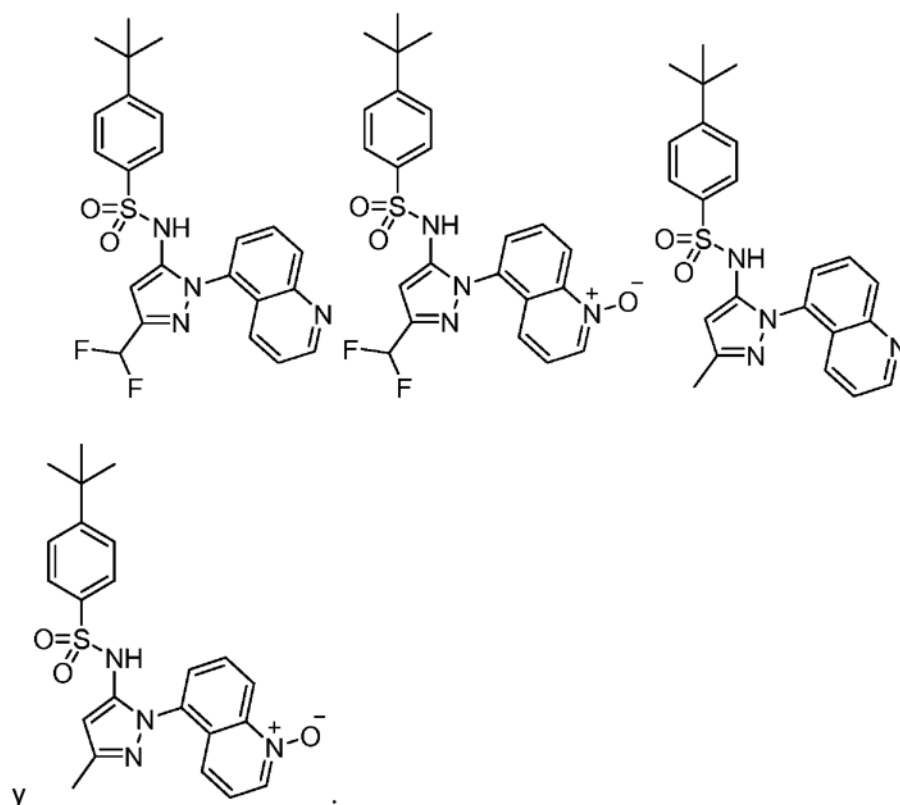
En una realización de fórmula (IIIa) o (IIIb), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente, R<sup>1</sup> es t-butilo; R<sup>2</sup> es F; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, o aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, o haloalquilo C<sub>1-8</sub>; más preferiblemente R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>; L es un enlace.

En una realización de fórmula (IIIa) o (IIIb), R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)CN, -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, y morfolino; preferiblemente R<sup>1</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es H, F, o Cl; preferiblemente, R<sup>2</sup> es H o F; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar, conjuntamente, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, o -OCH<sub>3</sub>; preferiblemente, R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es H o F; preferiblemente, R<sup>4</sup> es H; R<sup>5</sup> es H; R<sup>6</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, o -CONH<sub>2</sub>; preferiblemente R<sup>6</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>; y R<sup>8</sup> es seleccionado, independientemente, del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -CN; preferiblemente, R<sup>8</sup> es H o -NH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es H. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es F.

En una realización, los compuestos de la fórmula (IIIa) o (IIIb), o sales de las mismas, se seleccionan del grupo que consiste en:





#### Sustituyentes R<sup>1</sup> preferidos

- 5 En las fórmulas (II, IIIa y IIIb), R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>2-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilamino C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alquilamino C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, y heterociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido o no sustituido. Cuando R<sup>1</sup> es alquilo sustituido, el grupo alquilo está preferiblemente sustituido con halo o hidroxilo. Cuando R<sup>1</sup> es alcoxi sustituido, el grupo alcoxi está preferiblemente sustituido con halo. Preferiblemente R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-8</sub> no sustituido, incluido cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, haloalquilo C<sub>2-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>,  
 10 alcoxi C<sub>1-8</sub> no sustituido, haloalcoxi C<sub>1-8</sub> y alquilamino C<sub>1-8</sub>; más preferiblemente alquilo C<sub>2-8</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>2-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub> no sustituido y alquilamino C<sub>1-8</sub>; aún más preferiblemente alquilo C<sub>2-8</sub> no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> no sustituido y morfolino; aún más preferiblemente C<sub>2-8</sub> no sustituido; y, con máxima preferencia, t-butilo.

#### Sustituyentes R<sup>6</sup> preferidos

- 15 En las fórmulas (II, IIIa y IIIb), R<sup>6</sup> es H, halo, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, aminoalquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido. Cuando R<sup>6</sup> es alquilo sustituido, el grupo alquilo está preferiblemente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi o ciano. Preferiblemente R<sup>6</sup> es -CN, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, y alcoxi C<sub>1-8</sub> no sustituido; más preferiblemente alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, o haloalquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, aún más preferiblemente alquilo C<sub>1-8</sub>; con máxima preferencia metilo.  
 20

#### Composiciones que modulan la actividad de las quimioquinas

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que modulan la actividad de las quimioquinas, específicamente la actividad del CCR(9). Generalmente, las composiciones para modular la actividad del receptor de quimioquinas en humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tenga cualquiera de las fórmulas II-III.

- 30 Como se utiliza en la presente memoria, el término “composición” abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. “Farmacéuticamente aceptable” quiere decir que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

- 35 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en

asociación con el portador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos y, a continuación, si es necesario, dar forma al producto formando la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo en cuestión se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o condición de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso bucal, por ejemplo, como comprimidos, pastillas para disolver en la boca, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones y autoemulsificaciones, como se describe en la patente US-6.451.339, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones agradables al paladar y farmacéuticamente aceptables. Las pastillas contienen el ingrediente activo en una mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de pastillas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las pastillas pueden no estar recubiertas o recubiertas de manera entérica o de cualquier otra manera mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las patentes US- 4.256.108; US-4.166.452; y US-4.265.874 para formar pastillas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. De forma adicional, las emulsiones se pueden preparar con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizados con tensioactivos tales como mono-diglicéridos y ésteres de PEG.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con alcoholes grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener, también, uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los descritos anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión son ilustrados por los ya mencionados anteriormente en la presente descripción. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener, además, un demulcente, un conservante y agentes

saborizantes y colorantes. Las soluciones bucales se pueden preparar en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados anteriormente en la presente descripción. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear figuran el agua, la solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil o "fijo" suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de materiales inyectables.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto liberando el fármaco. Estos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles. De forma adicional, los compuestos se pueden administrar mediante administración ocular por medio de soluciones o ungüentos. De forma adicional, la administración trasdérmica de los compuestos de la invención se puede lograr mediante parches iontoforéticos.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la presente invención. Como se utiliza en la presente memoria, la aplicación tópica también incluirá el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también comprender otros compuestos terapéuticamente activos como se ha señalado en la presente descripción, tales como los aplicados en el tratamiento de los estados patológicos arriba mencionados.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que consiste en un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

#### Métodos de tratamiento

Dependiendo de la enfermedad a tratar y del estado del individuo, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por vía de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o rutas tópicas de administración y se pueden formular, solas o de forma conjunta, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables y no tóxicos adecuados para cada ruta de administración. La presente invención contempla también la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención en una formulación de depósito.

En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren modulación de receptores de quimioquina, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 o de 5,0 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de pastillas que contienen de 1,0 a 1.000 miligramos del ingrediente activo, especialmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1.000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente dado pueden variar y dependerán de diversos factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, características hereditarias, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección específica, y el hospedador bajo terapia.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se administran como parte de una terapia combinada. Por ejemplo, una cantidad de un agente quimioterapéutico o radiación se administra al sujeto antes de, después o en combinación con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, la cantidad es subterapéutica cuando se administra solo el agente quimioterapéutico o la radiación. Los expertos en la técnica apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones de tratamientos (es decir, dos o más

medicamentos se pueden administrar como una mezcla o, al menos, en forma simultánea o al menos introducir en un individuo en momentos diferentes, pero de modo que ambos estén en el torrente sanguíneo de un individuo al mismo tiempo). De forma adicional, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes o después de un segundo régimen terapéutico, por ejemplo, antes o después de una dosis de quimioterapia o irradiación.

En otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención es para usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas y se administra solo o en combinación con un segundo agente terapéutico, donde dicho segundo agente terapéutico es una antihistamina o un antiinflamatorio. Cuando se usa en combinación, el facultativo puede administrar una combinación del compuesto o composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Además, el compuesto o composición y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma secuencial, en cualquier orden.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tales como afecciones y enfermedades inflamatorias, incluida inflamación intestinal (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y las patologías descritas anteriormente. La selección de los agentes adecuados para usar en terapias de combinación la puede realizar el experto en la técnica. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de manera sinérgica para efectuar el tratamiento o la prevención de los diversos trastornos. Utilizando este enfoque, se puede lograr eficacia terapéutica con dosis menores de cada agente, reduciendo de este modo la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios negativos.

Para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de inflamación, los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, aminosalicilatos, corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, secuestrantes de TNF biológicos, agentes biológicos dirigidos a  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, inhibidores de ACE2, inhibidores de proteína quinasa C, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac y tenidap.

De manera similar, los compuestos de la presente invención pueden administrarse con un analgésico; un potenciador, tal como cafeína, un antagonista H<sub>2</sub>, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante, tal como pseudoefedrina; un antitusígeno, tal como codeína; un diurético; un antihistamínico sedante o no sedante; un antagonista del antígeno muy tardío (VLA-4); un inmunosupresor, tal como ciclosporina, tacrolimo, rapamicina, agonistas del receptor de EDG u otros inmunosupresores de tipo FK-506; un esteroide; un agente antiasmático no esteroideo, tal como un agonista de  $\beta$ 2, antagonista de leucotrieno, o inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno; un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); un agente para reducir el colesterol, tal como un secuestrante, inhibidor de HMG-CoA reductasa, o inhibidor de la absorción de colesterol; y un agente antidiabético, tal como insulina, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa o glitazonas.

La relación de peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la presente invención al AINE variará generalmente de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades mediadas por CCR(9)

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona cualquier compuesto de las fórmulas anteriores para usar en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad mediada por CCR(9) administrando a un individuo que tiene dicha afección o enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos para usar en el presente tratamiento incluyen los compuestos según las fórmulas anteriores, los proporcionados anteriormente como realizaciones, los específicamente ilustrados en los ejemplos siguientes, y los suministrados con estructuras específicas en la presente descripción. La definición de "individuo" en la presente memoria comprende animales, tales como mamíferos, incluidos primates (p. ej., humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el individuo es un ser humano.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "afección o enfermedad mediada por CCR(9)" y las expresiones y términos relacionados se refieren a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional de CCR(9) inapropiada, es decir, inferior o superior a la normal. La actividad funcional de CCR(9) inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de CCR(9) en células que normalmente no expresan CCR(9), mayor expresión de CCR(9) (dando lugar a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o menor expresión de CCR(9). La actividad funcional de CCR(9) inapropiada también podría producirse a causa de la secreción de TECK

por células que normalmente no secretan TECK, una expresión de TECK aumentada (dando lugar a, *por ejemplo*, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o una expresión de TECK disminuida. Una afección o enfermedad mediada por CCR(9) puede estar mediada total o parcialmente por una actividad funcional de CCR(9) inapropiada. Sin embargo, una afección o enfermedad mediada por CCR(9) es una en la que la modulación de CCR(9) produce algún efecto en la afección o enfermedad subyacente (*por ejemplo*, un agonista de CCR(9) da lugar a alguna mejora en el bienestar de los pacientes en al menos algunos pacientes).

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto en cuestión que causará la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema o animal, tal como un ser humano, deseada por el investigador, veterinario, médico u otro proveedor de tratamiento.

Las enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios, infección y cáncer se pueden tratar o evitar con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones, incluidas enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies pueden tratarse con inhibidores de la función de CCR(9). Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas, tales como la anafilaxia sistémica o las respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármaco, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) inflamaciones del intestino, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la colitis microscópica, la ileítis y la enteritis, y el íleo posoperatorio, (3) la vaginitis, (4) la psoriasis y dermatosis inflamatorias, tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma alérgico, rinitis alérgica, y enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, y glomerulonefritis, (10) rechazo de injertos (incluido rechazo de aloinjertos), (11) enfermedad de injerto contra huésped (tanto aguda como crónica), (12) otras enfermedades en las que se desea inhibir respuestas inflamatorias no deseables, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (*por ejemplo*, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, septicemia, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, (13) alergias alimentarias de mediación inmunitaria, tales como la enfermedad celiaca (celiasis) (14), la fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, (15) el síndrome del intestino irritable, (16) colangitis esclerosante primaria, (17) cáncer (incluido tanto primario como metastásico), (18) síndromes asociados a bacterias, tales como síndrome urémico hemolítico, (19) melanoma, (20) colangitis esclerosante primaria, (21) íleo posoperatorio, (22) hepatitis y (23) enfermedades hepáticas inflamatorias.

En otro grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones pueden tratarse con moduladores y agonistas de la función de CCR(9). Ejemplos de enfermedades a tratar mediante modulación de la función de CCR(9) incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que intervienen la angiogénesis o la neurovascularización (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones víricas, *por ejemplo*, infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresivas, tales como afecciones relacionadas con trasplante de órganos y afecciones relacionadas con trasplante de piel. El significado del término “afecciones relacionadas con trasplante de órganos” incluye afecciones relacionadas con trasplante de médula ósea y afecciones relacionadas con trasplante de órganos sólidos (*por ejemplo*, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinaciones de estos).

Preferiblemente, las enfermedades o afecciones tratadas se seleccionan de la inflamación intestinal, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, enfermedad autoinmune, tales como artritis reumatoide y alergias alimentarias de mediación inmunitaria, tales como la enfermedad celiaca.

En otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención solo o junto con un segundo agente terapéutico, tal como un agente corticosteroide, lubricante, queratolítico, un derivado de vitamina D<sub>3</sub>, PUVA y antralina es para usar en el tratamiento de la psoriasis.

En otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención, ya sea solo o en combinación con un segundo agente terapéutico, tal como un lubricante y un corticosteroide, es para usar en el tratamiento de la dermatitis atópica.

En otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención, ya sea solo o en combinación con un segundo agente terapéutico, tal como un agonista de  $\beta_2$  y un corticosteroide, es para usar en el tratamiento del asma.

Preparación de moduladores

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

De forma adicional, los expertos en la técnica reconocerán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar usando una variedad de transformaciones químicas orgánicas estándar.

En los ejemplos se resumen determinados tipos de reacción general utilizados ampliamente para sintetizar los compuestos objetivo de esta invención. Específicamente, los procedimientos genéricos para la formación de sulfonamida y la formación de N-óxido de aza-arilo se describen en ellos y se emplearon rutinariamente.

- 5 A continuación se proporcionan, aunque no de forma exhaustiva, transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden usar para preparar los compuestos de la invención.

Estas transformaciones representativas incluyen; manipulaciones de grupo funcional estándar; reducciones como, por ejemplo, de nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales, incluidos alcoholes y aza-arilos; sustituciones de arilo por vía de IPSO u otros mecanismos para la introducción de diversos grupos, incluidos nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y retiradas de grupos protectores; formación de Grignard y reacción con un electrófilo; acoplamientos cruzados mediados por metales, incluidas reacciones de Buchwald, Suzuki y Sonigashira; halogenaciones y otras reacciones de sustitución aromática electrofílica; formaciones de sales de diazonio y reacciones de estas especies; eterificaciones; condensaciones ciclativas, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones que generan grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y reacción de la especie de metal arilo resultante con un electrófilo, tal como un cloruro ácido o amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacciones de sustitución nucleófila; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamida; clorosulfonilaciones; hidrólisis de éster y relacionadas.

Determinadas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en formas enantioméricas y diastereoméricas diferentes y todas las variantes de estos compuestos están dentro del alcance de la invención. En particular, cuando R<sup>8</sup> es OH y está en posición orto con respecto a un nitrógeno, se entiende que, aunque queda ilustrado mediante la fórmula –N=C(OH)–, la forma tautomérica –NH–C(O)– también está dentro del alcance de la fórmula.

En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos precursores se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals y GFS Chemicals.

Los compuestos de la invención, incluidos los indicados en la tabla de actividades, se pueden preparar mediante los métodos y enfoques descritos en la siguiente sección experimental, y mediante el uso de transformaciones químicas orgánicas estándar que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

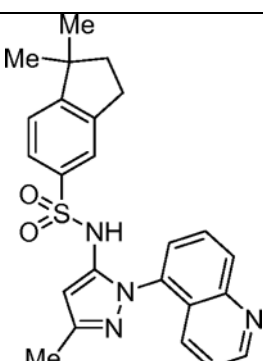
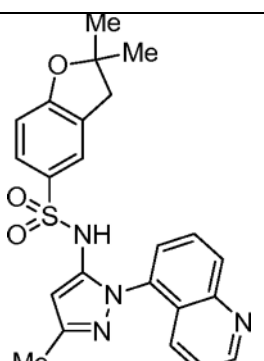
#### Ejemplos

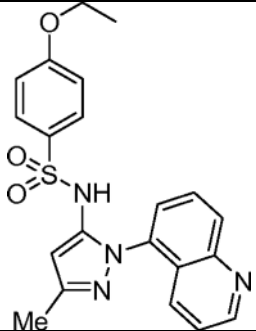
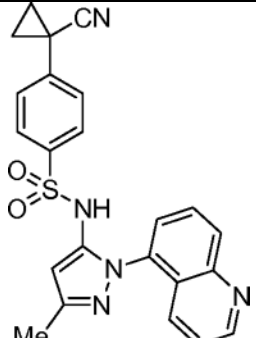
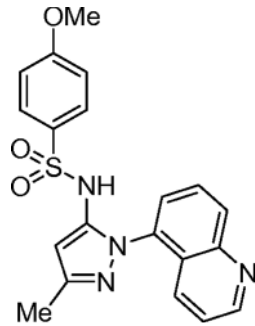
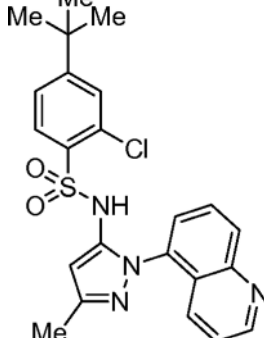
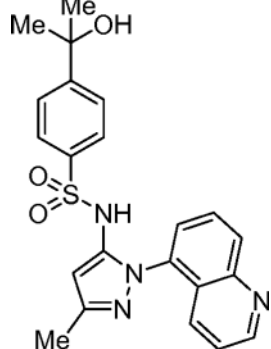
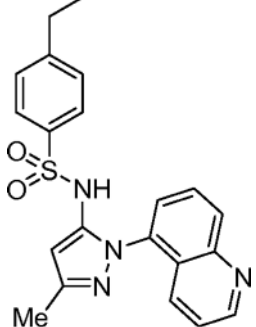
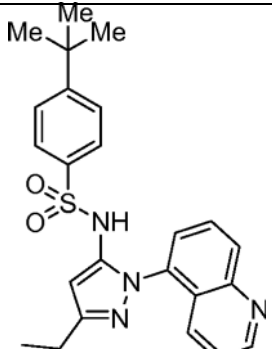
Entre los compuestos ilustrativos de la invención y en las composiciones farmacéuticas de la invención figuran los compuestos enumerados en la siguiente tabla. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos indicados en esta tabla también son útiles en la invención y en las composiciones farmacéuticas de la invención. Estos compuestos se encuentran dentro del alcance de esta invención y se analizaron para determinar la actividad de CCR(9) como se describe a continuación.

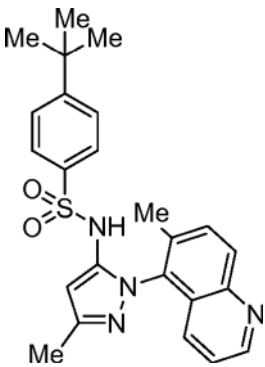
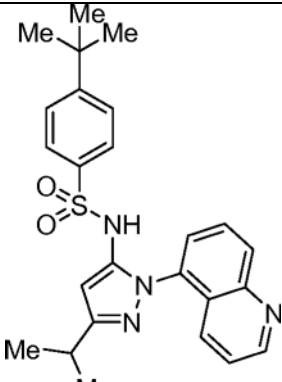
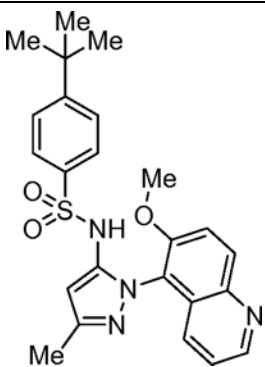
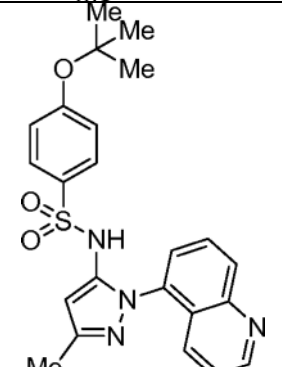
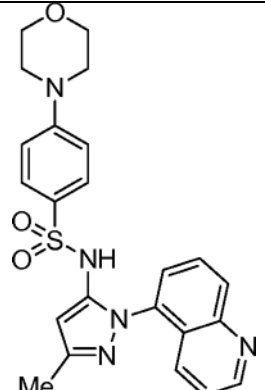
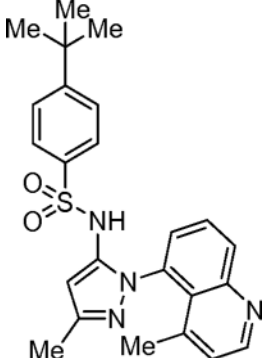
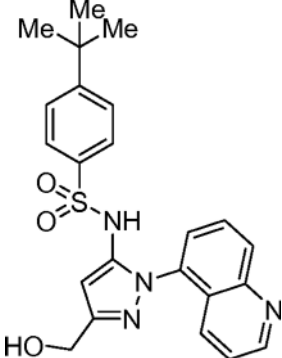
Los compuestos de la invención se analizaron en el ensayo de quimiotaxis descrito en la presente memoria más adelante en la sección titulada “Ejemplo de ensayo in vitro” donde se describe el “ensayo de quimiotaxis”. Todos los compuestos indicados en la Tabla 1 tienen IC<sub>50</sub> de <1.000 nM en el ensayo de quimiotaxis.

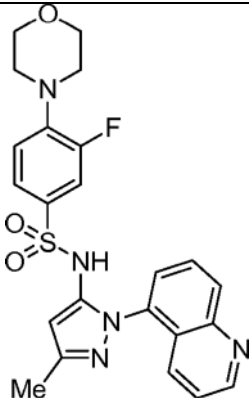
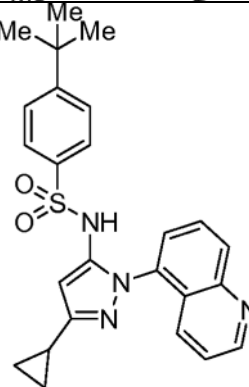
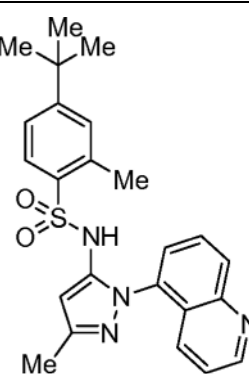
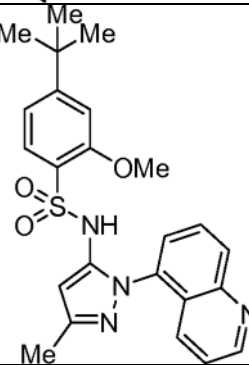
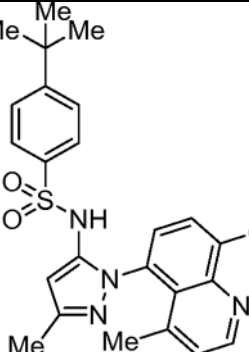
Tabla 1: Compuestos ilustrativos con actividad de CCR(9) en ensayo de movilización de calcio.

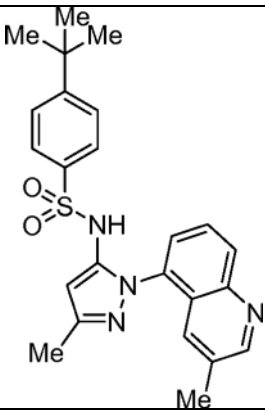
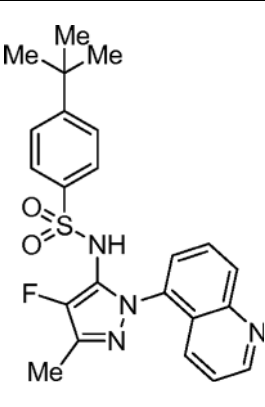
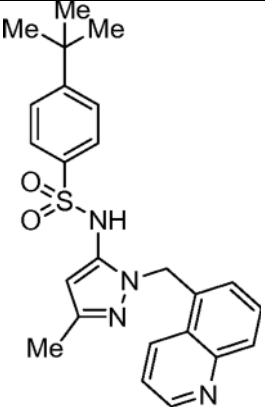
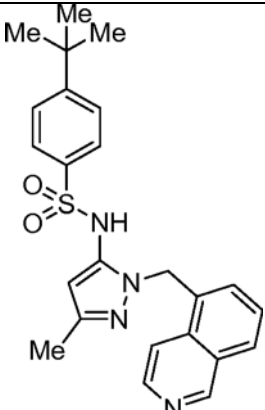
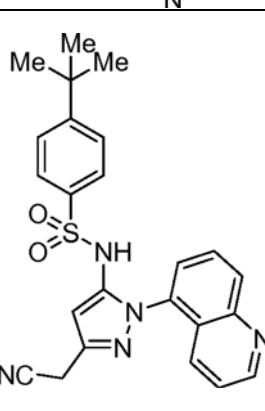
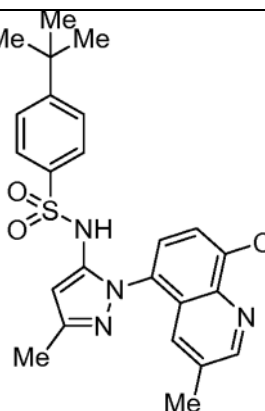
Los compuestos que tienen un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 100 nM están marcados con (+++); los de 100-1000 nM están marcados con (++) y los superiores a 1.000 nM están marcados con (+).

| Estructura química                                                                  | CCR(9) Ca <sup>2+</sup> | Estructura química                                                                   | CCR(9) Ca <sup>2+</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|  | +++                     |  | +++                     |

|                                                                                     |     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                     |     |    | +++ |
|                                                                                     |     |    | +++ |
|   | ++  |   | +++ |
|  | +++ |  | +++ |
|                                                                                     |     |  | +++ |

|                                                                                     |     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | +++ |    | ++  |
|   | +++ |   | ++  |
|  | +++ |                                                                                      |     |
|  | +++ |  | +++ |

|                                                                                     |     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | +++ |                                                                                      |     |
|   | +++ |   | ++  |
|  | +++ |                                                                                      |     |
|                                                                                     |     |  | +++ |

|                                                                                     |     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | ++  |                                                                                      |     |
|   | +++ |   | ++  |
|  | +++ |                                                                                      |     |
|  | +++ |  | +++ |

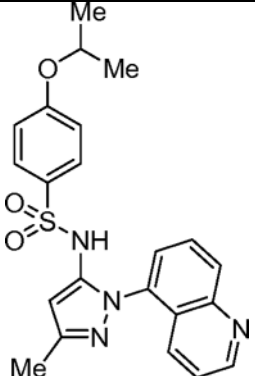
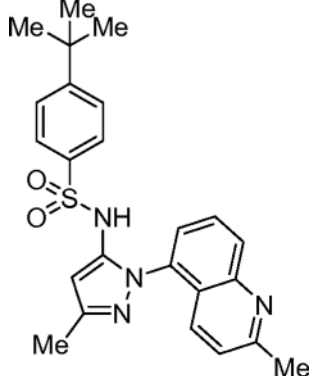
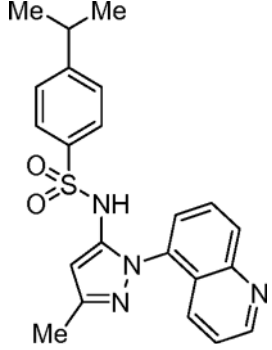
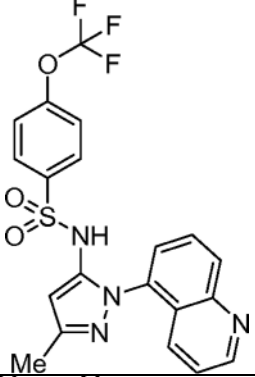
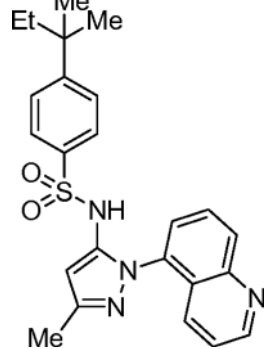
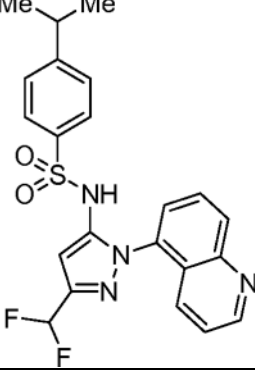
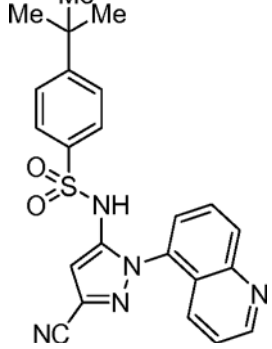
|  |     |  |     |
|--|-----|--|-----|
|  | +++ |  | +++ |
|  | +++ |  | ++  |
|  | +++ |  |     |

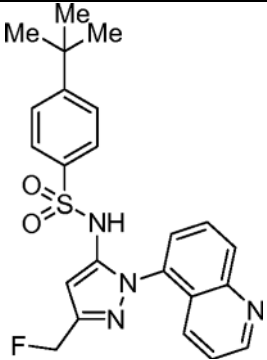
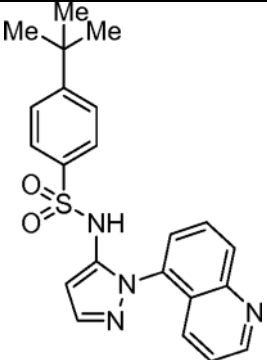
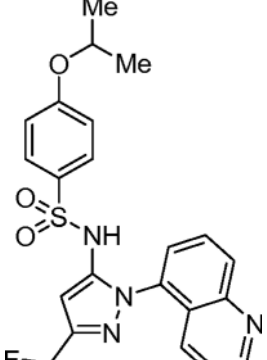
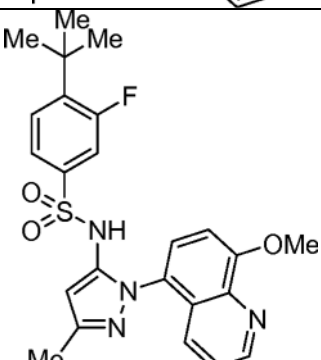
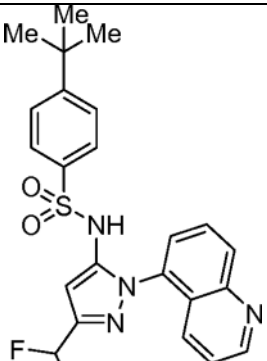
Tabla 2: Compuestos ilustrativos con actividad de CCR(9) en ensayo de migración de suero.

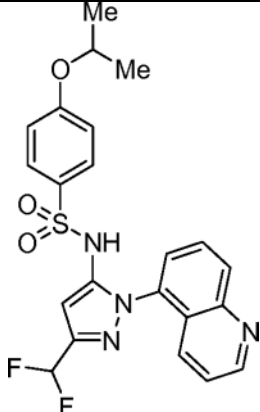
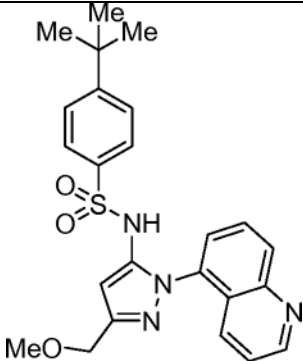
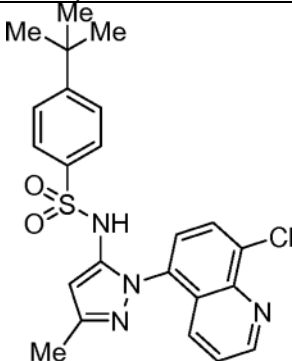
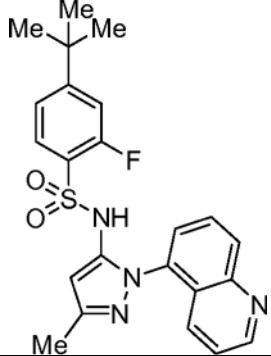
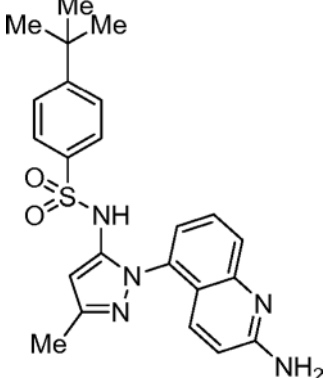
Los compuestos que tienen un valor de EC<sub>50</sub> de menos de 500 nM están marcados con (+++); los de 501-2.500 nM están marcados con (++); y los superiores a 2.501 nM están marcados con (+).

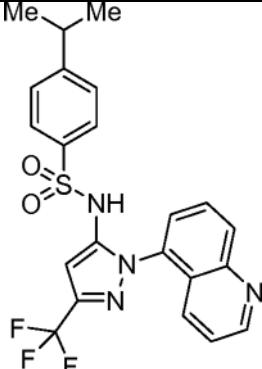
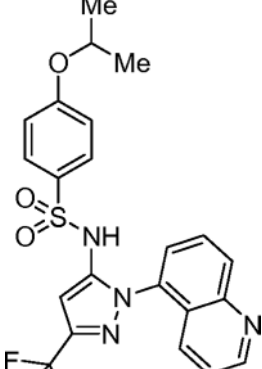
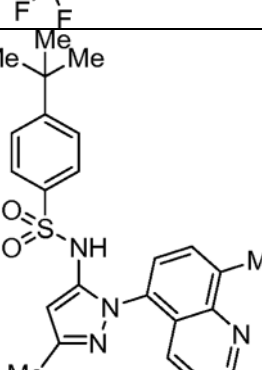
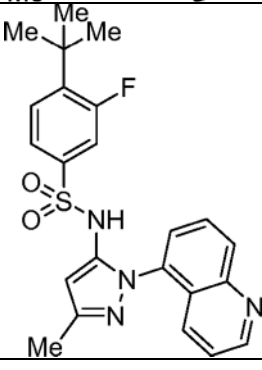
5

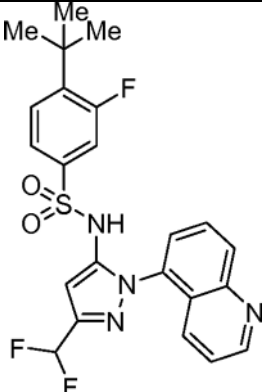
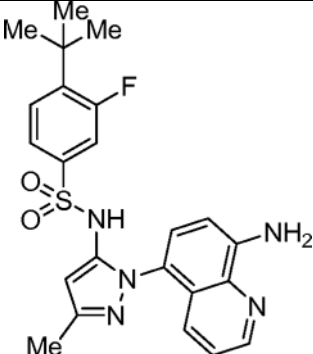
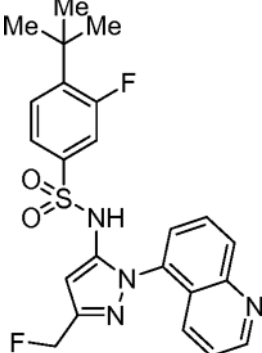
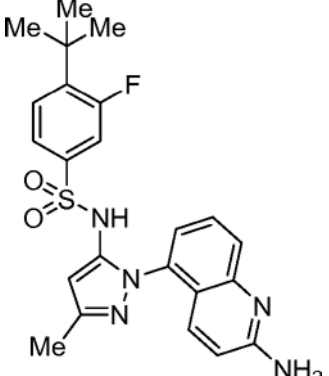
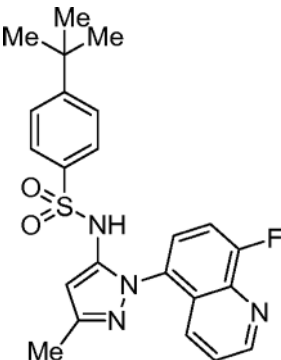
| Estructura química | A2 | Estructura química | A2 |
|--------------------|----|--------------------|----|
|                    | ++ |                    | +  |

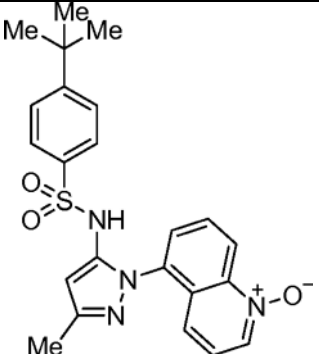
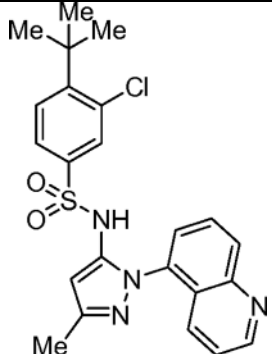
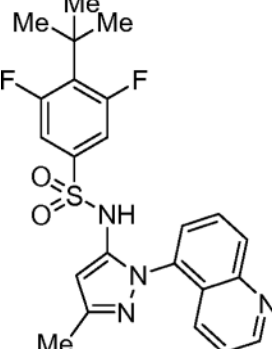
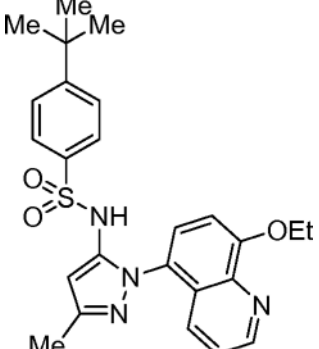
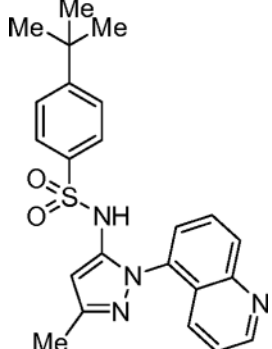
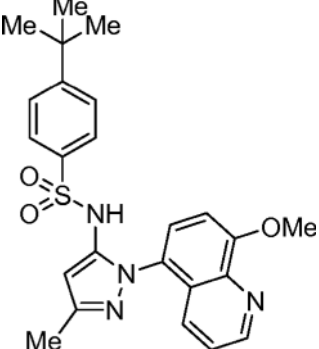
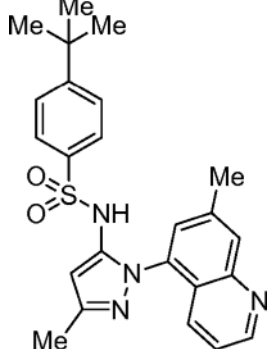
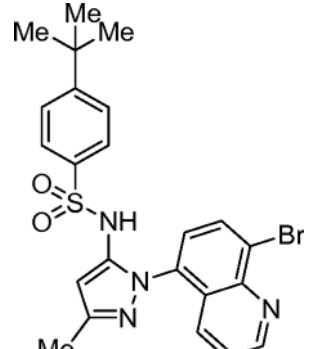
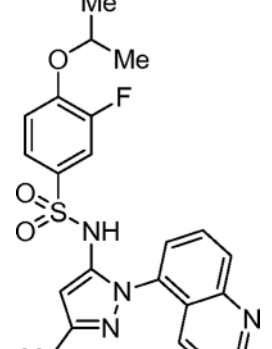
|                                                                                     |     |                                                                                      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | ++  |                                                                                      |    |
|   | +++ |   | ++ |
|  | ++  |  | ++ |
|  | ++  |  | ++ |

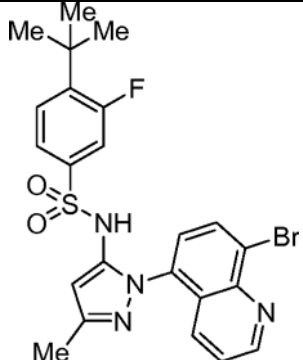
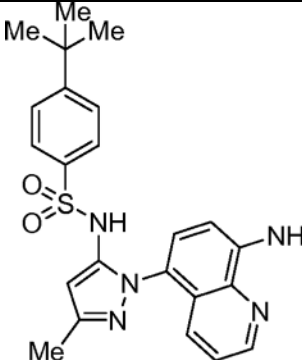
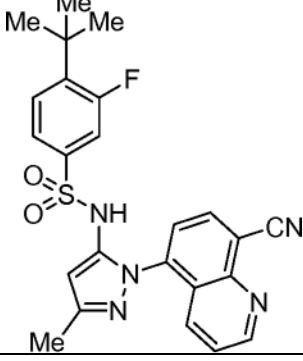
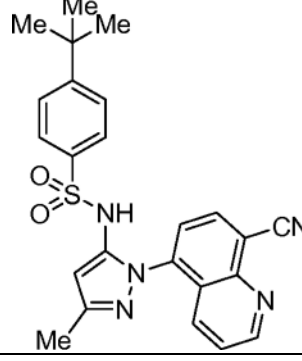
|                                                                                    |     |                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|   | +++ |    | +   |
|   | ++  |                                                                                      |     |
|  | +++ |                                                                                      |     |
|                                                                                    |     |  | +++ |

|                                                                                     |     |                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                     |     |   | +++ |
|   | +++ |  | +++ |
|  | ++  |                                                                                     |     |
|  | +++ |                                                                                     |     |

|  |  |                                                                                      |     |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  |  |    | ++  |
|  |  |   | +   |
|  |  |  | ++  |
|  |  |  | +++ |

|                                                                                     |     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                     |     |    | ++  |
|                                                                                     |     |   | ++  |
|                                                                                     |     |  | +++ |
|  | +++ |  | ++  |

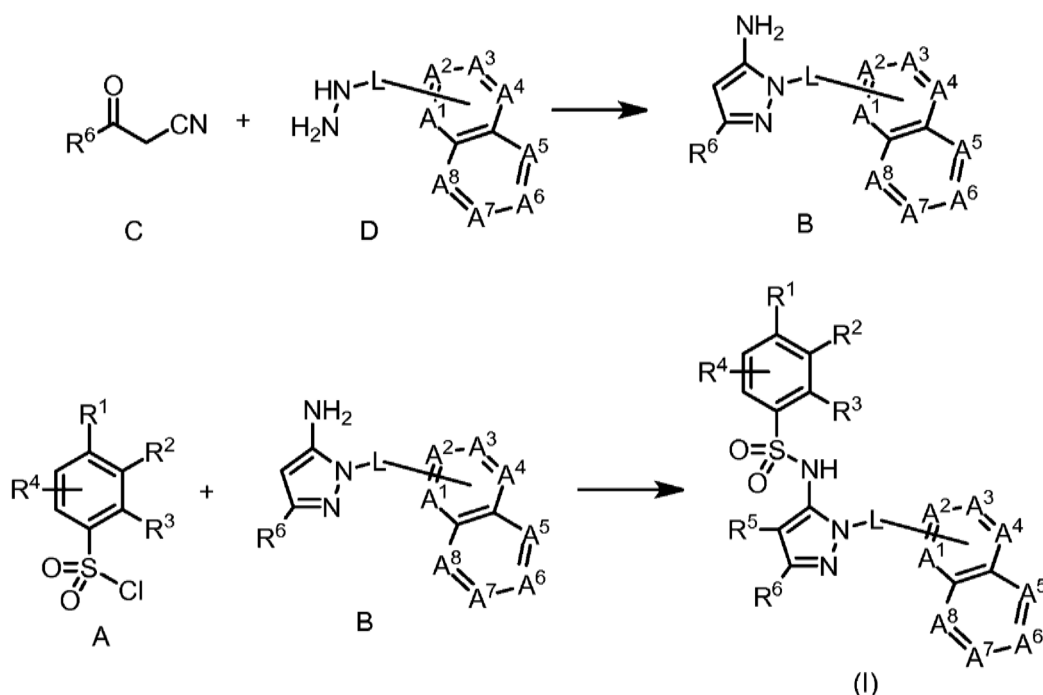
|                                                                                     |     |                                                                                      |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | ++  |    | ++  |
|                                                                                     |     |    | +++ |
|   | ++  |   | +++ |
|  | +++ |  | ++  |
|  | ++  |  | ++  |

|                                                                                   |     |                                                                                    |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | +++ |  | +++ |
|  | +++ |  | ++  |

Los reactivos y disolventes utilizados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Se registraron espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz de RMN. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (br, amplio; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masa se indican como la relación de masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ion (en paréntesis). En las tablas, se indica un solo valor de m/e para el ion M+H (o, como se indica, M-H, M+Na) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Se llevó a cabo un análisis de espectrometría de masa con ionización por electrospray (ESI) en un espectrómetro de masas de electrospray Hewlett-Packard MSD utilizando la HP1100 HPLC para el suministro de muestras. Normalmente el analito se disolvió en metanol a una concentración de 0,1 mg/ml y se perfundió 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masa, haciéndose un barrido de 100 a 1.500 daltons. Todos los compuestos podrían analizarse en el modo ESI positivo, utilizando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1 % como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación podrían también ser analizados en el modo EIE negativo, utilizando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de suministro.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante la síntesis general A mostrada a continuación. El tratamiento de un cloruro de arilsulfonilo de fórmula A con la pirazolamina B en presencia de una base tal como la piridina a una temperatura adecuada, por ejemplo, a 80 °C, proporciona las arilsulfonamidas de la fórmula C. Las aminas de pirazol, B, pueden ser un tratamiento sintetizado de hidrazina D con nitrilo C a una temperatura elevada adecuada en un disolvente tal como etanol. El experto en la técnica comprenderá que puede ser necesario proteger los sustituyentes, incluidos, por ejemplo,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^6$  como es conocido por el experto en la técnica con grupos protectores estándar durante la síntesis, dependiendo de su reactividad a las condiciones de reacción.

#### Síntesis general A

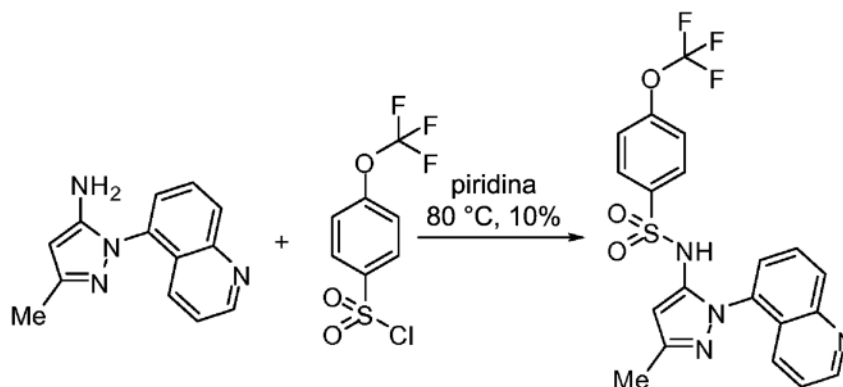


donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y L son como se ha definido anteriormente y Z está representado por el sistema anular que contiene A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup>.

5

Los Ejemplos 1 a 3 se eliminaron.

Ejemplo 4: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



10

a) Una solución de 5-aminoquinolina (0,75 g, 5,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3,8 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió una solución de nitrito de sodio (0,43 g, 6,2 mmol) en agua desionizada (0,5 ml) a la mezcla de reacción fría durante 10 min y se agitó a 0 °C durante 1 h para formar una mezcla homogénea. A continuación, se añadió ácido L-ascórbico (0,95 g, 5,4 mmol) a la mezcla de reacción durante 10 min. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La suspensión de reacción se calentó a 80 °C durante 20 min y se añadió agua desionizada (4 ml). La suspensión se volvió a enfriar a 0 °C y se agitó durante 2 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con metanol obteniéndose el producto deseado (0,45 g, 2,8 mmol, 54 %).

15

b) A una suspensión en agitación de quinolin-5-il-hidrazina (0,25 g, 1,6 mmol) en 3:1 etanol/agua desionizada (2,5 ml) se añadió 3-oxo-butironitrilo (0,13 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto resultante se usó directamente sin purificación adicional (0,21 g, 1,5 mmol, 94 %).

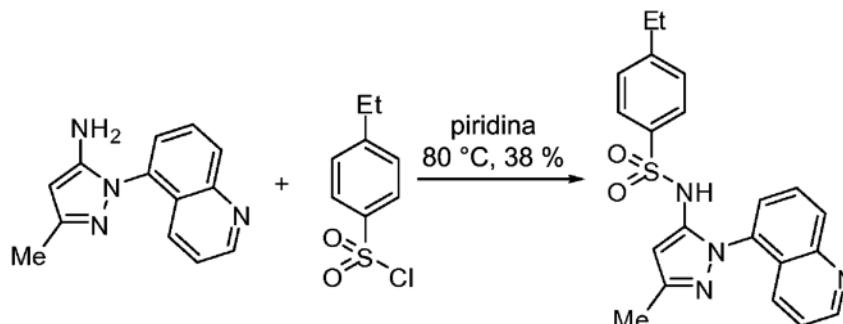
20

c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,59 g, 2,5 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il-amina (0,47 g, 2,1 mmol) en piridina (0,6 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml), y las capas orgánicas

25

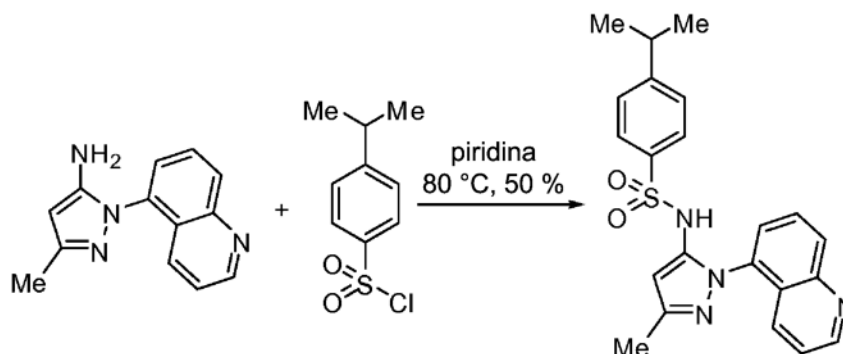
combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ("flash") ( $\text{SiO}_2$ , 1-10 % de metanol que contenía 10 % de hidróxido de amonio en diclorometano) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,18 g, 0,12 mmol, 6 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (dd,  $J = 1,2, 4,0$  Hz, 1 H), 8,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,58–7,53 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29–7,23 (m, 1 H), 6,94 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  421,2, hallado 421,3.

Ejemplo 5: Síntesis de *N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida



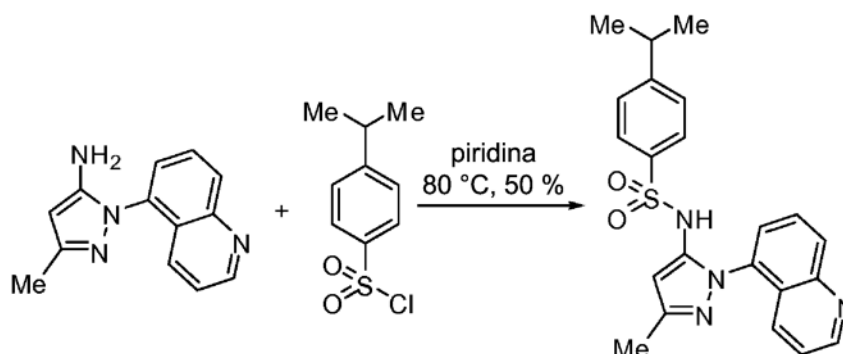
A una mezcla en agitación de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (0,060 g, 0,23 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del ejemplo 4 etapa b, 0,050 g, 0,22 mmol) en piridina (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 2-10 % metanol en diclorometano) y purificación mediante HPLC de fase inversa (columna de C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,010 g, 0,022 moles, 10 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 8,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,56 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,21–7,17 (m, 4 H), 6,12 (s, 1 H), 2,34 (s, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  449,1, hallado 449,7.

Ejemplo 6: Síntesis de 4-etil-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



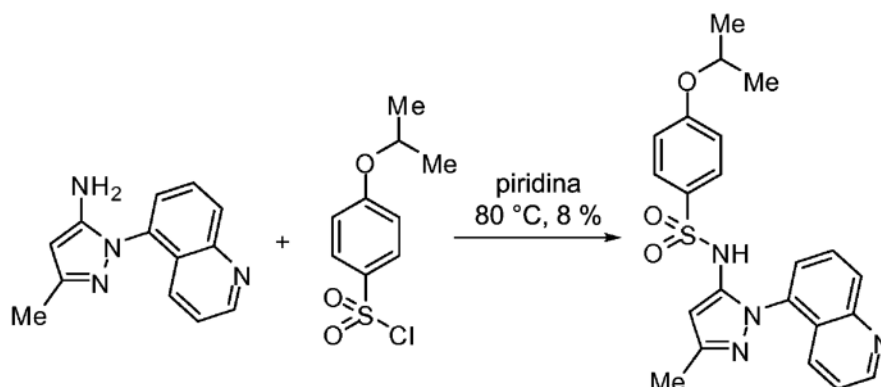
Una mezcla de cloruro de 4-etilbencenosulfonilo (0,033 g 0,16 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del ejemplo 4 de la etapa b, 0,030 g, 0,13 mmol) en piridina (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,019 g, 0,049 mmol, 38 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (dd,  $J = 2,0, 4,0$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,60 (dd,  $J = 7,2, 8,4$  Hz, 1 H), 7,51–7,46 (m, 3 H), 7,27–7,23 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,06 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 2,68 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  393,2, hallado 393,2.

Ejemplo 7: Síntesis de 4-isopropil-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



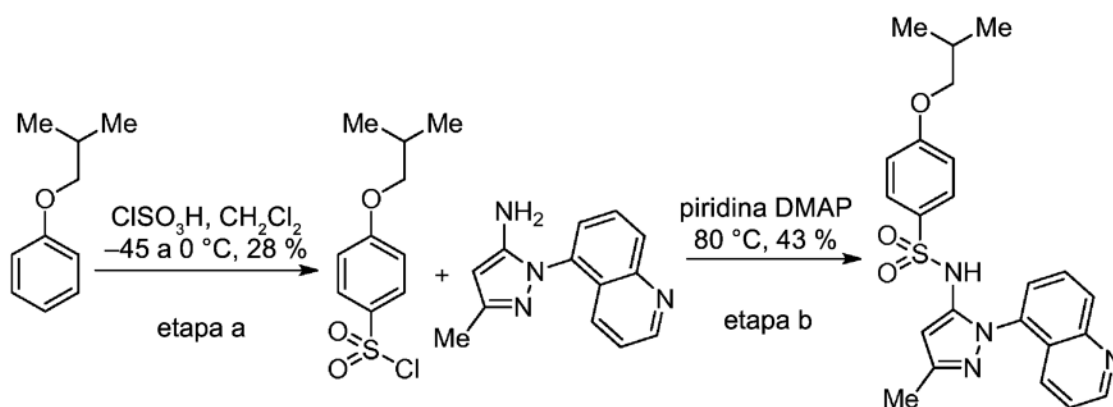
Una mezcla de cloruro de 4-*t*-pentilbencenosulfonilo (0,028 g, 0,13 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del ejemplo 4 de la etapa b, 0,023 g, 0,10 mmol) en piridina (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,020 g, 0,05 mmol, 50 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,87–7,33 (m, 2 H), 7,72–7,70 (m, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 3,04–2,98 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,29 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 407,2, hallado 407,0.

Ejemplo 8: Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



Una mezcla en agitación de cloruro de 4-isopropoxibenceno-1-sulfonilo (0,10 g, 0,52 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del ejemplo 4 etapa b, 0,10 g, 0,44 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 2-10 % metanol en diclorometano), seguido de HPLC de fase inversa (columna de C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,015 g, 0,036 moles, 8 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (dd, *J* = 2,0, 4,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,25–7,21 (m, 2 H), 7,14 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 4,57 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 423,2, hallado 423,0.

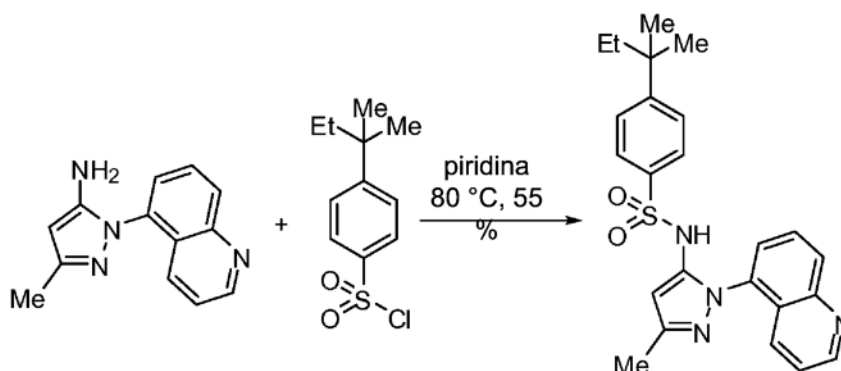
Ejemplo 9: Síntesis de 4-isobutil-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



a) A una solución en agitación de isobutoxibenceno (0,60 g, 4,0 mmol) en diclorometano (5 ml) a  $-45^\circ\text{C}$  se añadió ácido clorosulfónico (0,6 ml, 9,1 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a  $-45^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó después a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,6 ml, 9,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó de nuevo a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y se vertió sobre hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 5–10 % acetato de etilo en hexanos) obteniéndose cloruro de 4-isobutoxibenceno-1-sulfonilo (0,32 g, 1,1 mmol, 28 %).

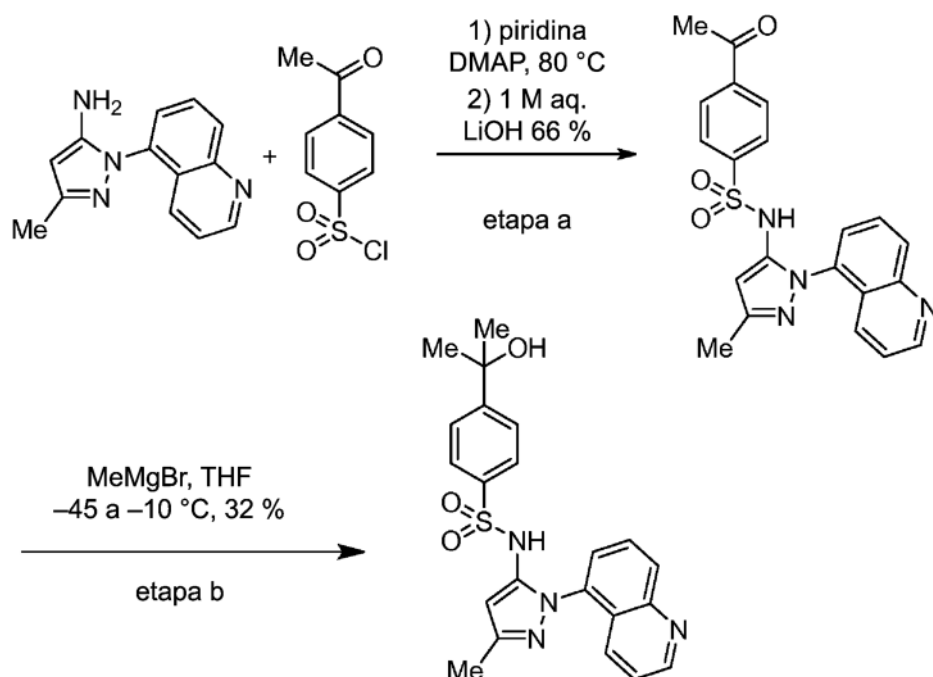
b) Una mezcla en agitación de cloruro de 4-isobutoxibenceno-1-sulfonilo (0,060 g, 0,24 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,050 g, 0,22 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 0,025 g, 0,20 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 2-5 % metanol en diclorometano), seguido de HPLC de fase inversa (columna de C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,041 g, 0,094 moles, 43 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 8,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,63 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,48–7,44 (m, 2 H), 7,23 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 7,21 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 7,15 (dd,  $J = 1,2$ , 7,2 Hz, 1 H), 6,72 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,70 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 3,72 (dd,  $J = 2,0$ , 6,4 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,13 (hept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 1,08 (dd,  $J = 2,4$ , 6,4 Hz, 6 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  437,2, hallado 437,0.

Ejemplo 10: Síntesis de *N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)-4-pentilbencenosulfonamida



Una mezcla de cloruro de 4-*t*-pentilbencenosulfonilo (0,13 g 0,53 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 de la etapa b, 0,10 g, 0,44 mmol) en piridina (1,0 ml) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano ( $2 \times 5$  ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,11 g, 0,24 mmol, 55 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (dd,  $J = 1,6$ , 4,8 Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 8,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,54 (dd,  $J = 4,8$ , 8,4 Hz, 1 H), 7,46–7,43 (m, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,70 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 1,34 (s, 6 H), 0,70 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  435,2, hallado 435,1.

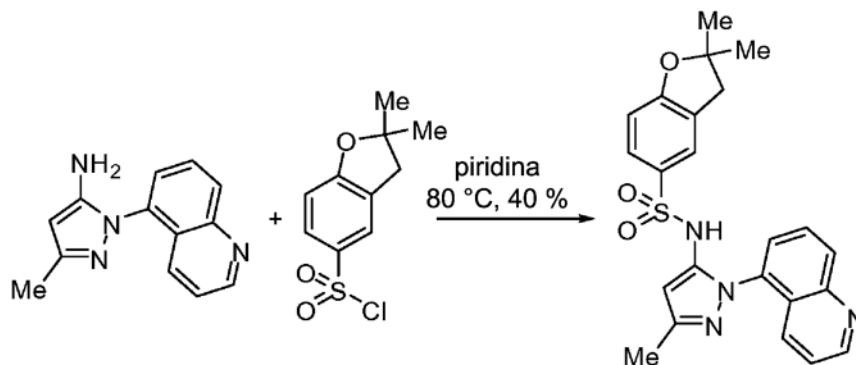
Ejemplo 11: Síntesis de 4-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



a) Una mezcla de cloruro de 4-acetilbenceno-1-sulfonilo (0,050 g, 0,22 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 de la etapa b, 0,060 g, 0,27 mmol), y DMAP (0,027 g, 0,22 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 80 °C durante 2,5 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h. Se añadió a la solución 4:1 diclorometano/metanol y se lavó con cloruro de amonio acuoso 1 M (5 ml). La solución se ajustó a pH ~8-9 con hidróxido de amonio y las fases se separaron. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ((SiO<sub>2</sub>, 2-5 % metanol en diclorometano). El producto se recrystalizó a continuación en en cantidad mínima de diclorometano/metanol 4:1 y el sólido se recogió mediante filtración proporcionando el sólido deseado (0,059 g, 0,15 mmol, 66 %).

b) Una solución de bromuro de metilmagnesio (solución 1,4 M solución en 3:1 tolueno/THF, 1,4 ml, 2,0 mmol) se añadió a un matraz que contenía 4-acetil-N-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida (0,059 g, 0,15 mmol) en THF (6 ml) a -45 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -10 °C durante 1 h y se añadió diclorometano/metanol 4:1 (2 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,020 g, 0,047 mmol, 32 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,51-7,47 (m, 3 H), 7,36 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 433,2, hallado 433,0.

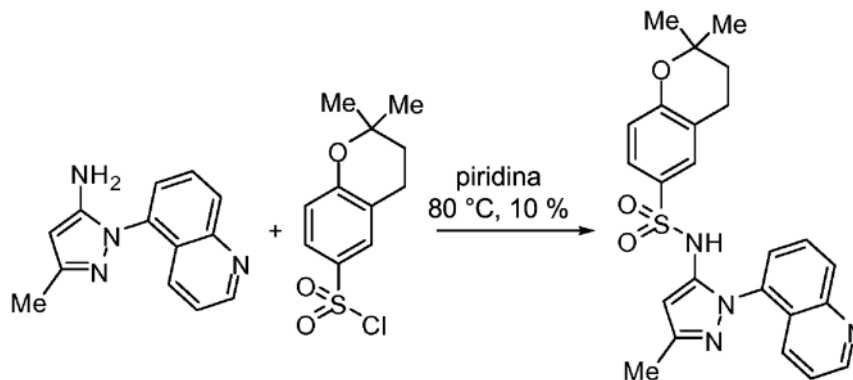
Ejemplo 12: Síntesis de 2,2-dimetil-N-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidrobencofuran-5-sulfonamida



Una mezcla en agitación de cloruro de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonilo (0,10 g, 0,41 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del ejemplo 4 etapa b, 0,11 g, 0,49 mmol) en piridina (0,41 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El

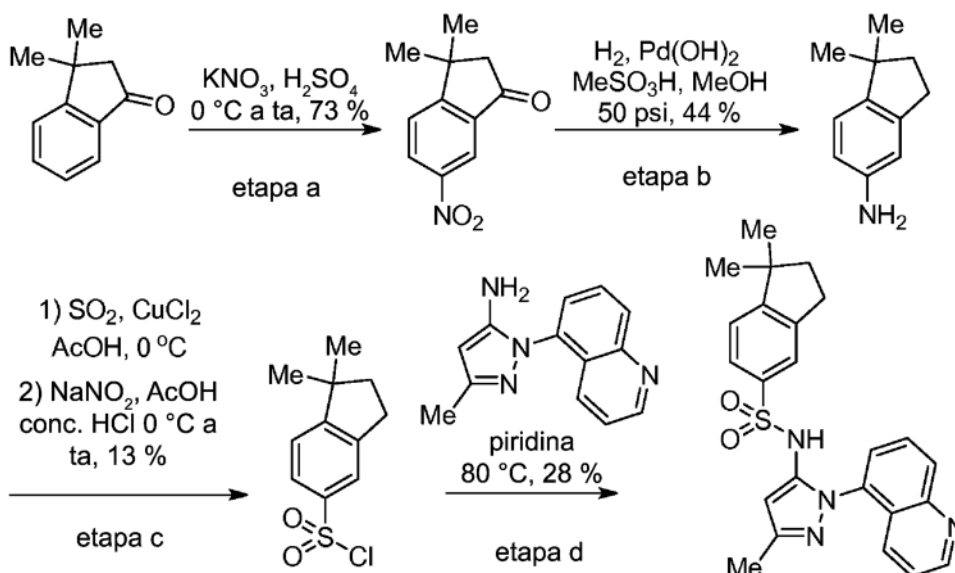
residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 0–20 % acetato de etilo en hexanos), seguido de HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,070 g, 0,16 mmol, 40 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (s, 1 H), 8,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,60 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,24 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1 H), 7,19 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 6,61 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 2,89 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,51 (s, 6 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  435,2, hallado 435,3.

Ejemplo 13: Síntesis de 2,2-dimetil-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)croman-6-sulfonamida



Una mezcla en agitación de cloruro de 2,2-dimetilcroman-6-sulfonilo (0,050 g, 0,22 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,068 g, 0,26 mmol) en piridina (1,0 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con bisulfato saturado acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano ( $2 \times 5$  ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 0–20 % acetato de etilo en hexanos), seguido de HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,010 g, 0,022 mmol, 10 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,09 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 8,38 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 8,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,87 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,66 (dd,  $J = 4,8, 8,8$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,40–7,38 (m, 2 H), 6,72 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 2,71 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,83 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 1,36 (s, 6 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  449,2, hallado 449,1

Ejemplo 14: Síntesis de 1,1-dimetil-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-sulfonamida



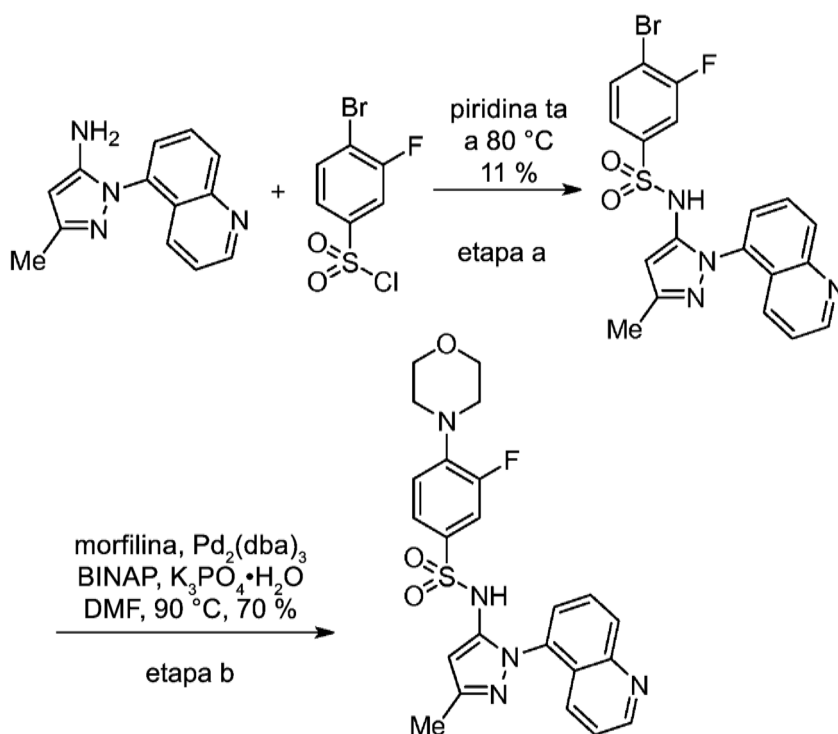
a) A una solución en agitación de 3,3-dimetil-1-indanona (0,10 g, 0,64 mmol) en ácido sulfúrico (0,63 ml) a 0 °C se añadió nitrato de potasio ( $\text{KNO}_3$ , 0,063 g, 0,63 mmol) en ácido sulfúrico (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se desactivó con hielo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 20 % acetato de etilo en hexanos) obteniéndose el producto deseado (0,096 g, 0,47 mmol, 73 %).

b) En un recipiente de agitador Parr (Parr shaker) que contenía 3,3-dimetil-6-nitro-1-indanona (1,0 g, 4,8 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , 20 % en peso, 0,52 g) en metanol (2 ml) y ácido metanosulfónico ( $\text{MeSO}_3\text{H}$ , 0,4 ml, 6,2 mmol) se hidrogenó a 50 psi durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 100 % acetato de etilo) obteniéndose el producto deseado (0,34 g, 2,1 mmol, 44 %).

c) A una solución de ácido acético glacial (8 ml) a 0 °C se burbujeó dióxido de azufre gaseoso ( $\text{SO}_2$ ) durante 30 min. Se añadió cloruro de cobre (II) ( $\text{CuCl}_2$ , 0,29 g, 2,16 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min a 0 °C obteniéndose una solución verde/azul. A otro matraz que contenía 1,1-dimetilindan-5-amina (0,34 g, 2,13 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (4,2 ml) a 0 °C se añadió  $\text{NaNO}_2$  (0,22 g, 3,2 mmol) y se agitó durante 30 min. Esta solución de diazonio se añadió lentamente a continuación a la solución de cobre preparada y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a continuación lentamente a 70 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con agua desionizada y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 0 % acetato de etilo en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,067 g, 0,27 mmol, 13 %).

d) Una mezcla de cloruro de 1,1-dimetilindan-5-sulfonilo (0,030 g, 0,13 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,028 g, 0,12 mmol) en piridina (0,12 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h con agitación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 20 % en hexanos), seguido de HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,015 g, 0,036 mmol, 28 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,30 (s, 1 H), 8,90 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1 H), 8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,73 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,57 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,46 (dd,  $J = 4,0$ , 8,4 Hz, 1 H), 7,30–7,26 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 2,71 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,84 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 1,18 (s, 6 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  433,2, hallado 433,1.

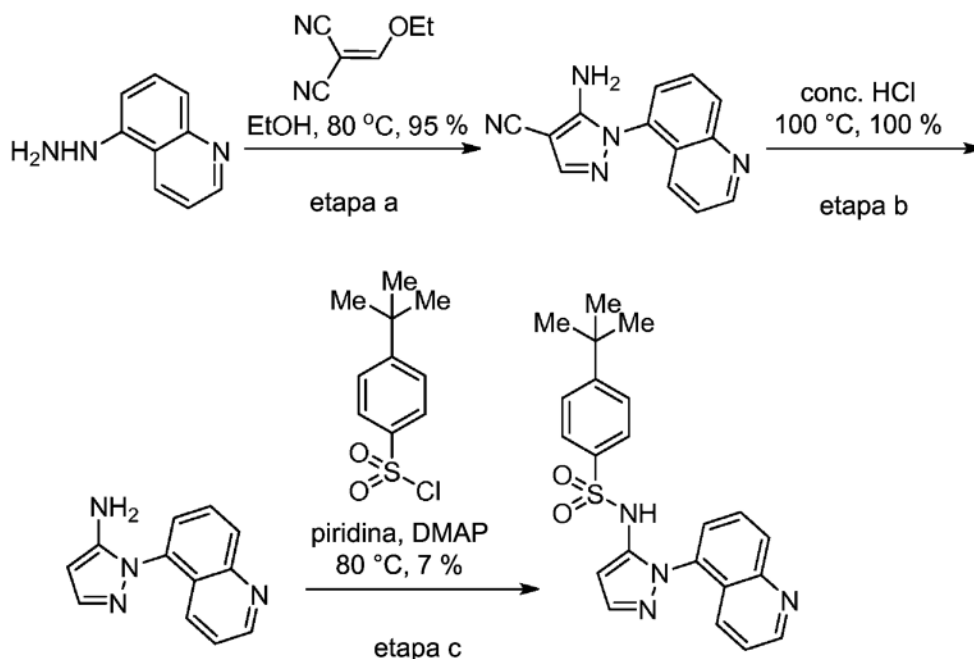
Ejemplo 15: Síntesis de 3-fluoro-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)-4-morfolinobencenosulfonamida



a) Una mezcla de cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,4 g, 5,2 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,90 g, 4,0 mmol) en piridina (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (1 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , metanol 0-10 % en acetato de etilo) obteniéndose el producto deseado (0,20 g, 0,43 mmol, 11 %).

b) Una mezcla en agitación de 4-bromo-3-fluoro-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida (0,07 g, 0,15 mmol), morfolina (0,066 g, 0,75 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 0,007 g, 0,008 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,014 g, 0,023 mmol) y fosfato de potasio monobásico ( $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 0,21 g, 0,90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF, 6 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 columna, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del ejemplo en forma de sólido blanco (0,049 g, 0,11 mmol, 70 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,06 (dd,  $J = 1,6, 4,8$  Hz, 1 H), 8,36 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 8,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,88 (dd,  $J = 8,4, 9,6$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 7,37 (dd,  $J = 1,6, 8,4$  Hz, 1 H), 7,31 (dd,  $J = 2,4, 12,4$  Hz, 1 H), 6,80 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 3,90–3,86 (m, 4 H), 3,21–3,18 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 468,2, hallado 468,2.

Ejemplo 16: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

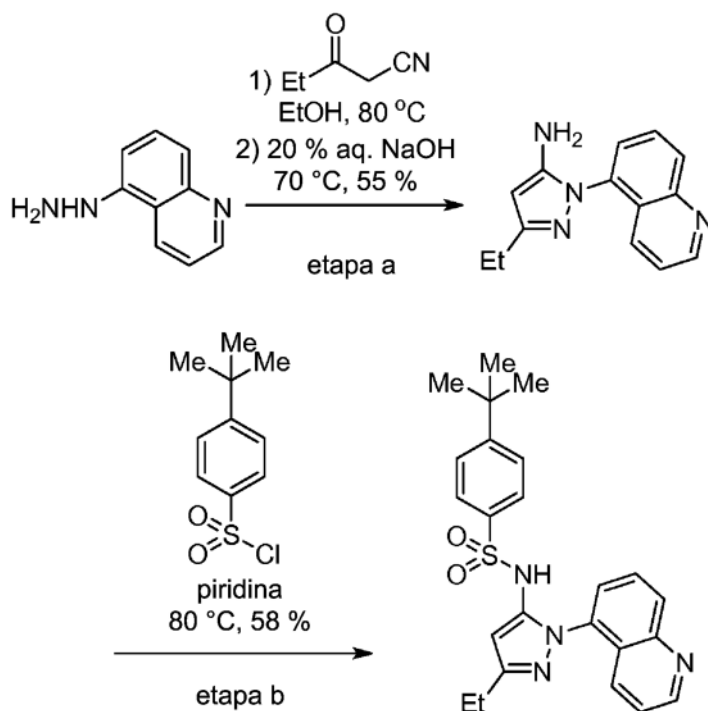


a) A una solución en agitación de (etoximetilen)malononitrilo (0,38 g, 3,2 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa a, 0,5 g, 3,2 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el sólido bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,70 g, 3,0 mmol, 95 %).

b) A una solución de 5-amino-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo bruto (0,40 g, 1,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se calentó a 100 °C durante 15 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se alcalinizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con 2:1 cloroformo/*i*PrOH y la capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,36 g, 1,7 mmol, 100 %).

c) Una mezcla agitada de 1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina bruta (0,080 g, 0,38 mmol), cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,13 g, 0,57 mmol) y DMAP (0,068 g, 0,57 mmol) en piridina (1,5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con 2:1 cloroformo/*i*PrOH. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,010 g, 0,025 mmol, 7 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,87 (dd,  $J = 2,0, 4,4$  Hz, 1 H), 8,13 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 7,2, 8,8$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,65–7,62 (m, 1 H), 7,52–7,42 (m, 3 H), 7,51 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,28 (dd,  $J = 1,2, 7,2$  Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 407,2, hallado 407,0.

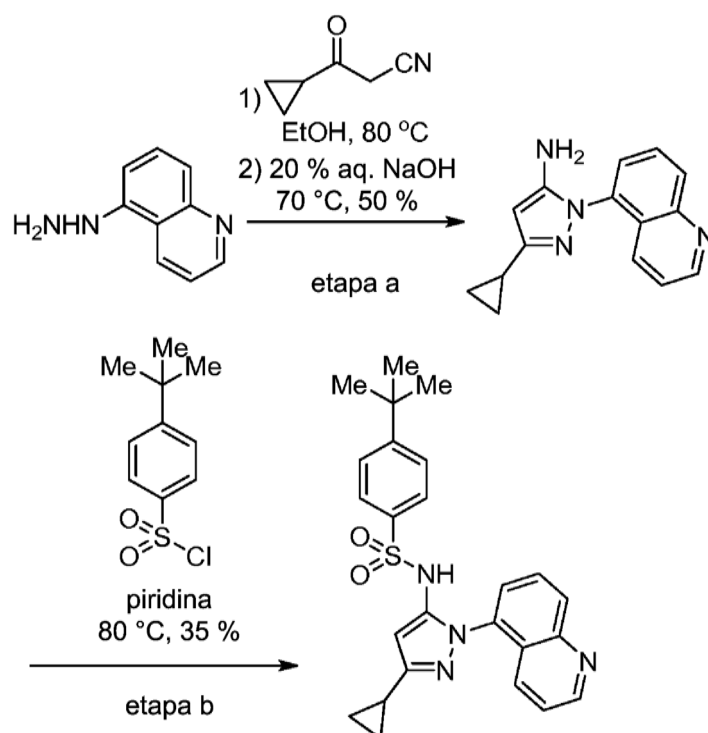
Ejemplo 17: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(3-etil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



a) A una solución de 3-oxopentanonitrilo (0,74 g, 7,6 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa a, 1,0 g, 6,3 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 20 % (1,5 ml) a la mezcla de reacción y a continuación se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 1-10 % de metanol que contenía hidróxido de amonio al 10 % en diclorometano) obteniéndose el producto deseado (0,83 g, 3,5 mmol, 55 %).

b) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,064 g, 0,27 mmol) y 3-etil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,05 g, 0,21 mmol) en piridina (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en metanol (3 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo resultante se repartió entre diclorometano (3 ml) e hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (3 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,053 g, 0,12 mmol, 58 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,69–7,65 (m, 2 H), 7,59 (dd, *J* = 4,4, 8 Hz, 1 H), 7,51–7,47 (m, 3 H), 6,05 (s, 1 H), 2,69 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,37 (s, 9 H), 1,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 435,2, hallado 435,2.

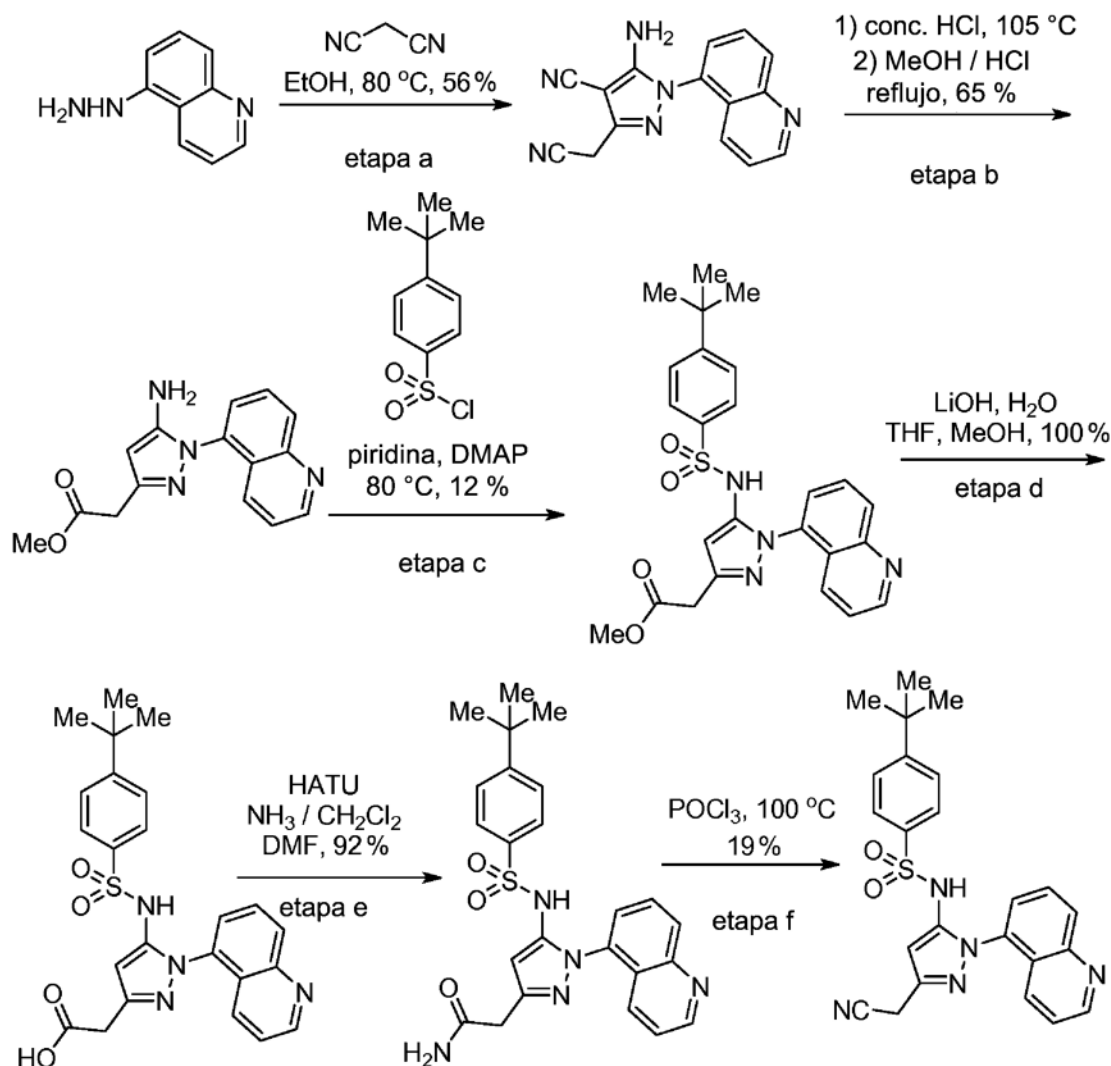
Ejemplo 18: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(3-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



a) A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo (0,74 g, 7,6 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa a, 1,0 g, 6,3 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de sodio acuoso al 20 % (1,5 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró *al vacío* y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 1-10 % de metanol que contenía hidróxido de amonio al 10 % en diclorometano) proporcionando el producto deseado (0,80 g, 3,2 mmol, 50 %).

b) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,061 g, 0,26 mmol) y 3-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,05 g, 0,20 mmol) en piridina (1 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto resultante se disolvió en metanol (3 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se repartió entre diclorometano (3 ml) e hidrógenosulfato de sodio acuoso (3 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,031 g, 0,070 mmol, 35 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,55–7,51 (m, 5 H), 7,41 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,94 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 1,99–1,93 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H), 1,01–0,92 (m, 2 H), 0,84–0,79 (m, 2 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  447,2, hallado 447,2.

Ejemplo 19: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(3-(cianometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)benzenosulfonamida



a) A una solución en agitación de quinolina-5-il-hidrazina (preparada a partir del ejemplo 4 etapa a, 0,62 g, 3,9 mmol) en etanol (4 ml) se añadió malononitrilo (0,51 g, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio saturado (1,5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, metanol 0-5 % en diclorometano) obteniéndose el producto deseado como un sólido marrón claro (0,60 g, 2,2 mmol, 56 %).

b) A una solución de 5-amino-3-(cianometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo bruto (0,60 g, 2,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (50 ml) se calentó a 105 °C durante 22 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se concentró *al vacío*. Se añadieron metanol (50 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) al residuo resultante, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se alcalinizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1 y la capa orgánica se extrajo con cloruro de amonio saturado acuoso, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,40 g, 1,7 mmol, 65 %).

c) Una mezcla de 2-(5-amino-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo bruto (0,55 g, 2,0 mmol), cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,30 g, 1,3 mmol) y DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) en piridina (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (C de 18 columna, acetonitrilo-H<sub>2</sub>S con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose un sólido blanco (0,075 g, 0,16 mmol, 12 %).

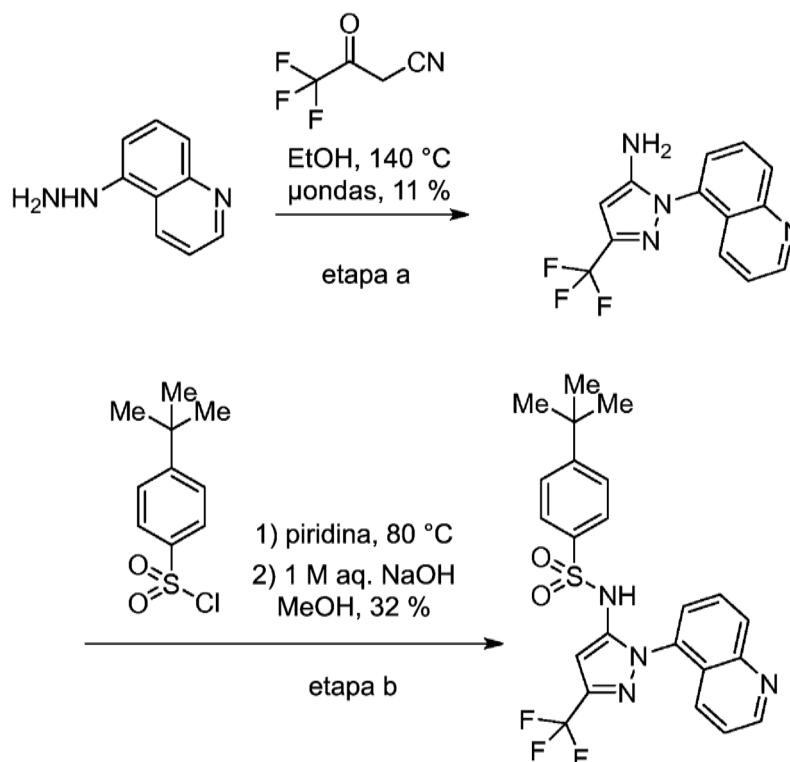
d) A una suspensión de 2-(5-(4-*t*-butilfenilsulfonamido)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo (0,066 g, 0,14 mmol) en THF (1 ml) y metanol (1 ml) se añade una solución de hidróxido de litio (0,05 g, 2,1 mmol) en agua desionizada (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la solución

resultante se ajustó a pH ~5 con ácido clorhídrico acuoso 5 N. La capa acuosa se extrajo con 2:1 cloroformo/*i*PrOH y la capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,065 g, 0,14 mmol, 100 %).

5 e) A una solución agitada de ácido 2-(5-(4-*t*-butilfenilsulfonamido)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acético bruto (0,065 g, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU, 0,11 g, 0,28 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió una solución saturada de amoníaco en diclorometano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió salmuera. La capa acuosa se extrajo con 2:1 cloroformo/*i*PrOH y la capa orgánica se lavó con salmuera, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,060 g, 0,14 mmol, 92 %).

15 f) A una solución en agitación de 2-(5-(4-*t*-butilfenilsulfonamido)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida bruta (0,03 g, 0,07 mmol) y oxiclورو de fósforo (V) (POCl<sub>3</sub>, 0,5 ml, 5,4 mmol) se calentó a 100 °C durante 30 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso al residuo resultante y se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,006 g, 0,013 mmol, 19 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,86 (dd, *J* = 2,0, 4,4 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,55–7,53 (m, 2 H), 7,45–7,42 (m, 3 H), 7,34 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 446,2, hallado 446,3.

Ejemplo 20: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(1-(quinolin-5-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

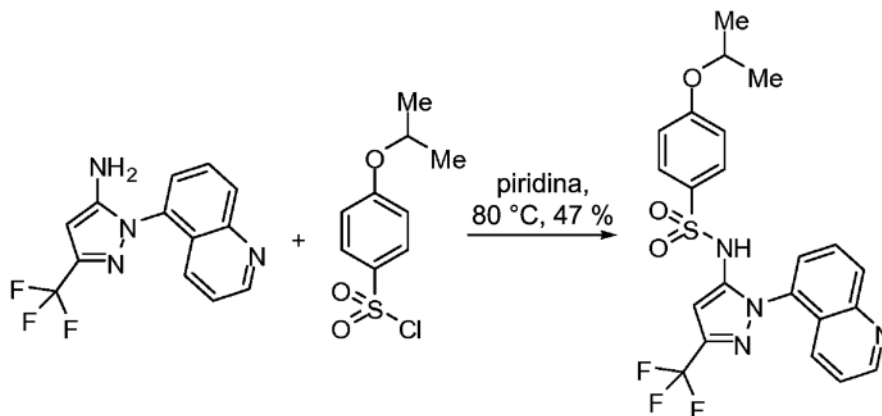


25 a) A una solución en agitación de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (0,40 g, 2,9 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa a, 0,46 g, 2,9 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 140 °C en microondas durante 40 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo 5-60 % en hexanos) obteniéndose el producto deseado como un sólido marrón claro (0,087 g, 0,31 mmol, 11 %).

35 b) A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,067 g, 0,29 mmol) y 1-(quinolin-5-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (0,011 g, 0,04 mmol) en piridina (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrógenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en metanol (3 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se repartió entre diclorometano (3 ml) e hidrógenosulfato de sodio acuoso 1M (3 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 × 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron

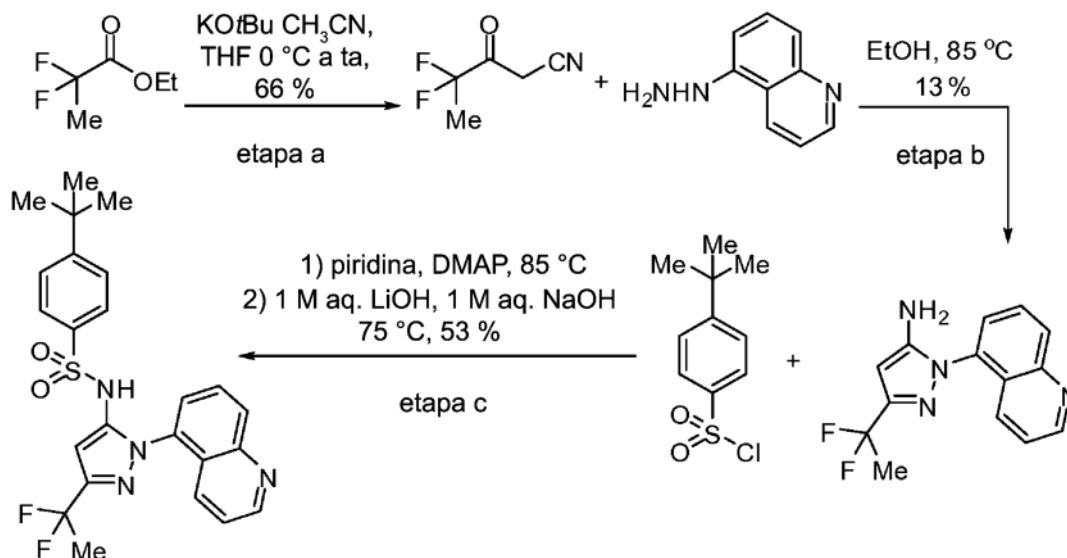
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,006 g, 0,013 mmol, 32 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,27–7,24 (m, 1 H), 7,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 1,38 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 475,2, hallado 475,3.

Ejemplo 21: Síntesis de 4-isopropoxi-*N*-(1-(quinolin-5-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il) bencenosulfonamida



A una mezcla de cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (0,080 g, 0,35 mmol) y 1-(quinolin-5-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 21 etapa a, 0,032 g, 0,11 mmol) en piridina (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,025 g, 0,052 mmol, 47 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,94 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,50–7,46 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,63 (pent, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 477,2, hallado 477,3.

Ejemplo 22: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(3-(1,1-difluoroetil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il) bencenosulfonamida



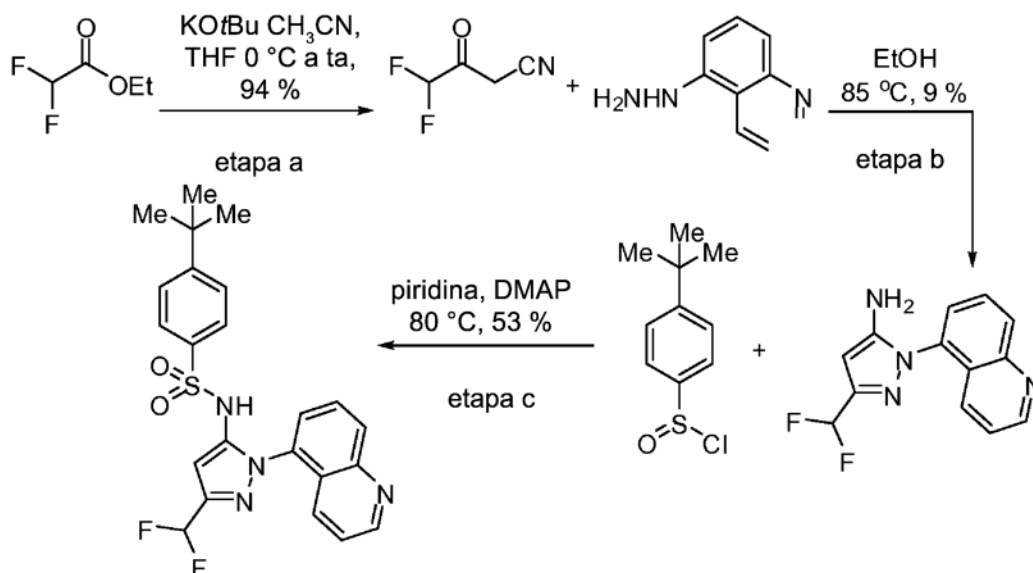
a) A una solución en agitación de *t*-butoxido de potasio (KOtBu, solución 1,7 M en THF, 32 ml, 54,4 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió 2,2-difluoropropanoato de etilo (5,0 g, 36,2 mmol) y acetonitrilo (2,8 ml, 54,3 mmol). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió bisulfato de potasio saturado a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a un valor inferior a 2. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El aceite bruto marrón resultante se usó directamente sin purificación adicional (3,2 g, 24,1 mmol, 66 %).

b) A una solución en agitación de 5-hidrazinilquinolina (preparada a partir del ejemplo 4 etapa a, 0,90 g, 5,6 mmol) en etanol (10 ml) se añadió 4,4-difluoro-3-oxopentanitrilo bruto (0,75 g, 5,6 mmol) y se calentó a

85 °C durante 6 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 5 M y salmuera. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo 50–100 en hexanos) obteniéndose el producto deseado (0,20 g, 0,73 mmol, 13 %).

c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencen-1-sulfonilo (0,080 g, 0,34 mmol), 3-(1,1-difluoroetil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,045 g, 0,16 mmol) y DMAP (0,020 g, 0,16 mmol) en piridina (1 ml) se calentó a 85 °C durante 5 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1M (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1,5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,040 g, 0,085 mmol, 53 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,70 (s, 1 H), 8,88 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1 H), 7,64–7,61 (m, 2 H), 7,52–7,42 (m, 5 H), 7,31 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 1,96 (t, *J* = 15,4 Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 471,2, hallado 471,2.

Ejemplo 23: Síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(3-(difluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



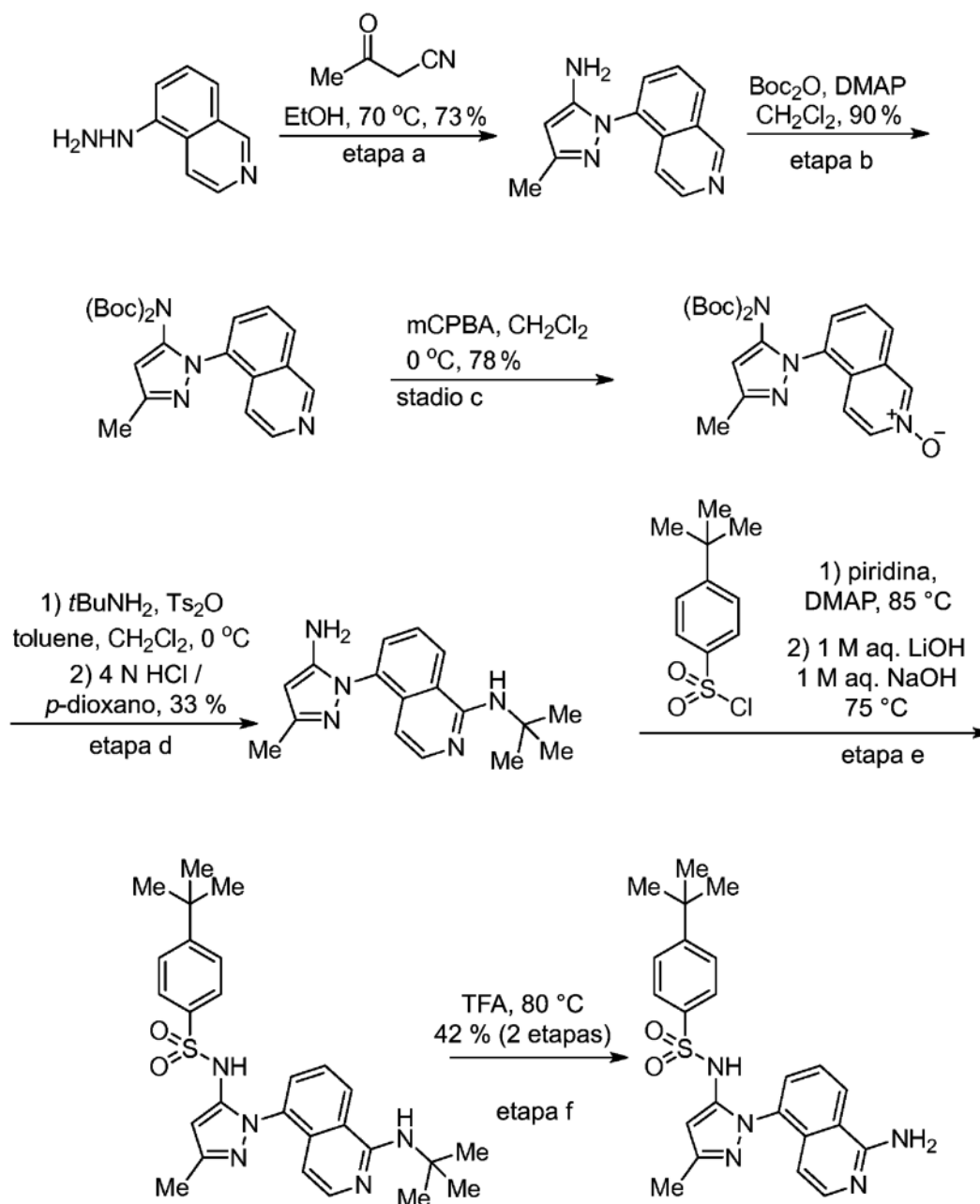
a) A una solución en agitación de KOtBu (solución 1,0 M en THF, 121 ml, 121 mmol) a 0 °C se añadió 2,2-difluoroacetato de etilo (10,0 g, 80,6 mmol) y acetonitrilo (6,3 ml, 121 mmol). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió bisulfato de potasio saturado a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a un valor inferior a 2. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El aceite bruto marrón se usó directamente sin purificación adicional (9,0 g, 75 mmol, 94 %).

b) A una solución en agitación de 4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo (0,65 g, 4,0 mmol) y 5-hidracinilquinolina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa a, 0,50 g, 4,2 mmol) en etanol (8 ml) se calentó a 85 °C durante 6 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, metanol 2-10 % en acetato de etilo) obteniéndose el producto deseado (0,095 g, 0,36 mmol, 9 %).

c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencen-1-sulfonilo (0,070 g, 0,30 mmol), 3-(difluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,045 g, 0,17 mmol), y DMAP (0,020 g, 0,17 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 80 °C durante 5 h con agitación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, metanol al 5 % en acetato de etilo), seguido de HPLC de fase inversa (columna de C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,040 g, 0,085 moles, 53 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (dd, *J* = 2,0, 4,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (dddd, *J* = 0,8, 1,6, 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,53–7,43 (m, 5 H), 7,31 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1 H), 6,71 (t, *J* = 54,8 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 457,2, hallado 457,2.

El Ejemplo 24 se ha suprimido.

Ejemplo 25 (no reivindicado): Síntesis de *N*-(1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-*t*-butilbencenosulfonamida



- 5 a) A una suspensión en agitación de 5-hidracinilisoquinolina (preparada a partir del ejemplo 25 etapa a, 0,60 g, 3,8 mmol) y 3-oxobutanonitrilo (0,31 g, 3,8 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puso *al vacío* y el residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , metanol al 0-20 % en acetato de etilo) proporcionando el
- 10 producto deseado (0,067 g, 2,8 mmol, 73 %).
- b) A una solución de 1-(isoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (0,45 g, 2,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió DMAP (0,30 g, 2,5 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ , 1,2 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se añadió acetato de etilo. La solución resultante se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2 N, ácido clorhídrico acuoso 2 N y salmuera. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 20-50 % en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,76 g, 1,8 mmol, 90 %).
- 15 c) A una solución en agitación de 1-(isoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-iliminodicarbonato de di-*t*-butilo (0,15 g, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA, 0,2 g,
- 20

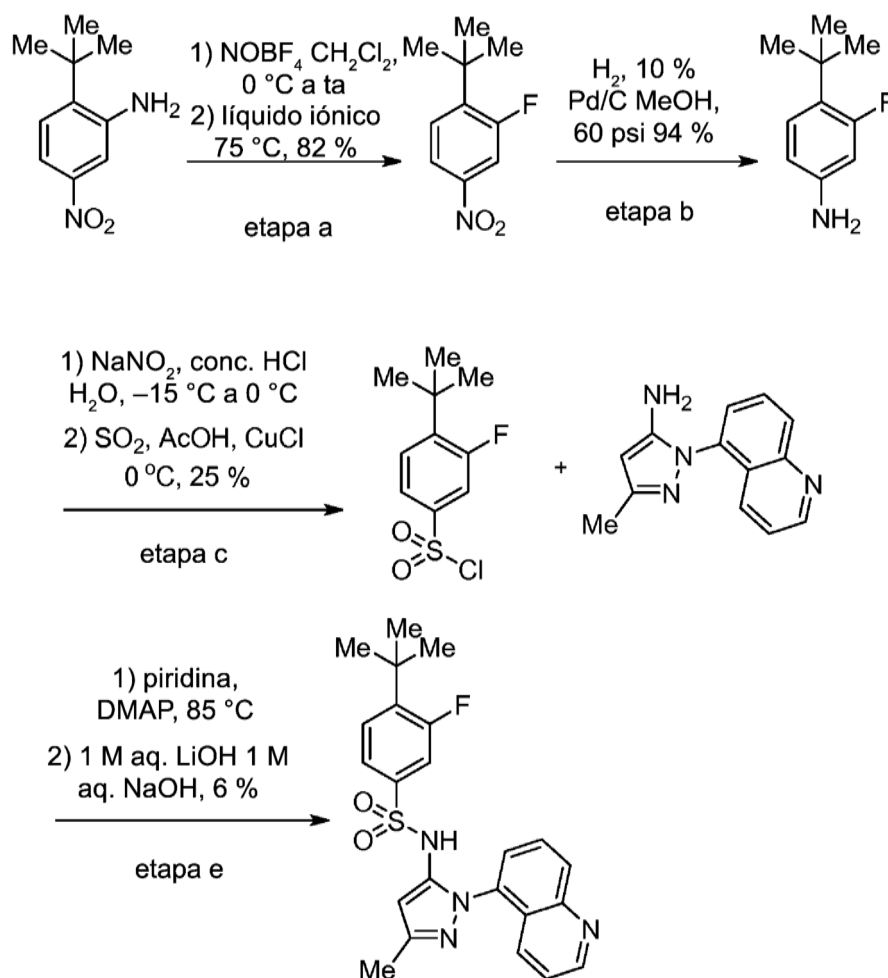
0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de *i*PrOH al 15 % en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , metanol al 5-10 % en diclorometano) proporcionando el producto deseado (0,12 g, 0,27 mmol, 78 %).

d) A una mezcla en agitación de 2-óxido 5-(5-(bis(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)isoquinolina (0,12 g, 0,27 mmol) en tolueno (3 ml) y diclorometano (3 ml) a 0 °C se añadió *t*-butilamina (0,3 ml, 2,86 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico anhídrido ( $\text{Ts}_2\text{O}$ , 0,30 g, 0,93 mmol) en tres partes. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, ácido clorhídrico acuoso 1 N y salmuera. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (solución 4,0 N en *p*-dioxano, 5,0 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,026 g, 0,090 mmol, 33 %)

e) Una mezcla de 5-(5-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*t*-butilisoquinolin-1-amina bruta (0,055 g, 0,30 mmol), cloruro de 4-acetilbenceno-1-sulfonilo (0,090 g, 0,39 mmol), y DMAP (0,037 g, 0,30 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1M (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 30 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

f) El residuo bruto se disolvió en TFA (8 ml) y se calentó a 80 °C durante 1,5 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió después en metanol al 15 % en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 columna, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del ejemplo en forma de sólido blanco (0,035 g, 0,080 mmol, 42 % durante 2 etapas).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,23 (dd,  $J$  = 0,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,60–7,54 (m, 3 H), 7,50–7,42 (m, 4 H), 6,31 (dd,  $J$  = 0,8, 6,4 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [ $M + \text{H}$ ] $^+$  436,2, hallado 436,1.

Ejemplo 26: Síntesis de 4-*t*-butil-3-fluoro-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



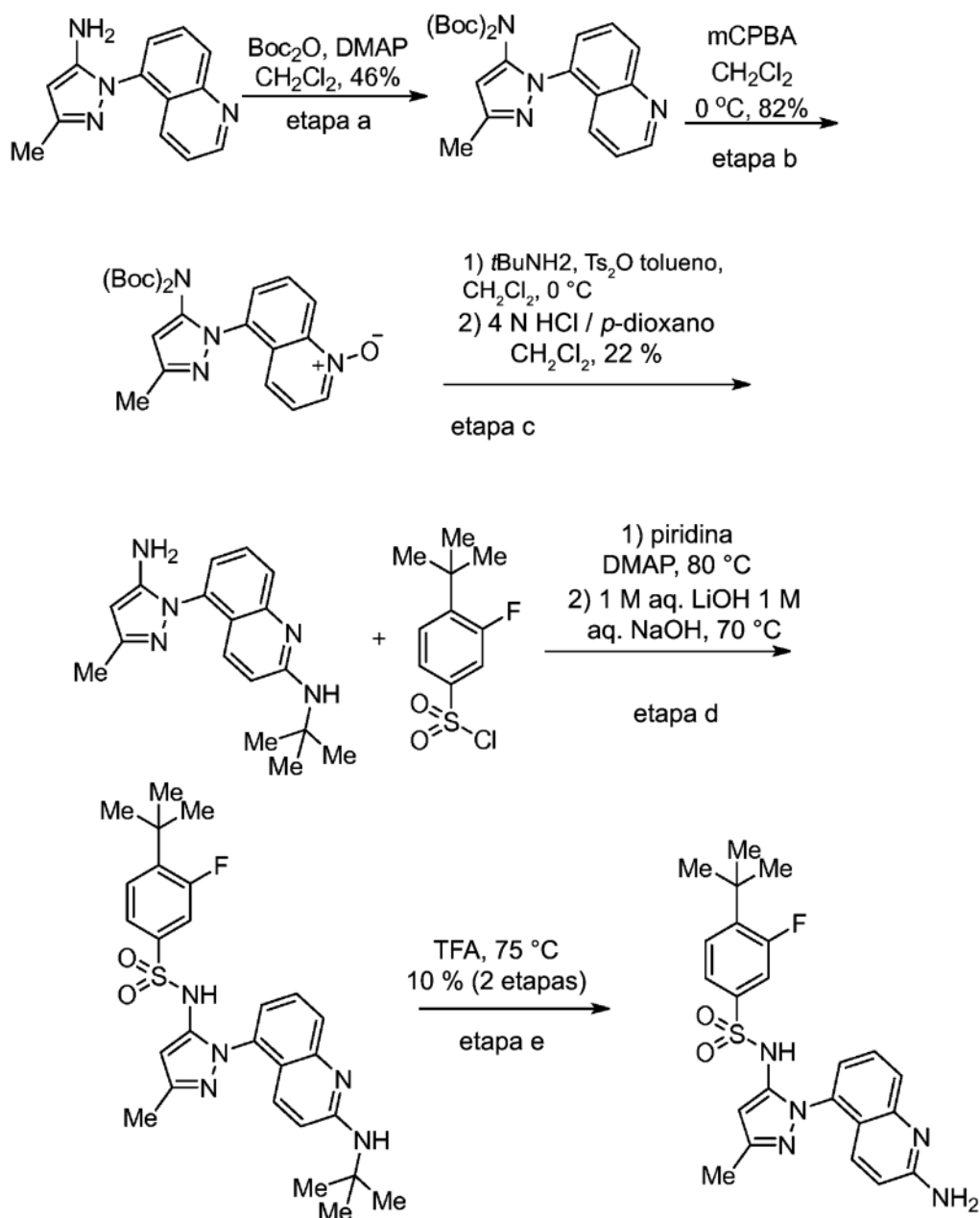
a) A una suspensión agitada de tetrafluoroborato de nitrosilo (8,4 g, 71,9 mmol) en diclorometano a 0 °C se añadió quinolin-5-il-hidrazina (preparada como en Laali, y col. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, 31-34, 12,0 g, 61,8 mmol) en pequeñas partes durante 5 min. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h para formar una suspensión fina. A esta suspensión, se añadió lentamente tetrafluoroborato de 1-etil-3-metil-imidazolio (líquido iónico, 50 g, 252,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 2 h. Se retiró el material volátil orgánico mediante destilación a través de un condensador de tipo Dean-Stark. Tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió diisopropiletilamina (*i*Pr<sub>2</sub>NEt, 10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. Se añadió dietil éter (300 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y salmuera, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (10,0 g, 50,8 mmol, 82 %).

b) En un recipiente de agitador Parr que contenía 1-*t*-butil-2-fluoro-4-nitrobenceno bruto (1,0 g, 5,1 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 0,040 g) en metanol (60 ml) se hidrogenó a 60 psi durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo resultante se usó directamente sin purificación adicional (0,80 g, 4,8 mmol, 94 %).

c) A un matraz que contenía ácido acético glacial (2 ml) a 0 °C se burbujeó dióxido de azufre gaseoso (SO<sub>2</sub>) durante 30 min. Se añadió cloruro de cobre (I) (CuCl, 0,1 g, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min a 0 °C obteniéndose una solución verde-azul. A una matraz aparte, una solución de 4-*t*-butil-3-fluoro anilina bruta (0,20 g, 1,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a -15 °C se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (0,12 g, 1,7 mmol) en agua desionizada (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Esta solución de diazonio se añadió lentamente a la solución de cobre preparada y la solución resultante se burbujeó con SO<sub>2</sub> durante otros 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h y se calentó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió dietil éter a la mezcla de reacción y el contenido se vertió sobre hielo. La mezcla resultante se extrajo con dietil éter y la capa orgánica se lavó adicionalmente con un baño de hielo, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El aceite bruto oscuro se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 1-3 % en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,075 g, 0,30 mmol, 25 %).

d) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonylo (0,075 g, 0,30 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,050 g, 0,22 mmol), y DMAP (0,027 g, 0,22 mmol) en piridina (1 ml) se calentó a 85 °C durante 2,5 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1M (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 columna, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del ejemplo en forma de sólido blanco (0,006 g, 0,014 mmol, 6 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,83 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,08 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,40–7,31 (m, 3 H), 7,20 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 439,2, hallado 439,2.

Ejemplo 27: Síntesis de *N*-(1-(2-aminoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-*t*-butil-3-fluorobencenosulfonamida



a) A una solución de 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 4,0 g, 17,9 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió DMAP (2,2 g, 17,9 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (7,8 g, 35,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío* y el producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (3,5 g, 8,3 mmol, 46 %).

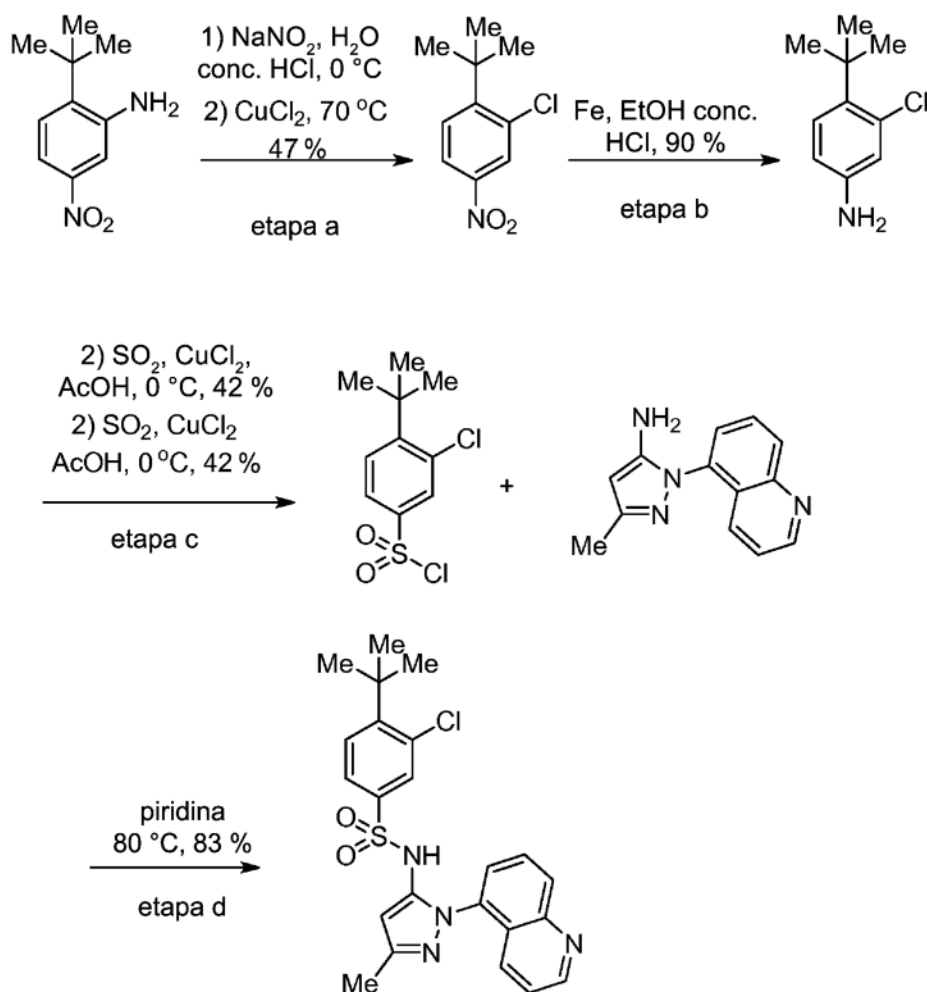
b) A una solución en agitación de 3-metil-il-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-iliminodicarbonato de di-*t*-butilo (3,5 g, 8,3 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se añadió lentamente mCPBA (4,0 g, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de *i*PrOH al 15 % en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, metanol al 2-5 % en diclorometano) proporcionando el producto deseado (3,0 g, 6,8 mmol, 82 %).

c) A una mezcla en agitación de 1-óxido 5-(5-(bis(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)quinolina (3,0 g, 6,8 mmol) en tolueno (40 ml) y diclorometano (40 ml) a 0 °C se añadió *t*-butilamina (5,5 ml, 52,3 mmol) y Ts<sub>2</sub>O (5,0 g, 15,3 mmol) en dos partes. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, ácido clorhídrico acuoso 1 N y salmuera. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió a continuación en diclorometano (10 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (solución 4,0 N en *p*-dioxano, 20 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,45 g, 1,52 mmol, 22 %).

d) Una mezcla de 5-(5-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*t*-butilquinolin-2-amina bruta (0,075 g, 0,25 mmol), cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (preparada a partir del Ejemplo 27 etapa c, 0,11 g, 0,44 mmol), y DMAP (0,031 g, 0,25 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 70 °C durante 30 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

e) El residuo bruto se disolvió en TFA (6 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El producto bruto se disolvió después en metanol al 10 % en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 columna, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del ejemplo en forma de sólido blanco (0,011 g, 0,024 mmol, 10 % durante 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11,01 (br s, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,91 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 454,2, hallado 454,1.

Ejemplo 28: Síntesis de 4-*t*-butil-3-cloro-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



a) A una solución en agitación de quinolin-5-il-hidrazina (preparada como en Laali, *y al. J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, 31-34, 0,25 g, 1,29 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1,3 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió una solución de  $\text{NaNO}_2$  (0,13 g, 1,9 mmol) en agua desionizada (0,64 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se calentó a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió cloruro de cobre(II) (0,22 g, 1,6 mmol) a la mezcla caliente y se agitó a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se formó un precipitado y el sólido se recogió mediante filtración. El sólido se aclaró con agua desionizada fría y se secó *al vacío* obteniéndose el producto deseado (0,13 g, 0,61 mmol, 47 %).

b) Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,25 ml) lentamente a una solución de 1-*t*-butil-2-cloro-4-nitrobenceno (0,13 g, 0,61 mmol) y polvo de hierro (0,17 g, 3,0 mmol) en etanol (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la suspensión se diluyó con etanol. La mezcla resultante se filtró a continuación a través de una almohadilla de celita y se aclaró con etanol adicional (30 ml). El filtrado se concentró *al vacío* y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 0-80 % acetato de etilo en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,10 g, 0,55 mmol, 90 %).

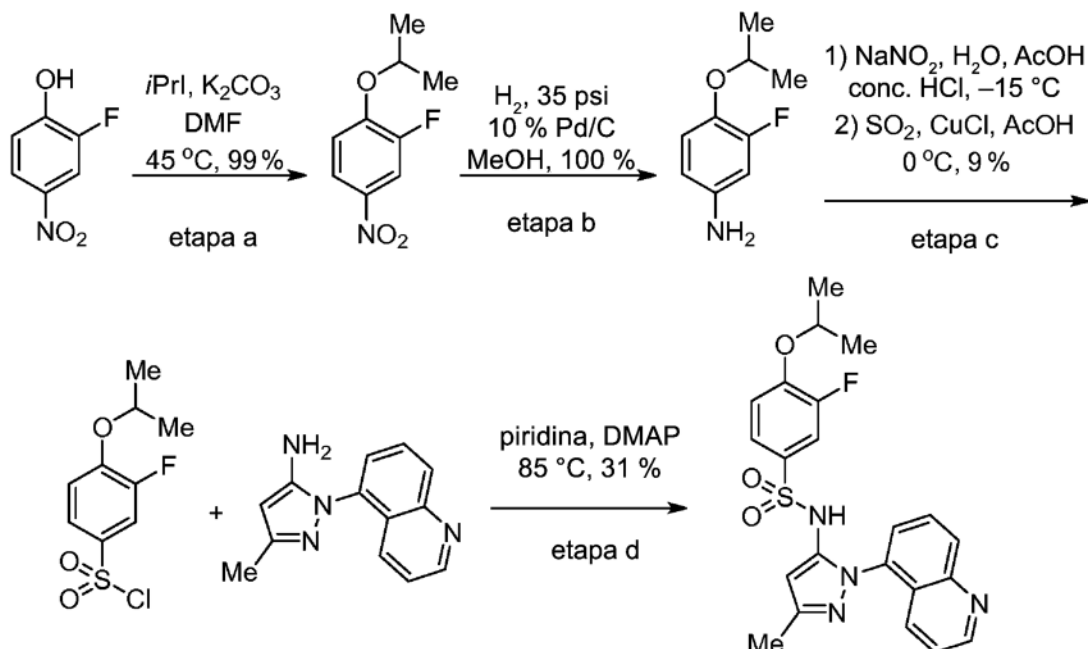
c) A una solución de ácido acético glacial (2 ml) al  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se burbujeó dióxido de azufre gaseoso ( $\text{SO}_2$ ) durante 30 min. Se añadió cloruro de cobre(II) (0,073 g, 0,54 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min más a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A otro matraz que contenía 4-*t*-butil-3-cloroanilina bruta (0,10 g, 0,54 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) se añadió una solución de  $\text{NaNO}_2$  (0,06 g, 0,87 mmol) en agua desionizada (0,1 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  con agitación. Esta solución de diazonio se añadió lentamente a la solución de cobre preparada y se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió dietil éter a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,061 g, 0,23 mmol, 42 %).

d) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butil-3-clorobenceno-1-sulfonyl (0,050 g, 0,19 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,042 g, 0,095 mmol) en piridina (0,12 ml) se calentó a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de

etilo al 20 % en hexanos) obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,066 g, 0,16 mmol, 83 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,86 (dd,  $J = 2,0, 4,0$  Hz, 1 H), 7,98 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,76 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,44 (s, 3 H), 7,40 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,34 (dd,  $J = 4,0, 8,0$  Hz, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  455,2, hallado 455,2.

5

Ejemplo 29: Síntesis de 3-fluoro-4-isopropoxi-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



10 a) A una solución en agitación de 2-fluoro-4-nitrofenol (1,6 g, 10,2 mmol) y carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2,5 g, 18,1 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación se añadió yoduro de isopropilo ( $i\text{PrI}$ , 2 ml, 20,0 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se calentó a  $45^\circ\text{C}$  durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió dietil éter. La mezcla se lavó con agua desionizada y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (2,0 g, 10,1 mmol, 99 %).

15 purificación adicional (2,0 g, 10,1 mmol, 99 %).

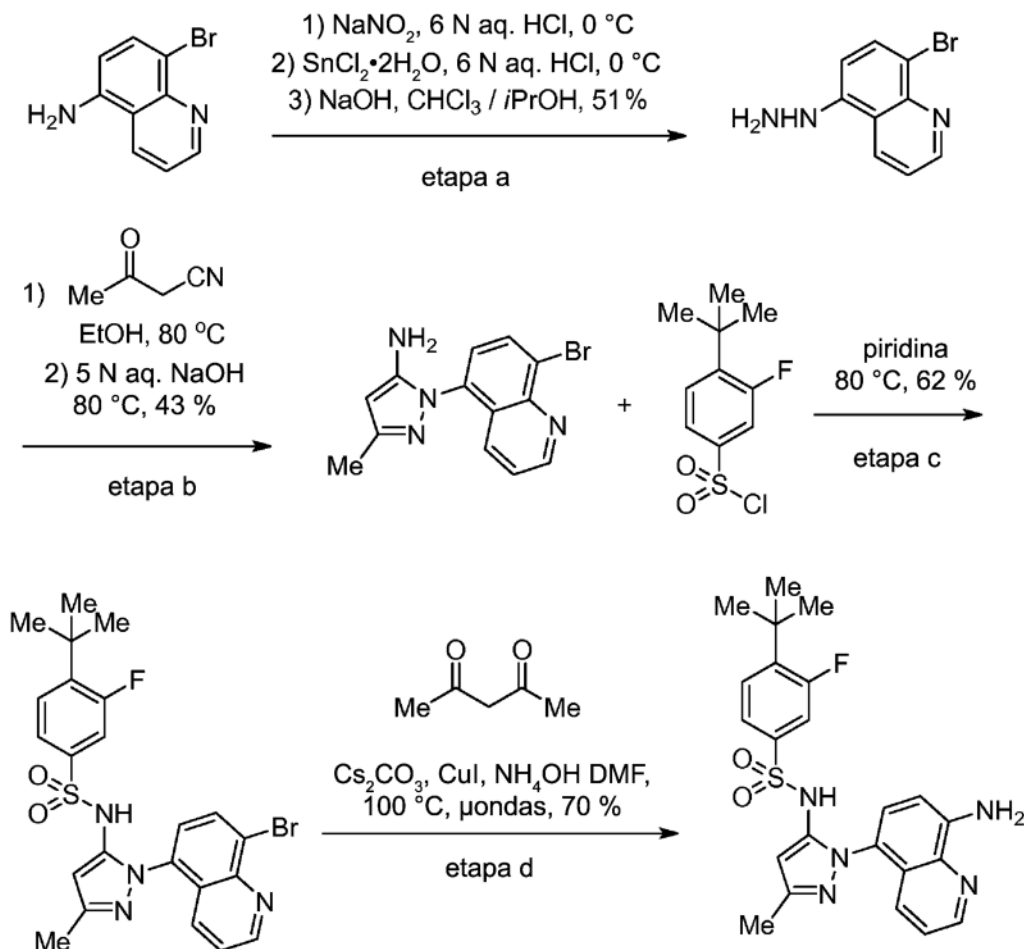
20 b) A un recipiente de agitador Parr que contenía 2-fluoro-4-isopropoxi-4-nitrobenzoceno (2,0 g, 10,1 mmol) y Pd/C (10 % en peso, 0,50 g) en metanol (100 ml) se hidrógeno a 35 psi durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo resultante se usó directamente sin purificación adicional (1,7 g, 10,1 mmol, 100 %).

25 c) A una solución de ácido acético glacial (40 ml) se burbujeó  $\text{SO}_2$ . Al cabo de 15 minutos, se añadió cloruro de cobre (0,50 g, 5,1 mmol) y se continuó el burbujeo de  $\text{SO}_2$  gaseoso hasta que la solución mantuvo un color azul/verde. A otro matraz que contenía 3-fluoro-4-isopropoxianilina bruta (1,5 g, 8,9 mmol) en ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado 1:1 (10 ml) a  $-15^\circ\text{C}$  se añadió una solución de  $\text{NaNO}_2$  (0,75 g, 10,8 mmol) en agua desionizada (3 ml) y se agitó a  $-15^\circ\text{C}$  durante 30 min. Esta solución de diazonio se añadió a continuación lentamente a la solución de cobre preparada y se agitó a  $-15^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió dietil éter (30 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a  $-15^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se añadió dietil éter (30 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo ( $2 \times 10$  ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo al 5-10 % en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,20 g, 0,79 mmol, 9 %).

35 d) Una mezcla de cloruro de 3-fluoro-4-isopropoxibenceno-1-sulfonilo (0,050 g, 0,19 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir del ejemplo 4 etapa b, 0,025 g, 0,11 mmol) y DMAP (0,020 g, 0,16 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,015 g, 0,034 mmol, 31 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 8,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,80 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,45-7,40 (m, 2 H), 7,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,12 (dd,  $J = 2,4, 10,4$  Hz, 1 H), 6,92 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,63 (hept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,37 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  441,2, hallado 441,2.

40

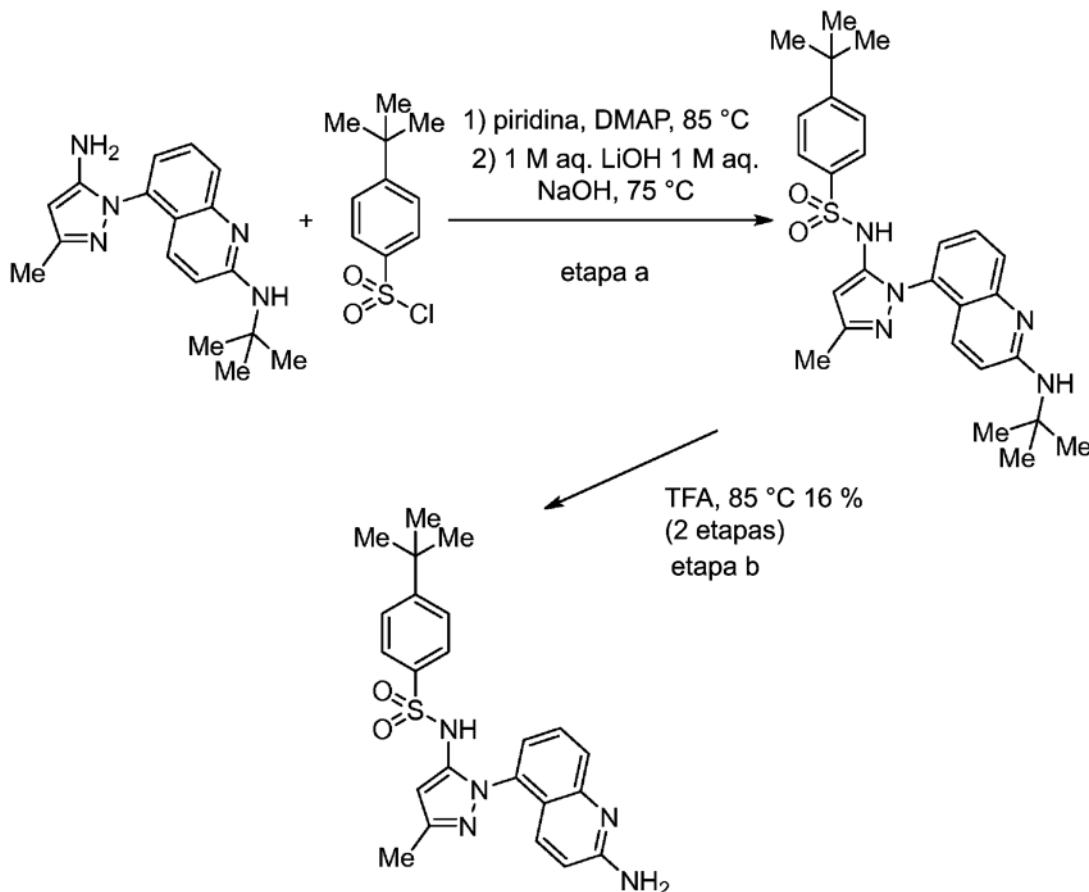
Ejemplo 30: Síntesis de *N*-(1-(8-aminoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-*t*-butil-3-fluorobencenosulfonamida



- 5 a) A una solución en agitación de 5-amino-8-bromoquinolina (1,1 g, 5,0 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (10 ml) a 0 °C se añadió lentamente  $\text{NaNO}_2$  sólido (1,0 g, 14,5 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3,2 g, 12,5 mmol) disuelta en ácido clorhídrico acuoso 6 N (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la solución se neutralizó a pH ~7 con hidróxido de sodio acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ /*i*PrOH 2:1 y la capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo 50 % en hexanos) obteniéndose el compuesto deseado como un sólido amarillo (0,60 g, 2,6 mmol, 51 %).
- 10 b) A una suspensión en agitación de 8-bromo-5-hidrazinilquinolina (2,0 g, 8,4 mmol) y 3-oxo-butironitrilo (0,70 g, 8,4 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de sodio acuoso 5 M (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo 50-100 % en hexanos) obteniéndose un producto como producto deseado (1,1 g, 3,6 mmol, 43 %).
- 15 c) Una mezcla en agitación de cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonyl (preparado a partir del ejemplo 27 etapa c, 1,1 g, 9,39 mmol) y 1-(8-bromoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (0,97 g, 3,2 mmol) en piridina (5 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El sólido bruto se recrystalizó en etanol caliente (5 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración obteniéndose el compuesto deseado (0,10 g, 0,19 mmol, 62 %).
- 20 d) A una solución en agitación de *N*-(1-(8-bromoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-*t*-butil-3-fluorobencenosulfonamida (0,052 g, 0,10 mmol) en hidróxido de amonio (1 ml) y DMF (1 ml) se añadió 2,4-pentanodiona (0,006 g, 0,06 mmol), carbonato de cesio ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 0,064 g, 0,20 mmol), y yoduro de cobre(I) (CuI, 0,0095 g, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con agua desionizada
- 25
- 30

(20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 columna, acetonitrilo–H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido marrón (0,032 g, 0,070 mmol, 70 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 454,2, hallado 454,2.

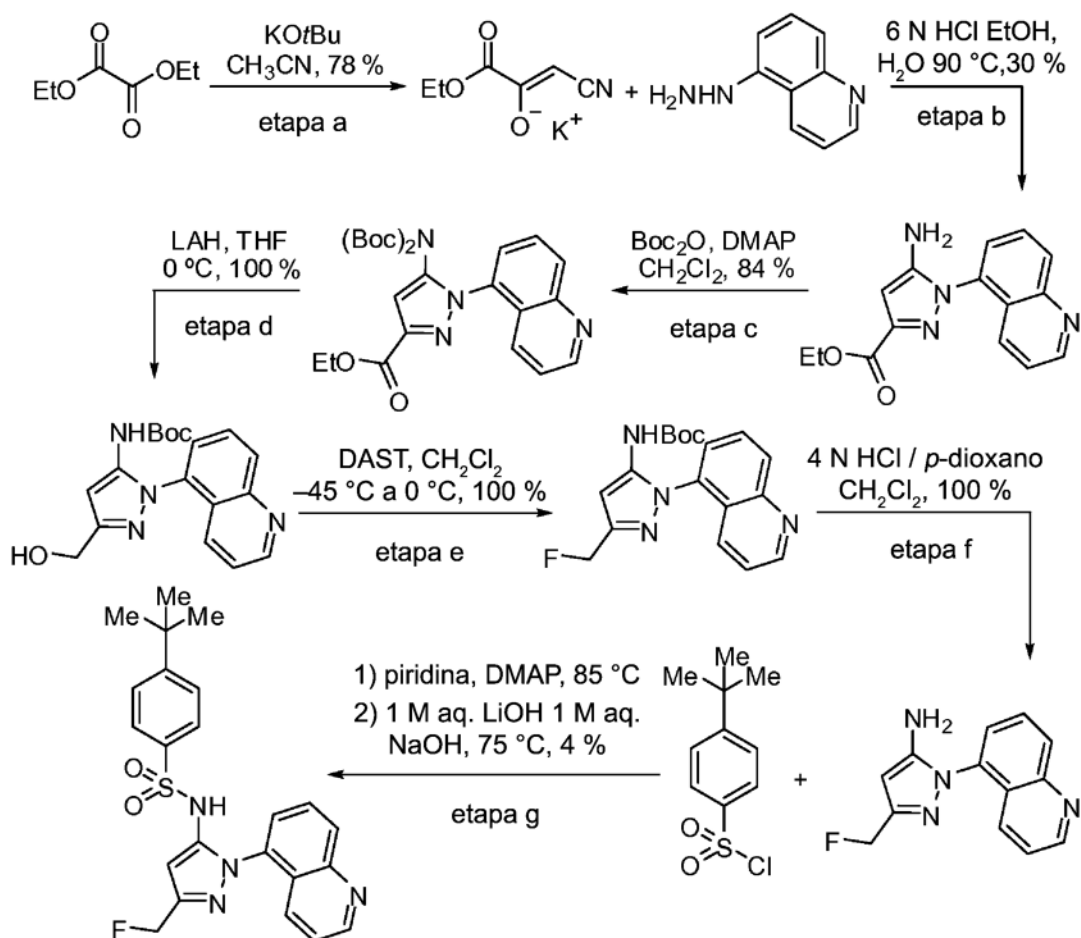
Ejemplo 31: Síntesis de N-(1-(2-aminoquinolin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-*t*-butilbencenosulfonamida



a) Una mezcla de 5-(5-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-*t*-butilquinolin-2-amina bruta (preparada a partir del Ejemplo 28 etapa c, 0,090 g, 0,31 mmol), cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,15 g, 0,65 mmol), y de DMAP (0,022 g, 0,18 mmol) en piridina (3 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

b) El residuo bruto se disolvió en TFA (8 ml) y se calentó a 85 °C durante 6 h con agitación. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El producto bruto se suspendió a continuación en bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18 columna, acetonitrilo–H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del ejemplo en forma de sólido blanco (0,021 g, 0,048 mmol, 16 % durante 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,55–7,54 (m, 2 H), 7,49 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 436,2, hallado 436,3.

Ejemplo 32: Síntesis de 4-*t*-butil-N-(3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



a) A una solución de oxalato de dietilo (25,3 g, 173 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió t-butoxido de potasio (19,5 g, 173 mmol) en tres partes. La suspensión naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y el sólido se recogió mediante filtración obteniéndose un polvo amarillo como el producto deseado (24,3 g, 135,8 mmol, 78 %).

b) A una suspensión en agitación de 5-hidracinilisoquinolina bruta (preparada a partir del Ejemplo 25 etapa a, 6,0 g, 37,7 mmol) y 1-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-olato de potasio (8,1 g, 45,2 mmol) en etanol (36 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 6 N (7,7 ml, 45,2 mmol) y agua desionizada (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se extrajo con cloroformo/iPrOH 2:1. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y la capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El sólido resultante se suspendió en diclorometano/dietil éter y el sólido amarillo se recogió mediante filtración obteniéndose el producto deseado (3,14 g, 11,1 mmol, 30 %).

c) A una solución de 5-amino-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,25 g, 0,89 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió DMAP (0,15 g, 1,2 mmol) y Boc<sub>2</sub>S (0,5 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se añadió acetato de etilo. La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se desecó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 20-50 % en hexanos) proporcionando el producto deseado (0,36 g, 0,75 mmol, 84 %).

d) A una solución de 5-(bis(t-butoxicarbonil)amino)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,41 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (LAH, solución 2,0 M en THF, 0,48 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa saturada de tartrato de potasio sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se desecaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron *al vacío* obteniéndose el producto bruto monoprotegido (0,14 g, 0,41 mmol, 100 %).

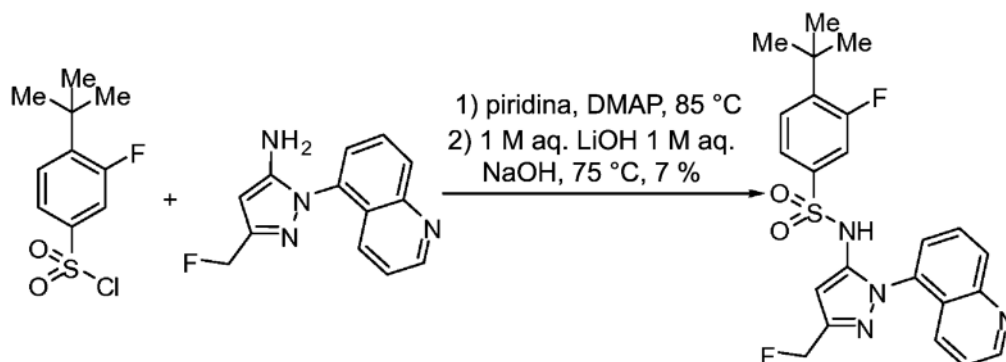
e) A una solución en agitación de 3-(hidroximetil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de t-butilo (0,20 g, 0,59 mmol) en diclorometano (6 ml) a -45 °C se añadió trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre (DAST, 0,15 ml, 1,2 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se

vertió a continuación a hielo y se añadió solución acuosa de carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto resultante se usó sin purificación adicional (0,20 g, 0,59 mmol, 100 %).

f) A una solución en agitación de 3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de *t*-butilo (0,20 g, 0,59 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (1 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (solución 4 N en *p*-dioxano, 10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el material volátil orgánico se retiró *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en clorometano/*i*PrOH 2:1 y se lavó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se desecó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se usó sin purificación adicional (0,14 g, 0,59 mmol, 100 %).

g) A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,085 g, 0,37 mmol), 3-(difluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,05 g, 0,21 mmol), y DMAP (0,025 g, 0,19 mmol) en piridina (1,0 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,0040 g, 0,009 mmol, 4 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,86 (dd,  $J = 1,2, 4,0$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,79 (dd,  $J = 8,4, 8,4$  Hz, 1 H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,43–7,37 (m, 4 H), 6,24 (s, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  439,2, hallado 439,1.

Ejemplo 33: Síntesis de 4-*t*-butil-3-fluoro-*N*-(3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (preparado a partir del ejemplo 27 etapa c, 0,050 g, 0,20 mmol), 3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,025 g, 0,10 mmol), y DMAP (0,012 g, 0,095 mmol) en piridina (3 ml) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1 % como eluyente) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,003 g, 0,007 mmol, 7 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,83 (dd,  $J = 4,4, 11,6$  Hz, 1 H), 8,10 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1 H), 7,83 (ddd,  $J = 1,6, 7,6, 8,8$  Hz, 1 H), 7,63 (dd,  $J = 0,8, 8,8$  Hz, 1 H), 7,53 (dd,  $J = 0,8, 7,6$  Hz, 1 H), 7,41 (dd,  $J = 1,6, 8,4$  Hz, 1 H), 7,38–7,31 (m, 2 H), 7,24 (dd,  $J = 1,6, 12,4$  Hz, 1 H), 6,05 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 1,40 (d,  $J = 0,8$  Hz, 9 H); MS: (ES)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  457,2, hallado 457,2.

Medición de la eficacia de los moduladores de quimioquina

#### Ensayos *in vitro*

Se puede usar una variedad de ensayos para evaluar los compuestos proporcionados en la presente descripción, incluidos ensayos de señalización, quimiotaxis (ensayos de migración), ensayos de unión a ligandos y otros ensayos de respuesta celular. Se pueden usar ensayos de señalización de receptores de quimioquina para medir la capacidad de un compuesto, tal como un posible antagonista de CCR(9) para bloquear la señalización inducida por ligandos de CCR(9) (por ejemplo, TECK). El bloqueo de dicha señalización puede ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, tales como las inflamaciones intestinales, una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, asma, enfermedades fibróticas, rechazo del injerto, alergias a alimentos mediadas por el sistema inmunitario, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma gástrico, leucemia, tumor sólido, leucemia linfocítica aguda, melanoma, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, enfermedad hepática inflamatoria, o íleo

posoperatorio. Se puede usar un ensayo de quimiotaxis para medir la capacidad de un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de quimioquina, para bloquear la migración celular mediada por quimioquinas in vitro. Se cree que este último se parece a la migración celular inducida por quimioquinas in vivo. Se pueden usar también un ensayo de unión a ligandos para medir la capacidad de un compuesto, tal como un posible antagonista de CCR(9) para bloquear la interacción de TECK, u otros ligandos de CCR(9) con su receptor.

En un ensayo adecuado, se usa una proteína de quimioquina (ya sea aislada o recombinante) u otro ligando que tiene al menos una propiedad, actividad o característica funcional de una proteína de quimioquina de mamífero. La propiedad puede ser una propiedad de unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, la activación de una proteína G de mamífero, inducción de un aumento rápido y transitorio en la concentración del ion calcio libre citosólico), la función de respuesta celular (por ejemplo, la estimulación de la quimiotaxis o liberación de mediador inflamatorio mediante leucocitos).

El ensayo puede ser un ensayo basado en células en el que se utilizan células transfectadas de forma estable o transitoria con un vector o casete de expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor de quimioquinas. También se pueden usar líneas celulares o células primarias aisladas que expresan de forma natural la quimioquina. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un agente putativo en condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar con el uso de técnicas estándar. Por ejemplo, el grado de unión se puede determinar con relación a un control adecuado (por ejemplo, con relación al fondo en ausencia de un agente putativo, o con relación a un ligando conocido). Opcionalmente, se puede usar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contiene el receptor en lugar de células enteras.

La detección de unión o formación de complejos se puede detectar directa o indirectamente. Por ejemplo, el agente putativo se puede marcar con un marcador adecuado (por ejemplo, marcador fluorescente, marcador quimioluminiscente, marcador isotópico, marcador enzimático) y la unión se puede determinar mediante la detección del marcador. La unión específica y/o competitiva se puede evaluar mediante estudios de competición o de desplazamiento, con el uso de un agente o un ligando no marcado (por ejemplo, TECK) como competidor.

Los ensayos de inhibición de unión se pueden usar para evaluar los presentes compuestos. En estos ensayos, los compuestos se evalúan como inhibidores de unión a ligandos usando, por ejemplo, ligandos TECK o constituidos por moléculas pequeñas. El receptor CCR(9) se pone en contacto con un ligando en presencia o ausencia de un agente de prueba, y se realiza una medida de unión a ligandos. Una reducción en el grado de unión del ligando es indicativa de la inhibición de la unión por parte del agente de prueba. Los ensayos de inhibición de unión se pueden llevar a cabo mediante el uso de células completas que expresan el receptor, o una fracción de membrana de las células que expresan el receptor.

Además, la unión de un receptor acoplado a proteína G mediante, por ejemplo, un agonista, puede dar lugar a un evento de señalización por parte del receptor. Por consiguiente, también se pueden usar ensayos de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y la inducción de la función de señalización mediante un agente se puede monitorizar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el nivel de actividad de proteínas G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización posteriores activados por la unión al receptor, se puede(n) analizar mediante métodos conocidos (véase, por ejemplo, PCT/US97/15915; Neote y col., Cell, 72:415425 (1993); Van Riper y col., J. Exp. Med., 177:851-856 (1993) y Dahinden y col., J. Exp. Med., 179:751-756 (1994)). Los ensayos de señalización de calcio también miden la actividad de GPCR midiendo la concentración de calcio intracelular a lo largo del tiempo, preferiblemente antes y después de la unión del receptor/ligando en presencia o ausencia de un agente de prueba. Estos ensayos son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, tal como los de la presente invención, para generar el mediador de señalización del receptor mediante la unión a un receptor de interés. Además, estos ensayos son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, tal como los de la presente invención, para inhibir la generación del mediador de señalización del receptor al interferir con la unión entre un receptor de interés y un ligando.

En los ensayos de señalización de calcio usados para determinar la capacidad de un compuesto para interferir con la unión entre un receptor de quimioquinas y un ligando de quimioquina conocido, se incuban en primer lugar células que expresan receptores de quimioquina (células que expresan CCR(9), tales como células MOLT-4 de la línea de linfocitos T) con un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de quimioquina a concentraciones crecientes. El número de celdas puede ser de  $10^5$  a  $5 \times 10^6$  células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto sometido a ensayo puede estar comprendida en el intervalo de 0 a 100  $\mu$ M. Tras un período de incubación (que puede oscilar de 5 a 60 minutos), las células tratadas se colocan en un lector de placas de preparación de imágenes fluorométricas (FLIPR®) (comercializado por Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) según las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR® es bien conocido por los expertos en la técnica como un método estándar para realizar los ensayos. Las células se estimulan a continuación con una cantidad apropiada de ligando de quimioquina (TECK para CCR(9)) a la concentración final de 5-100 nM y se registra la señal de aumento del calcio intracelular (también denominado de flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre la quimioquina y el ligando se puede calcular como un valor IC<sub>50</sub> (la concentración necesaria para ocasionar un 50 % de inhibición en la señalización) o IC<sub>90</sub> (90 % de inhibición).

Se pueden utilizar ensayos de quimiotaxis para evaluar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en la presente descripción. Estos ensayos se basan en la migración funcional de las células in vitro o in vivo inducida por un agente, y pueden usarse para evaluar la unión y/o el efecto de los ligandos, inhibidores o agonistas en la quimiotaxis. En la técnica se conocen diversos ensayos de quimiotaxis y se puede

usar cualquier ensayo adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Ejemplos de ensayos adecuados incluyen los descritos en PCT/US97/15915; Springer y col., WO 94/20142; Berman y col., Immunol. Invest., 17:625-677 (1988); y Kavanaugh y col., J. Immunol., 146:4149-4156 (1991)).

Los ensayos de quimiotaxis celular in vitro se pueden llevar a cabo utilizando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX™). El sistema ChemoTX™ es bien conocido por los expertos en la técnica como un tipo de instrumento quimiotáctico/de migración celular. En este ensayo, las células que expresan CCR(9) (tales como MOLT-4) se incuban en primer lugar con un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de CCR(9) a concentraciones crecientes. De forma típica, se utilizan cincuenta mil células por pocillo, pero la cantidad puede estar comprendida de 10<sup>3</sup>-10<sup>6</sup> células por pocillo. El ligando de quimioquina (por ejemplo, el ligando de CCR(9) TECK, de forma típica a 50 nM (aunque puede oscilar de 5-100 nM)), se coloca en la cámara inferior y se monta el aparato de migración. A continuación se colocan veinte microlitros de las células tratadas con el compuesto experimental sobre la membrana. Se deja que se produzca migración a 37 °C durante un período de tiempo, de forma típica 2,5 horas para CCR(9). Al final de la incubación, se cuantifica el número de células que han migrado a través de la membrana hacia la cámara inferior. La eficacia de un compuesto como inhibidor de la migración celular mediada por quimioquinas se puede calcular como IC<sub>50</sub> (la concentración necesaria para reducir la migración de las células en un 50 %) o IC<sub>90</sub> (para 90 % de inhibición).

#### Modelos de eficacia in vivo para la IBD humana

La infiltración de linfocitos T en el intestino delgado y el colon se ha relacionado con la patogénesis de las inflamaciones intestinales que incluyen enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones relevantes de linfocitos T hacia el intestino es un enfoque eficaz para tratar la IBD humana. CCR(9) se expresa en linfocitos T del intestino en la sangre periférica, elevada en pacientes con inflamación del intestino delgado, tal como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celiaca. El ligando de CCR(9) TECK se expresa en el intestino delgado. Por eso se cree que este ligando-receptor desempeña un papel en el desarrollo de la IBD mediante la migración de linfocitos T hacia el intestino. Existen y se pueden usar varios modelos animales para evaluar los compuestos de interés, tales como posibles antagonistas de CCR(9), según su capacidad para influir en la migración de linfocitos T y/o en la afección o enfermedad, lo que podría permitir realizar predicciones de eficacia de los antagonistas en los humanos.

#### Modelos animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana

Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (Panwala y col., J Immunol., 161(10):5733-44 (1998)) implica la delección genética del gen de multirresistencia a fármacos (MDR) murino. Los ratones KO MDR (ratones MDR -/-) son susceptibles a desarrollar una inflamación intestinal espontánea y severa cuando se mantienen en condiciones de facilidad exentas de patógenos específicos. La inflamación intestinal observada en los ratones MDR -/- tiene una patología similar a la de la inflamación intestinal (IBD) y está definida por la infiltración de linfocitos T de tipo Th1 en la lámina propia del intestino grueso.

Otro modelo murino fue descrito por Davidson y col., J Exp Med., 184(1):241-51(1986). En este modelo, se suprimió el gen IL-10 murino y se causó en los ratones una deficiencia en la producción de interleucina 10 (IL-10-/-). Estos ratones desarrollan una inflamación intestinal (IBD) crónica predominante en el colon y que comparte características histopatológicas con la IBD humana.

Otro modelo murino para la IBD ha sido descrito por Powrie y col., Int. Immunol., 5(11):1461-71 (1993), en el que un subconjunto de linfocitos T CD4+ (denominados CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifica y se transfiere de forma adoptiva a ratones inmunodeficientes (tales como ratones C.B-17 scid). El animal restaurado con la población de linfocitos T CD4+ CD45RBhigh desarrolló una enfermedad degenerativa letal con infiltrados celulares mononucleares en el colon, patológicamente similares a la IBD humana.

El modelo TNF ARE(-/-). El papel del TNF en la enfermedad de Crohn en humanos ha sido demostrado más recientemente por el éxito del tratamiento usando anticuerpos alfa anti-TNF por Targan y col., N. Engl. J Med., 337(15):1029-35 (1997). Los ratones con producción aberrante de TNF-alfa debido a una alteración genética del gen de TNF (ARE(-/-)) desarrollan inflamaciones intestinales similares a la enfermedad de Crohn (véase Kontoyiannis y col., Immunity, 10(3):387-98 (1999)).

El modelo SAMP/yit. Este modelo es descrito por Kosiewicz y col., J Clin. Invest., 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratón, SAMP/Yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el íleon terminal. La ileítis resultante se caracteriza por una infiltración masiva de linfocitos T activados en la lámina propia, y tiene un parecido notable con la enfermedad de Crohn humana.

Ejemplos de ensayos in vitro

## Reactivos

Se obtuvieron células MOLT-4 de la Asociación Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA) y se cultivaron en medio de cultivo de tejido RPMI suplementado con suero fetal de ternero al 10 % en un incubador de CO<sub>2</sub> humidificado al 5 % a 37 °C. Se obtuvieron proteínas quimioquina humanas recombinantes TECK de R&D Systems (Minneapolis, MN). Se adquirieron microcámaras de quimiotaxis ChemoTX® de Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Se adquirieron kits de proliferación de células CyQUANT® de Molecular Probes (Eugene, Oregon). Se adquirió tinte indicador de calcio Fluo-4 AM de Molecular Devices (Mountain View, CA).

## Evaluación de un modulador experimental en un ensayo de movilización de calcio

Se usó un ensayo de movilización de calcio citoplasmático para determinar la eficacia de posibles antagonistas de receptor para bloquear las señales mediadas por receptores de quimioquina, tales como CCR(9). Este ensayo se realizó rutinariamente usando el lector de placa de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices). Las células MOLT-4 se etiquetaron con tinte indicador fluorescente Fluo-4 (Molecular Devices) según las instrucciones del fabricante. Después del marcado, las células se recogieron mediante centrifugación (400 x g durante 5 min a temperatura ambiente) y se resuspendieron en HBSS a una densidad celular de  $2,5 \times 10^6$  células/ml. Se prepararon compuestos experimentales en DMSO 100 % a 100 veces la concentración final; generalmente, se sometió a ensayo un rango de concentraciones de cada compuesto, siendo las concentraciones finales de 0,1 nM a 10.000 nM. Las células marcadas (300 µl) se mezclaron con compuesto o un volumen igual de DMSO (3 µl) en una placa de 96 pocillos; tras un mezclado intenso, se añadieron 50 µl de esta mezcla de células/compuestos a cada uno de los cuatro pocillos de una placa de FLIPR de 384 pocillos. El agonista de quimioquina (es decir, hTECK), preparado en HBSS a una concentración 5 veces superior a la concentración EC<sub>50</sub> previamente determinada, se añadió a cada pocillo y los cambios resultantes en la intensidad fluorescente, indicativa de la señalización mediada por receptores de quimioquina se registraron en el FLIPR. Los valores IC<sub>50</sub> del compuesto se calcularon con estos datos usando el software Graphpad Prism (Graphpad Software) y un modelo de competición en el sitio de regresión no lineal.

## Evaluación de un modulador experimental en un ensayo de quimiotaxis sérica

Se usó un ensayo de quimiotaxis sérica para determinar la eficacia de posibles antagonistas de receptor para bloquear la mediación mediada por receptores de quimioquina, tales como CCR(9). Este ensayo se realizó utilizando el sistema de microcámaras ChemoTX® con una membrana de policarbonato con un tamaño de poro de 5 µm. Las células MOLT-4 se recogieron mediante centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente, a continuación se suspendieron a 50 millones/ml en suero humano, que contenía HEPES 50 mM (pH final de 7,2). El compuesto ensayado o un volumen equivalente de su disolvente (DMSO) se añadió a continuación a la mezcla de células/suero a una concentración final de DMSO de 0,125 % (v/v), y esta mezcla se incubó a continuación a 37 °C durante una hora. Por separado, se diluyó TECK humana recombinante con tampón de quimiotaxis (HBSS + BSA 0,1 %), cubriendo generalmente un intervalo de 0,1 nM a 500 nM, tras lo cual se colocaron 29 µl de quimioquina diluida en los pocillos inferiores de la placa de ChemoTX®. La membrana de policarbonato de 5 µm (tamaño de poro) se colocó sobre la placa, y se transfirieron 20 µl de la mezcla de células/compuesto a cada pocillo de la membrana. Las placas se incubaron a 37 °C durante 90 minutos, tras lo cual las membranas de policarbonato se retiraron y se añadieron 5 µl del agente intercalante de ADN CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) a los pocillos inferiores. La cantidad de fluorescencia, que corresponde al número de células migradas, se midió mediante el uso de un lector de placa Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

Los valores A<sub>2</sub> se calcularon a partir de la siguiente ecuación, comparando la eficacia del compuesto experimental con la del control con solo DMSO a niveles de quimioquina equiactivos:

$$\text{Log}(A_2) = \text{log}[\text{fármaco}(M)] - \text{log}[(A'/A) - 1]$$

donde A refleja la potencia del agonista en ausencia de antagonista y A' refleja la potencia del agonista en presencia de antagonista a una concentración dada de fármaco ([fármaco (M)]).

## Ejemplos de ensayos de eficacia in vivo

## Evaluación de un modulador experimental en un modelo de tráfico de linfocitos T dependiente de CCR(9)

Se prepararon suspensiones monocelulares de bazo y ganglios linfáticos de ratones OT-I Tg CD45.1. Se inyectó un total de  $15 \times 10^6$  células (aproximadamente  $3 \times 10^6$  linfocitos T CD8) en ratones CD45.2 C57BL/6n congénicos del mismo sexo (de 8-10 semanas de edad). Al cabo de 24 horas, los animales se inmunizaron mediante alimentación forzada por vía oral con 25 mg de proteína ovoalbúmina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) + 10 µg de toxina colérica (Calbiochem, San Diego, CA). Se administraron antagonistas de CCR(9) antes de ovoalbúmina oral en un marco de tiempo dictado por su farmacocinética de ratón y con dosificación constante. Cinco días después de la inmunización, los animales fueron sacrificados y se extrajeron sus intestinos delgados. Se retiraron los parches de Peyer y, después de lavar con PBS, el intestino se abrió en un cuadrado húmedo de tela Optima (Allegiance Healthcare) La mucosa se raspó con un escalpelo y a continuación se disoció agitando en 50 ml de medio que contenía suero de ternero recién nacido al 10 % y DTT (1 mM) durante 15 min a temperatura

ambiente. Tras la centrifugación, los gránulos se resuspendieron en PBS que contenía suero de ternero recién nacido al 10 %, se agitaron con vórtex durante 3 minutos, y se hicieron pasar rápidamente a través de una columna de lana de vidrio (1,6 g empaquetada en una jeringa de 20 ml; Fisher Scientific). Los IEL se purificaron adicionalmente en un gradiente Ficoll-Paque y se tiñeron con mAbs para análisis de citometría de flujo. Los linfocitos T OT-1 Tg CD45.1 transferidos se detectaron y cuantificaron mediante citometría de flujo. En este modelo, el tratamiento con un compuesto de la invención dio lugar a una reducción significativa de la frecuencia de linfocitos T OT-1 Tg CD45.1 dirigidos hacia el intestino delgado en respuesta al antígeno.

#### Evaluación de un modulador experimental en un modelo de transferencia de células de colitis

Se generaron suspensiones monocelulares de linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD25 purificados del bazo y de ganglios linfáticos de ratones Balb/c. A continuación, se transfirieron 1 x 10<sup>6</sup> linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD25 a ratones CB17 SCID del mismo sexo y de la misma edad. Los ratones receptores de CD4<sup>+</sup> CD25 recibieron un vehículo o bien un compuesto de la invención comenzando 2 h antes de la transferencia. Los pesos corporales de los ratones se monitorizaron semanalmente; a medida que desarrollan la enfermedad, los ratones pierden peso. Los ratones en los que se ha ralentizado el avance de la enfermedad tendrán una diferencia marcada en su peso corporal con respecto a los ratones a los que se suministra vehículo. Al final del estudio, se pesan las colonias de los ratones y se miden para evaluar la remodelación del tejido objetivo. También se midieron los cambios en las citoquinas en homogeneizados de tejido colónico. El tratamiento con un compuesto de la invención produce una protección significativa frente al desgaste asociado con la enfermedad, así como una normalización de la remodelación colónica y de los niveles de citoquinas proinflamatorias.

#### Evaluación de un modulador experimental en un modelo de inhibición de propagación de VIH

En los ratones de médula ósea/hígado/timo, o "BLT" (por sus siglas en inglés), se implantan quirúrgicamente organoides fetales tímicos y del hígado a ratones (NOD)/SCID diabéticos no obesos (que carecen de linfocitos T y B endógenos), como en el sistema SCID-hu. A continuación, los ratones se irradian subletalmente y se les trasplantan células madre CD34<sup>+</sup> autólogas obtenidas de hígado fetal que se hospedan en la médula ósea murina, recibiendo efectivamente un trasplante de médula ósea humana y dando lugar a un conjunto de células humanas en la sangre periférica, incluidos linfocitos T y B maduros, monocitos, macrófagos, y células dendríticas, todos los cuales muestran una amplia infiltración de órganos y tejidos, incluido el hígado, el pulmón y del tracto gastrointestinal. Después del trasplante, se administra un compuesto de la invención a ratones trasplantados para inhibir el tráfico de células humanas en el tracto gastrointestinal, una fuente principal de interacción linfocitos T/VIH. La eficacia del compuesto se mide como una reducción en la carga viral en la sangre mediante técnicas estándar.

#### Evaluación de un modulador experimental en un modelo de artritis

Se lleva a cabo un estudio de 17 días de artritis inducida por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un modulador en la hinchazón clínica del tobillo inducida por la artritis. La artritis inducida por colágeno en rata es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para la prueba preclínica de numerosos agentes antiartríticos (ver Trentham y col., *J. Exp. Med.* 146(3):857-868 (1977), Bendele y col., *Toxicologic Pathol.* 27:134-142 (1999), Bendele y col., *Arthritis. Rheum.* 42:498-506 (1999)). Las señales de identidad de este modelo son la presentación y el desarrollo previsible de una inflamación poliarticular robusta y fácilmente medible, una marcada destrucción del cartílago en asociación con la formación de un pannus y una resorción ósea y proliferación ósea periosteal de leves a moderadas.

Se anestesian ratas Lewus hembra (de aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyecta adyuvante incompleto de Freund que contiene 2 mg/ml de colágeno bovino de tipo II en la base de la cola y dos sitios en el dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. El modulador experimental se administra diariamente mediante inyección subcutánea desde el día 9 hasta el día 17 a una dosis de 100 mg/kg y un volumen de 1 ml/kg en el vehículo siguiente (Cremaphore EL 24,5 %, aceite corriente 24,5 %, alcohol bencílico 1 % y agua destilada 50 %). Diariamente se llevan a cabo mediciones de calibre del diámetro de las articulaciones del tobillo, y se toma la reducción de la hinchazón de las articulaciones como una medida de la eficacia.

#### Evaluación de un modulador experimental en un modelo de colitis ulcerosa

Los ratones KO MDR1a, que carecen del gen de glucoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis en condiciones específicas exentas de patógenos. La patología de estos animales se ha caracterizado como la inflamación mediada por linfocitos T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en humanos. La enfermedad normalmente comienza a desarrollarse alrededor de 8-10 semanas después del nacimiento. Sin embargo, las edades en las cuales emerge la enfermedad y el nivel de penetrancia final muchas veces varían considerablemente entre las diferentes instalaciones de producción animal.

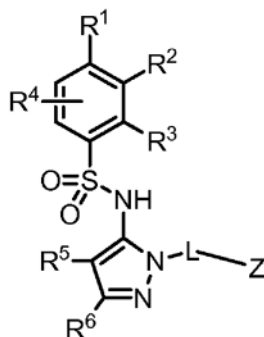
En un estudio en el que se utilizaron ratones KO MDR1a, se evaluó un antagonista de CCR(9) de la invención mediante la administración profiláctica según su capacidad para retardar la presentación de la enfermedad. Se administró 10-100 mg/kg una vez a la semana a ratones hembra (n=34) mediante inyecciones subcutáneas durante 14 semanas consecutivas a partir de 10 semanas de edad. El estudio se evaluó mediante retraso del crecimiento asociado con IBD y se demostró que el compuesto experimental era eficaz en este modelo.

Evaluación de un modulador experimental en un modelo de ratón de asma

En este ejemplo se describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas para el tratamiento del asma. Un modelo animal de asma puede inducirse sensibilizando roedores frente a un antígeno experimental, por ejemplo, ovoalbúmina ("OVA") mediante inmunización estándar y, posteriormente, introduciendo el mismo antígeno en el pulmón de los roedores mediante aerosolización. Tres series de grupos de roedores que comprenden 10 roedores por grupo sensibilizados activamente el día 0 mediante una única inyección i.p. con 100 ug de OVA en solución salina tamponada con fosfato (PBS), junto con un adyuvante, por ejemplo, hidróxido de aluminio. Once días después de la sensibilización, los animales se colocan en una cámara de plexiglas y se estimulan con OVA en forma de aerosol (1 %) durante 30 minutos utilizando el nebulizador ultrasónico (De Vilbliss). Una serie de ratones recibe de forma adicional PBS y Tween 0,5 % i.p. durante la sensibilización inicial y posteriormente, con diferentes programaciones de dosificación, hasta lograr la estimulación mediante OVA en forma de aerosol. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben dosificaciones diferentes del antagonista de CCR4 suministradas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oralmente, o mediante cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial y, posteriormente, a diferentes programaciones de dosificación, hasta la completa estimulación mediante OVA en forma de aerosol. Una tercera serie de ratones, que sirven como control positivo, consiste en grupos tratados con IL-10 i.p., anticuerpos anti-IL-4 i.p., o anticuerpos i.p. anti-IL5 durante la sensibilización inicial y, posteriormente, a diferentes programaciones de dosificación, hasta la completa estimulación mediante OVA en forma de aerosol. Los animales se analizan posteriormente en momentos diferentes después de la estimulación con OVA en forma de aerosol en términos de función pulmonar, infiltrados celulares en lavado broncoalveolar (BAL), análisis histológico de pulmones y medición de los títulos de IgE específicos de OVA sérica.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal del mismo de la fórmula (II):



(II)

donde

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquilamino  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido y heterociclilo  $C_{3-10}$  sustituido o no sustituido;

$R^2$  es H, F, Cl o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido; o

$R^1$  y  $R^2$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no aromático o un anillo heterocíclico;

$R^3$  es H, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, o halo;

$R^4$  es H o F;

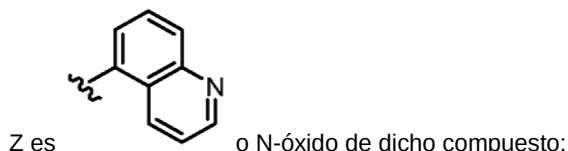
$R^5$  es H, F, Cl, o  $-CH_3$ ;

$R^6$  es H, halo,  $-CN$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NH_2$ , aminoalquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido;

$R^a$  es H o alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido;

en donde  $R^5$  y  $R^6$  pueden conformar, conjuntamente, un anillo carbocíclico;

L es un enlace,  $-CH_2-$ , o  $-CH(CH_3)-$ ; y



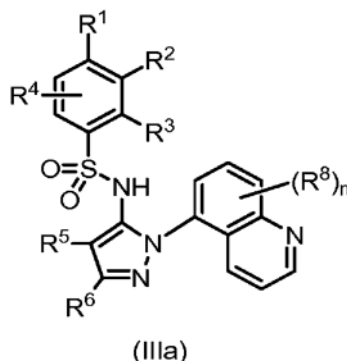
en donde el grupo Z puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes  $R^8$  seleccionados independientemente;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo,  $-CN$ ,  $-OH$ , oxo, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido,  $-NR^{20}R^{21}$ , arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; y

$R^{20}$  y  $R^{21}$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo, en donde  
 $R^1$  es alquilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido;  
 $R^2$  es H;  
 $R^3$  es H;  
 $R^4$  es H;  
 $R^5$  es H; y  
 $R^6$  es alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido,  $-CN$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NH_2$ , o aminoalquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo, en donde  
 $R^1$  es  $-C(CH_3)_3$ ;  
 $R^2$  es F;  
 $R^3$  es H;  
 $R^4$  es H;  
 $R^5$  es H; y  
 $R^6$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ , o  $-CF_3$ .

4. El compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo, de fórmula (IIIa):



en donde

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{2-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquilamino  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido y heterociclilo  $C_{3-10}$  sustituido o no sustituido;

$R^2$  es H, F, Cl o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido; o

$R^1$  y  $R^2$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no aromático o un anillo heterocíclico;

$R^3$  es H, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, o halo;

$R^4$  es H o F;

$R^5$  es H, F, Cl, o  $-CH_3$ ;

$R^6$  es H, halo,  $-CN$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NH_2$ , aminoalquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido;

$R^a$  es H o alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido;

o en donde  $R^5$  y  $R^6$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo,  $-CN$ ,  $-OH$ , oxo, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido,  $-NR^{20}R^{21}$ , arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

$R^{20}$  y  $R^{21}$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-8}$  sustituido o no sustituido; y

$n$  es 0, 1, 2 o 3.

5. El compuesto de la reivindicación 4 o sal del mismo, en donde

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en:  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ,  $-C(CH_2CH_2)CN$ ,  $-C(OH)(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OC(CH_3)_3$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-OCF_3$  y morfolino;

$R^2$  es H, F, o Cl; o

$R^1$  y  $R^2$  pueden formar, conjuntamente,  $-OC(CH_3)_2CH_2-$  o  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ ;

$R^3$  es H,  $-CH_3$ , o  $-OCH_3$ ;

$R^4$  es H o F;

$R^5$  es H;

$R^6$  es H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CN$ , o  $-CONH_2$ ; y

cada  $R^8$  es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ , y  $-CN$ .

6. El compuesto de la reivindicación 5 o sal del mismo, en donde  $R^1$  es  $-C(CH_3)_3$ .

7. El compuesto de la reivindicación 6 o sal del mismo, en donde

$R^2$  es H o F;

$R^3$  es H;

$R^4$  es H; y

$R^6$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ , o  $-CF_3$ .

8. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. El compuesto o sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la composición de la reivindicación 8, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CCR(9) en un individuo.

10. El compuesto o sal del mismo o composición para usar de la reivindicación 9, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) se selecciona del grupo que consiste en inflamaciones intestinales, una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, asma, enfermedades fibróticas, rechazo de injerto,

- 5 enfermedad de injerto contra huésped, alergias alimentarias de mediación inmunitaria, enfermedades autoinmunes, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma tímico, leucemia, tumor sólido, leucemia linfocítica aguda, melanoma, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, enfermedad inflamatoria hepática, íleo posoperatorio, colitis microscópica, ileítis, enteritis, vaginitis, urticaria, prurito, vasculitis,
- 10 espondiloartropatías, esclerodermia, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, fibromialgia, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus sistémico, eritematoso, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, glomerulonefritis, aterosclerosis, miositis, encefalitis, meningitis, nefritis, septicemia, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, fibrosis pulmonar, síndrome del intestino irritable, colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico.
11. El compuesto o sal del mismo o composición para usar de la reivindicación 10, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) se selecciona del grupo que consiste en: colangitis esclerosante primaria,
- 15 asma, enfermedades inflamatorias del colon, enfermedad hepática inflamatoria e íleo posoperatorio.
12. El compuesto o sal del mismo o composición para usar de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) es una enfermedad inflamatoria intestinal seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- 20 13. El compuesto o sal del mismo o composición para usar de la reivindicación 10, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) es enfermedad de injerto contra huésped.
14. El compuesto o sal del mismo o composición para usar de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13,
- 25 en donde además se administra al sujeto un agente antiinflamatorio o analgésico.
15. El compuesto o sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar como medicamento.