



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 618**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07810331 .4**

96 Fecha de presentación : **10.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049515**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54

Título: **Triazol piridil bencenosulfonamidas como moduladores del CCR2 o CCR9 para el tratamiento de la arteriosclerosis.**

30

Prioridad: **14.07.2006 US 831042 P**
22.06.2007 US 945854 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

73

Titular/es: **CHEMOCENTRYX, Inc.**
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US

72

Inventor/es: **Charvat, Trevor, T.;**
Hu, Cheng;
Jin, Jeff;
Li, Yandong;
Melikian, Anita;
Pennell, Andrew, M.K.;
Punna, Sreenivas;
Ungashe, Solomon y
Zeng, Yibin

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 358 618 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

ANTECEDENTES

5 La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de esos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces al inhibir la unión o la función de algunas quimioquinas a los receptores de quimioquinas. Como antagonistas o moduladores de receptores de quimioquinas, los compuestos y composiciones tienen utilidad en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades con trastorno inmunitario.

10 Las quimioquinas, también conocidas como citoquinas 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. Las quimioquinas atraen varios tipos de células del sistema inmunitario, tales como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, y hacen que migren de la sangre a varios tejidos linfoides y no linfoides. Median la infiltración de células inflamatorias a los sitios de inflamación, y son responsables del inicio y la perpetuación de muchas enfermedades inflamatorias (revisado por Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 6:865-873 (1994)).

15 Además de estimular la quimiotaxis, las quimioquinas pueden inducir otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma celular, la exocitosis de gránulos, la regulación al alza de las integrinas, la formación de lípidos bioactivos (p. ej., leucotrienos), el estallido respiratorio asociado con la activación de leucocitos, la proliferación celular, la resistencia a la inducción de apoptosis y angiogénesis. De este modo, las quimioquinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, ocasionando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación. También son estimuladores de una multitud de procesos celulares que acarrearán importantes funciones fisiológicas así como consecuencias patológicas.

20 Las quimioquinas ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores de quimioquinas expresados por las células sensibles. Los receptores de quimioquinas son una clase de receptores acoplados a proteína G, también conocidos como receptores siete transmembrana, encontrados sobre la superficie de una gran variedad de tipos celulares tales como leucocitos, células endoteliales, células de la musculatura lisa y células tumorales.

25 Las quimioquinas y los receptores de quimioquinas son expresados por células renales intrínsecas y células infiltrantes durante la inflamación renal (Segeer et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11:152-76 (2000); Morii et al., *J. Diabetes Complications*, 17:11-5 (2003); Lloyd et al. *J. Exp. Med.*, 185:1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado et al. *Clin. Exp. Immunol.*, 106:518-22 (1996); Eddy & Giachelli, *Kidney Int.*, 47:1546-57 (1995); Diamond et al., *Am. J. Physiol.*, 266:F926-33 (1994)). En seres humanos, CCR2 y el ligando MCP-1 se encuentran entre las proteínas expresadas en la fibrosis renal, y se correlacionan con el grado de infiltración de macrófagos en el intersticio (Yang et al., *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 81:73-7 (2001); Stephan et al., *J. Urol.*, 167:1497-502 (2002); Amann et al., *Diabetes Care*, 26:2421-5 (2003); Dai et al., *Chin. Med. J. (Engl.)*, 114:864-8 (2001)). En modelos animales de fibrosis renal, el bloqueo de CCR2 o MCP-1 conduce a una notable reducción de la gravedad de la inflamación renal (Kitagawa et al., *Am. J. Pathol.*, 165:237-46 (2004); Wada et al., *Am. J. Pathol.*, 165:237-46 (2004); Shimizu et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14:1496-505 (2003)).

30 La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de las articulaciones caracterizada por inflamación sinovial que conduce a la destrucción de cartílago y hueso. Si bien las causas subyacentes de la enfermedad son desconocidas, se cree que los macrófagos y las células T de tipo Th-1 juegan un papel clave en el comienzo y la perpetuación del proceso inflamatorio crónico (Vervordeldonk et al., *Curr. Rheumatol. Rep.*, 4:208-17 (2002)).

35 La MCP-1 se encuentra entre las diversas quimioquinas, incluyendo MIP-1 α e IL-8, identificadas en la membrana sinovial reumatoide (Villiger et al., *J. Immunol.*, 149:722-7 (1992); Scaife et al., *Rheumatology (Oxford)*, 43:1346-52 (2004); Shadidi et al., *Scand. J. Immunol.*, 57:192-8 (2003); Taylor et al., *Arthritis Rheum.*, 43:38-47 (2000); Tucci et al., *Biomed. Sci. Instrum.*, 34:169-74 (1997)). Los receptores de quimioquinas CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5 están regulados al alza en las articulaciones de ratones artríticos (Plater-Zyberk et al., *Immunol. Lett.*, 57:117-20 (1997)). Se ha demostrado que el bloqueo de la actividad de MCP-1 utilizando un antagonista de CCR2 o un anticuerpo contra MCP-1 es eficaz en la reducción de la inflamación de la articulación en modelos experimentales de artritis reumatoide (Gong et al., *J. Exp. Med.*, 186:131-7 (1997); Ogata et al., *J. Pathol.*, 182:106-14 (1997)).

40 La infiltración de macrófagos mediada por receptores de quimioquinas en los tejidos grasos puede contribuir también a las complicaciones originadas por la obesidad, una afección que resulta del almacenamiento excesivo de grasa en el organismo. La obesidad predispone a los individuos afectados a muchos trastornos, tales como la diabetes no insulino dependiente, la hipertensión, el ictus, y la enfermedad arterial coronaria. En la obesidad, los tejidos adiposos tienen alteradas las funciones metabólicas y endocrinas que conducen a un aumento de la liberación de ácidos grasos, hormonas, y moléculas proinflamatorias. Se cree que los macrófagos del tejido adiposo son una fuente clave de citoquinas proinflamatorias incluyendo TNF- α , iNOS e IL-6 (Weisberg et al., *J. Clin. Invest.*, 112:1796-808 (2003)). El reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo está mediado probablemente por la MCP-1 producida por los adipocitos (Christiansen T, et al., *Int J Obes (Lond)*. 2005 Jan;29(1):146-50; Sartipy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100:7265-70 (2003)).

La MCP-1 elevada puede inducir diferenciación de adipocitos y resistencia a la insulina, y contribuir a patologías asociadas con hiperinsulinemia y obesidad. La MCP-1 es expresada en exceso en plasma en ratones obesos en comparación con los controles delgados y el tejido adiposo blanco es una fuente principal. También se ha demostrado que MCP-1 acelera la curación de heridas, y tiene un efecto angiogénico directo sobre las células epiteliales, y puede jugar un papel directo en la remodelación del tejido adiposo en la obesidad. (Sartipy P, Loskutoff DJ., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100:7265 (2003)).

Los niveles en plasma de MCP-1 aumentan sustancialmente en ratones con Obesidad Inducida por Dieta ("DIO" por Diet Induced Obesity en sus siglas Inglesas), y se ha identificado una fuerte correlación entre los niveles de MCP-1 en plasma y el peso corporal. Además, la elevación de MCP-1 inducida por una dieta con alto contenido de grasa ocasiona cambios en la población de monocitos CD11b positivos en ratones DIO. (Takahashi K, et al., J. Biol. Chem., 46654 (2003)).

Además, se cree que la inflamación crónica en personas obesas juega un papel crucial en el desarrollo de resistencia a la insulina relacionada con la obesidad (Xu H, et al., J Clin Invest. 2003 Dec; 112 (12):1821-30). Se ha propuesto que la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad es, el menos en parte, una enfermedad inflamatoria crónica iniciada en el tejido adiposo. Muchos genes de inflamación y específicos de macrófagos se encuentran regulados al alza espectacularmente en tejido adiposo blanco en modelos de ratón de obesidad genética e inducida por dieta con alto contenido de grasa (DIO), y esta regulación al alza precede a un aumento espectacular de la insulina circulante.

Se encontró un aumento de los niveles de expresión de CCR2 en monocitos y proteína-1 quimioatrayente de monocitos en pacientes con diabetes mellitus (Biochemical and Biophysical Research Communications, 344(3):780-5 (2006)) en un estudio que implicó a pacientes diabéticos. Las concentraciones de MCP-1 en suero y la expresión en superficie de CCR2 sobre monocitos en pacientes diabéticos fue significativamente mayor que en no diabéticos, y los niveles de MCP-1 en suero se correlacionó con HbA1c, triglicéridos, BMI, hs-CRP. Los niveles de expresión en superficie de CD36 y CD68 sobre monocitos aumentaron significativamente en pacientes diabéticos y fueron más desregulados por MCP-1 en diabéticos, aumentando la absorción de ox-LDL, y por tanto su transformación en células potencialmente espumosas. La MCP-1 elevada en suero y el aumento de expresión de CCR2, CD36, CD68 en monocitos se correlacionó con un escaso control de la glucosa en sangre y se correlaciona potencialmente con un aumento del reclutamiento de monocitos en la pared de los vasos.

La MCP-1 es un actor potencial en la intercomunicación negativa entre el tejido adiposo y la musculatura esquelética (Bianco JJ, et al., Endocrinology, 2458 (2006)). La MCP-1 puede reducir significativamente la absorción de glucosa estimulada por insulina, y es un inductor destacado de la resistencia a la insulina en las células de la musculatura esquelética humana. El tejido adiposo es un órgano activo secretor y endocrino principal que produce proteínas bioactivas que regulan el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina.

El CCR2 modula los efectos inflamatorios y metabólicos de la alimentación con alto contenido de grasa (Weisberg SP, et al., J. Clin. Invest., 115 (2006)). La deficiencia genética de CCR2 redujo la ingestión de alimentos y atenuó el desarrollo de obesidad en ratones con una dieta con alto contenido de grasa. En ratones obesos de adiposidad coincidente, la deficiencia de CCR2 redujo el contenido de macrófagos y el perfil inflamatorio del tejido adiposo, aumentó la expresión de adiponectina, y mejoró la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. En animales delgados, no se encontró efecto del genotipo CCR2 sobre los rasgos metabólicos. En ratones con una dieta con alto contenido de grasa, el genotipo CCR2 moduló la alimentación, el desarrollo de obesidad y la inflamación del tejido adiposo. Una vez establecido, se mostró que el antagonismo a corto plazo atenuaba la acumulación de macrófagos en tejido adiposo y la resistencia a la insulina.

Las quimioquinas y los receptores de quimioquinas son los reguladores clave del tráfico celular inmunitario. La MCP-1 es un potente quimioatrayente de monocitos y células T; su expresión es inducida en condiciones inflamatorias incluyendo estimulaciones de citoquinas proinflamatorias e hipoxia. La interacción entre MCP-1 y CCR2 media la migración de monocitos, macrófagos así como de células T activadas y juega un papel clave en la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias. La inhibición de las funciones de CCR2 utilizando antagonistas de molécula pequeña descritos en esta invención representa un nuevo enfoque para los tratamientos de los trastornos inflamatorios.

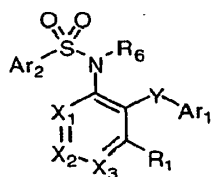
La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperproliferación de queratinocitos e infiltración pronunciada de leucocitos. Se sabe que los queratinocitos de las lesiones psoriasisicas expresan abundante ligando MCP-1 de CCR2, particularmente cuando se estimulan con citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α (Vestergaard et al., Acta. Derm. Venereol., 84(5):353-8 (2004); Gillitzer et al., J. Invest. Dermatol., 101(2):127-31 (1993); Deleuran et al., J. Dermatol. Sci., 13(3):228-36 (1996)). Puesto que MCP-1 puede atraer la migración tanto de macrófagos como de células dendríticas que expresan CCR2 a la piel, se cree que este par de receptor y ligando es importante en la regulación de la interacción entre queratinocitos proliferadores y macrófagos dérmicos durante el desarrollo de la psoriasis. Así, un antagonista de molécula pequeña puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis.

Además de las enfermedades inflamatorias, las quimioquinas y los receptores de quimioquinas han sido implicados también en cánceres (Broek et al., Br. J. Cancer, 88(6):855-62 (2003)). Las células tumorales estimulan

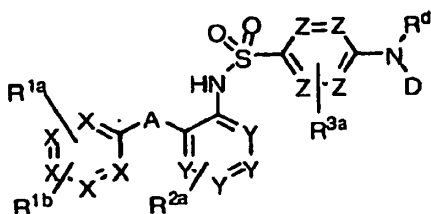
la formación de estroma que secreta varios mediadores fundamentales para el crecimiento tumoral, incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, y proteasas. Se sabe que el nivel de MCP-1 está asociado significativamente con la acumulación de macrófagos asociada a tumores, y el análisis pronóstico revela que la elevada expresión de MCP-1 es un indicador significativo de recaída temprana en el cáncer de mama (Ueno et al., Clin. Cancer Res., 6(8):3282-9 (2001)). Un antagonista de molécula pequeña de una quimioquina puede ser capaz por tanto de reducir la liberación de citoquinas estimulantes del crecimiento mediante el bloqueo de la acumulación de macrófagos en sitios de formación de tumores.

La infiltración de linfocitos T (células T) en el intestino delgado y colon se ha vinculado a la patogénesis de las enfermedades celíacas, alergias alimentarias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino humanas ("IBD" en sus siglas Inglesas) que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes al intestino pueden conducir a un enfoque eficaz para tratar IBD humanas. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimioquina 9 (CCR9) que va a ser expresado en células T que se ubican en el intestino en sangre periférica, aumentó en pacientes con inflamación en el intestino delgado tal como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca. El único ligando de CCR9 identificado hasta la fecha, TECK (quimioquina expresada en el timo) es expresado en el intestino delgado y no se cree que el par ligando-receptor juegue un papel fundamental en el desarrollo de las IBD. En particular, este par media la migración de las células T que ocasionan enfermedad al intestino. Véase por ejemplo, Zaballos et al., J. Immunol., 162(10):5671-5675 (1999); Kunkel et al., J. Exp. Med., 192(5):761-768 (2000); Papadakis et al., J. Immunol., 165(9):5069-5076 (2000); Papadakis et al., Gastroenterology, 121(2):246-254 (2001); Campbell et al., J. Exp. Med., 195(1):135-141 (2002); Wurbel et al., Blood, 98(9):2626-2632 (2001); y Uehara et al., J. Immunol., 168(6):2811-2819 (2002). Rivera-Nieves, et al., Gastroenterology, Nov 2006; 131(5):1518-29; y Kontoyiannis et al., J. Exp. Med., Vol. 196, Número 12, 16 Dic., 2002. Además se ha demostrado que los linfocitos que portan CCR9 median la patología de la filariasis (enfermedad filarial linfática) y la inhibición de CCR9 se ha correlacionado con la reducción de la patología asociada a tales afecciones. Véase, por ejemplo Babu et al., Journal of Infectious Diseases, 191: 1018-26, 2005,

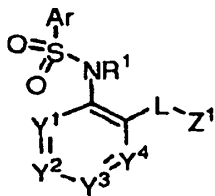
La solicitud PCT Publicada Núm. WO 2003/099773 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) describe compuestos que se pueden unir a los receptores CCR9 de fórmula



La Solicitud PCT Publicada Núm. WO 2005/004810 (Merck & Co., Inc.) describe antagonistas o agonistas inversos de bradiquinina B1 de fórmula



La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicada Núm. 2007/0037794 A1 (ChemoCentryx, Inc.) describe moduladores de CCR2 de fórmula



El documento WO 2005/113513 A describe compuestos que modulan varios receptores de quimioquinas.

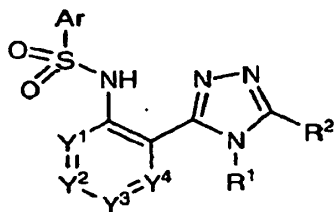
El documento WO 01/77087 A describe ciertos compuestos de 1,2,4-triazolo-3-tiona, los procedimientos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

BREVE RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones, y métodos útiles en la modulación de la actividad de las quimioquinas. Los compuestos y sus sales, composiciones, y los métodos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento o la prevención de las afecciones o enfermedades mediadas por quimioquinas, incluyendo ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladores.

Se ha demostrado que compuestos de la presente invención modulan uno o más de CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR3, CXCR4, CXCR5, y CX3CR1. En particular, algunos compuestos de la presente invención modulan CCR2 y CCR9 como se muestra en los ejemplos.

En una realización, el presente compuesto puede estar representado mediante la fórmula (I) o sus sales:



I

donde Ar, R¹, R², Y¹, Y², Y³, e Y⁴ se definen más adelante.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, como se ha definido antes para su uso en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR-2 o una afección o enfermedad mediada por CCR-9,

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en composiciones útiles para la modulación de la actividad de las quimioquinas. En una realización, una composición comprende el compuesto de acuerdo con la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para la modulación de la función de las quimioquinas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para la modulación de la función de las quimioquinas, que comprende poner en contacto un receptor de quimioquinas con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por quimioquinas, que comprende la administración a un sujeto una cantidad segura y eficaz del compuesto de acuerdo con la invención.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos.

La presente invención proporciona adicionalmente estos compuestos para su uso en métodos terapéuticos, principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización de las quimioquinas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA**General**

La presente invención se refiere a compuestos y sus sales, composiciones y los métodos útiles en la modulación de la función de los receptores de quimioquinas, particularmente la función de CCR2 o CCR9. Se pretende que la modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas, según se utiliza en la presente memoria en sus varias formas, abarque el antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada con un receptor de quimioquina concreto, preferiblemente el receptor CCR2 o CCR9. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan al menos una función o característica de CCR2 o CCR9 de mamífero, por ejemplo, una proteína CCR2 o CCR9 humana. La capacidad de un compuesto para modular la función de CCR2 o CCR9, se puede demostrar en un análisis de unión (p. ej., unión al ligando o unión al agonista), un análisis de migración, un análisis de señalización (p. ej., activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración del calcio libre citosólico), y/o un análisis de respuesta celular (p. ej., estimulación de la quimiotaxis, exocitosis o liberación de

mediadores inflamatorios por los leucocitos).

Abreviaturas y Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procedimientos, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

5 "Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un grupo hidrocarbonado que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una de sus combinaciones que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho átomos de carbono). Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo,

10 biciclo[2,2,1]heptano y biciclo[2,2,2]octano. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o insustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo, tioalquilo y aminoalquilo.

"Alcoxi" hace referencia a -O-alquilo. Los ejemplos de un grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi y n-propoxi.

15 "Alquenilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren los grupos alquenilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de los 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 insustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

20 "Alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren los grupos alquinilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o insustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

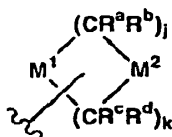
25 "Ariilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado aromático poliinsaturado que tiene un anillo sencillo (monocíclico) o anillos múltiples (bicíclico), que pueden estar fusionados entre sí o unidos covalentemente. Se prefieren los grupos ariilo con 6-10 átomos de carbono, donde este número de átomos de carbono puede ser designado por C₆-C₁₀, por ejemplo. Los ejemplos de los grupos ariilo incluyen fenilo, naftaleno-1-ilo, naftaleno-2-ilo y bifenilo. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos o insustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

"Halo" o "halógeno", por sí mismo o como parte de un sustituyente hace referencia a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor.

30 "Haloalquilo", como un grupo alquilo sustituido, hace referencia a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, muy típicamente sustituido con 1-3 átomos de halógeno. Sus ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo y trifluorometilo.

35 "Heterociclilo" hace referencia a un anillo no aromático saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 5 heteroátomos) seleccionados entre 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. Más preferiblemente, estos grupos contienen 0-3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirólactama, valerólactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina, 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 arílico o heteroarílico.

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



45 **AA**

donde la fórmula (AA) está anclada a través de una valencia libre a cualquiera de M¹ o M²; M¹ representa O, NR^e, o S(O)_i; M² representa CR^fR^g, O, S(O)_i, o NR^e; i 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 es 3, 4, o 5; y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ insustituido o sustituido, alquenilo C₂-C₈ insustituido o sustituido, alquinilo C₂-C₈

insustituido o sustituido, $-\text{COR}^h$, $-\text{CO}_2\text{R}^h$, $-\text{CONR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{COR}^i$, $-\text{SO}_2\text{R}^h$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NSO}_2\text{R}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{OR}^h$, $-\text{Q}^1\text{COR}^h$, $-\text{Q}^1\text{CO}_2\text{R}^h$, $-\text{Q}^1\text{CONR}^h\text{R}^i$, $-\text{Q}^1\text{NR}^h\text{COR}^i$, $-\text{Q}^1\text{SO}_2\text{R}^{28}$,

$-\text{Q}^1\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{Q}^1\text{NSO}_2\text{R}^h\text{R}^i$, $-\text{Q}^1\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{Q}^1\text{OR}^h$, donde G^1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ y alquinileno $\text{C}_2\text{-C}_4$, y R^h y R^i se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, y donde las porciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h y R^i están sustituidos opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^n$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^n$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{SH}$,

$-\text{SR}^n$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^n$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^o$,

$-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^n$, $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^n$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^o$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^o$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^n$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^p$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$,

$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^n$, $-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^o$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^n$, $-\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ y $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$, donde R^n , R^o y R^p son independientemente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ insustituido. Adicionalmente, dos cualesquiera de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se pueden combinar para formar un sistema anular puenteado o espirocíclico.

En una realización preferida, el número de grupos $\text{R}^a + \text{R}^b + \text{R}^c + \text{R}^d$ que son distintos de 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 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, insustituido o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido, $-\text{COR}^h$, $-\text{CO}_2\text{R}^h$, $-\text{CONR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{COR}^i$, $-\text{SO}_2\text{R}^h$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NSO}_2\text{R}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, y $-\text{OR}^h$, donde R^h y R^i se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ insustituido y donde las porciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g sustituyentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^n$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^n$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^n$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^o$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^n$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^n$, $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^o$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^n$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^n$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^o$,

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NHR}^o$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^n$,

$-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{NR}^o\text{R}^p$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^n$,

$-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^o$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^n$, $-\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ y

$-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^o$, donde R^n , R^o y R^p son independientemente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ insustituido.

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 $\text{C}_1\text{-C}_4$. 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" hace referencia a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo, donde el grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Sus ejemplos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, azaindolilo, azaindazolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, 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 en el anillo de arilo, tales como quinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo.

Los sistemas heteroarílicos anulares de 6 miembros preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo. Los sistemas heteroarílicos anulares de 5 miembros preferidos incluyen isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo y tiazolilo.

El heterociclilo y el heteroarilo se pueden unir en cualquier carbono o heteroátomo anular disponible. Cada heterociclilo y heteroarilo puede tener uno o más anillos. Cuando están presentes anillos múltiples, estos se pueden fusionar entre sí o unir covalentemente. Cada heterociclilo y heteroarilo debe contener al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 5 heteroátomos) seleccionados entre 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 insustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede ser en un carbono o heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es oxo ($=\text{O}$ o $-\text{O}^-$), el grupo resultante puede tener un carbonilo ($-\text{C}(\text{O})-$) o un N-óxido ($-\text{N}^+-\text{O}^-$).

Los sustituyentes adecuados para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquinilo 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

(=O o -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂,

-NR'C(O)R", -NR'''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R",

-NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR'''S(O)NR'R", -NR'''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido. El número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical.

Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido incluyen halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NRR", oxo

(=O o -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂,

-NR'C(O)R", -NR'''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R",

-NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR'''S(O)NR'R", -NR'''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido. El número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático.

Según se ha utilizado anteriormente, R', R'' y R''' hacen referencia cada uno independientemente a una variedad de grupos incluyendo hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, arilalquilo sustituido o insustituido, ariloxialquilo sustituido o insustituido. Cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, éstos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros (por ejemplo, -NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además, R' y R'', R'' y R''', o R' y R''' pueden formar junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, un anillo sustituido o insustituido de 5, 6 o 7 miembros.

Dos de los sustituyentes sobre los átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NR''',

-O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR''', -S-, -S(O)-,

-S(O)₂-, -S(O)₂NR'''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se puede remplazar opcionalmente por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR''', -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'''. R''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ insustituido.

Se pretende que "heteroátomo" incluya 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 formulación y no perjudicial para su receptor.

"Sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (p. ej., sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Tales sales se pueden obtener de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de los sustituyentes concretos encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo, por ejemplo, aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tales como, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente alcalinas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico,

clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, músico, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico.

También están incluidas las sales de aminoácidos tales como, por ejemplo, arginato, y sales de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto alcalinas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición de ácido o de base.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas salinas en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

"Su sal" hace referencia a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como, por ejemplo, un catión metálico o un catión orgánico. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, si bien esto no se requiere para las sales de compuestos intermedios que no se pretende administrar a un paciente.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite tratamiento.

"Tratar" o "tratamiento" según se utiliza en la presente memoria hace referencia al hecho de tratar o al tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como una infección viral, bacteriana o fúngica u otra enfermedad infecciosa, así como afecciones autoinmunitarias o inflamatorias) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano o un animal de compañía) que incluye la mejora de la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; la supresión de la enfermedad o afección médica, es decir, la ralentización o detención del desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o el alivio de 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 en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, se pretende que tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas estén abarcadas en el alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfismos). En general, se pretende que todas las formas físicas sean equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Resultará evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, los diastereómeros, los isómeros geométricos y los isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) estén todos abarcados en el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (H^3), yodo 125 (I^{125}) o carbono 14 (C^{14}). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, estén abarcadas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir una marca detectable. Una marca detectable es un grupo que es detectable a bajas concentraciones, usualmente menos de micromolar, posiblemente menos de nanomolar, y que se puede distinguir fácilmente de otras moléculas, debido a diferencias en una propiedad molecular (p. ej. pero molecular, razón masa a carga, radiactividad, potencial redox, luminiscencia, fluorescencia, propiedades electromagnéticas, y propiedades de unión). Las marcas detectables se pueden detectar, por ejemplo, mediante medios espectroscópico, fotoquímicos, bioquímicos, inmunquímicos, eléctricos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos o químicos.

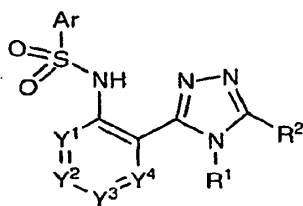
Una amplia variedad de marcas detectables están dentro del alcance de la presente invención, incluyendo marcas hapténicas (p. ej. biotina, o marcas utilizadas junto con anticuerpos detectables tales como anticuerpos con peroxidasa de rábano picante); marcas de etiquetas de masa (p. ej. marcas isotópicas estables); marcas radioisotópicas (incluyendo H^3 , I^{125} , S^{35} , C^{14} , o P^{32}); marcas de quelatos metálicos; marcas luminiscentes incluyendo marcas fluorescentes (tales como, por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína, rojo Texas, rodamina, o proteína fluorescente verde), marcas fosforescentes, y marcas quimioluminiscentes, que tienen típicamente un rendimiento cuántico mayor de 0,1; marcas electroactivas y de transferencia de electrones; marcas moduladoras enzimáticas incluyendo coenzimas, catalizadores organometálicos, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina y otros utilizados comúnmente en un ELISA; marcas fosfosensibilizadoras; marcas de cuentas magnéticas incluyendo Dynabeads; marcas colorimétricas tales como oro coloidal, plata, selenio, u otros metales y marcas de sol metal (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.120.643), o marcas de cuentas de vidrio o plástico coloreadas (p. ej., poliestireno, polipropileno, o látex); y marcas de negro de humo. Las Patentes que ilustran el uso de tales marcas detectables incluyen las Patentes de los Estados Unidos Núms. 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345;

4.277.437; 4.275.149; 4.366.241; 6.312.914; 5.990.479; 6.207.392; 6.423.551; 6.251.303; 6.306.610; 6.322.901; 6.319.426; 6.326.144; y 6.444.143.

Las marcas detectables son asequibles comercialmente o se pueden preparar como conocen los expertos en la técnica. Las marcas detectables se pueden unir covalentemente a los compuestos utilizando un grupo funcional reactivo, que se puede localizar en cualquier posición apropiada. Los métodos para anclar una marca detectable son conocidos por los expertos en la técnica. Cuando el grupo reactivo se ancla a un alquilo, o cadena alquílica sustituida trabada a un núcleo arílico, el grupo reactivo se puede localizar en una posición terminal de una cadena alquílica.

Compuestos

En una realización, los compuestos de la presente invención están representados mediante la fórmula (I), o sus sales:



I

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido.

Y¹ se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3a}-,
-N-, y -N⁺(O)⁻;

Y² se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3b}-,
-N-, y -N⁺(O)⁻;

Y³ se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3c}-,
-N-, y -N⁺(O)⁻;

Y⁴ se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3d}-,
-N-, y -N⁺(O)⁻,

donde al menos uno de Y¹, Y², Y³, o Y⁴ es -N-.

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -OR⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)NR⁴R⁵, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁴R⁵, -NO₂,

-NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴S(O)₂R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶ o R⁴ y R⁶ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -SR⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$,

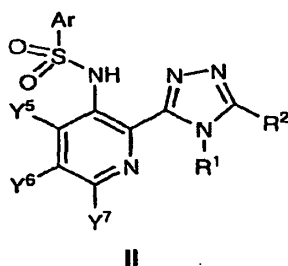
$-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

5 R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

10 R^7 y R^8 , R^8 y R^9 o R^7 y R^9 pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido; y

donde R^1 y R^2 pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

En una realización adicional, los compuestos se representan mediante la fórmula (II), o sus sales:



15 **La Fórmula II es un ejemplo de Fórmula I.**

Ar, R^1 y R^2 son como se ha definido antes.

Y^5 , Y^6 e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OR}^{15}$,

$-\text{OC}(\text{C})\text{R}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$,

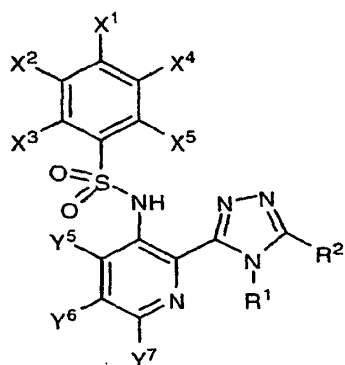
20 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$,

$-\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

25 R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o insustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido; y

R^{15} y R^{16} , R^{16} y R^{17} o R^{15} y R^{17} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

30 En otra realización, los compuestos se representan mediante la fórmula (III), o sus sales:



(III)

La Formula IV es un ejemplo de Formula I.

R^1 , R^2 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 se definen cada uno como antes.

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido, alquenilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, alquinilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-OC(O)NR^{18}R^{19}$, $-NO_2$,

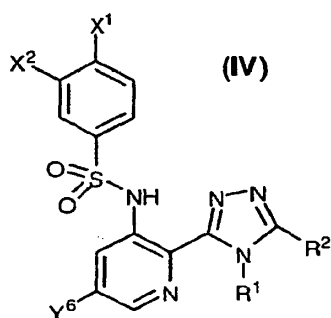
$-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}CO_2R^{19}$,

$-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$, arilo C_6 - C_{10} sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido, alquenilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, alquinilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido; y

R^{18} y R^{19} , R^{19} y R^{20} o R^{18} y R^{20} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

En una realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (IV), o sus sales:



(IV)

donde X^1 y X^2 son cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido, alquenilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, alquinilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, $-CN$, $-CO_2R^{18}$, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-OC(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$,

$-NR^{18}C(O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}CO_2R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NO_2$, y $-SR^{18}$;

Y^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-OR^{18}$, y alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido, C_1 - C_8 sustituido o insustituido cicloalquilo, alquenilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, alquinilo C_2 - C_8 sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C_6 - C_{10} sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$,

$-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$,

$-S(O)_2NR^7R^8$, $-NO_2$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$,

$-NR^7S(O)_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

donde R^1 y R^2 pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido;

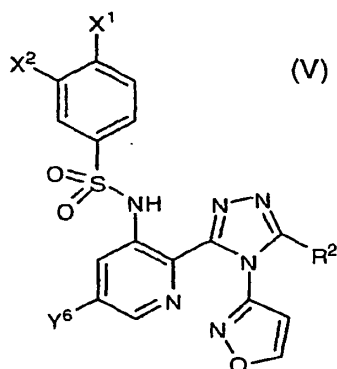
R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido; y

R^7 y R^8 , R^8 y R^9 o R^7 y R^9 pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

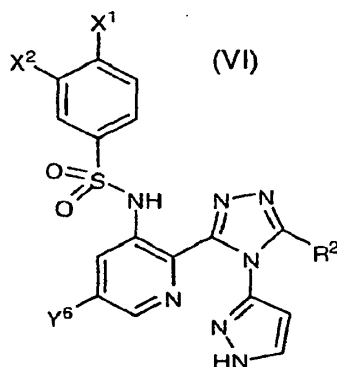
R^{18} y R^{19} , R^{19} y R^{20} o R^{18} y R^{20} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido;

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (V), o sus sales:



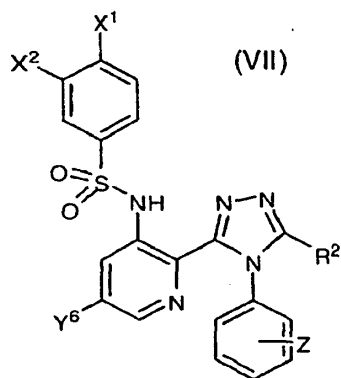
donde X^1 , X^2 , Y^6 , y R^2 se definen como antes para la fórmula (IV).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (VI), o sus sales:



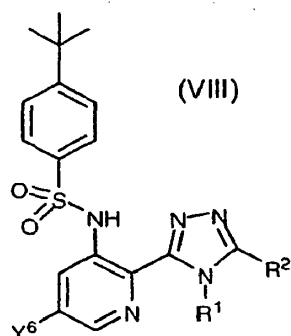
donde X^1 , X^2 , Y^6 , y R^2 se definen como antes para la fórmula (IV).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (VII), o sus sales:



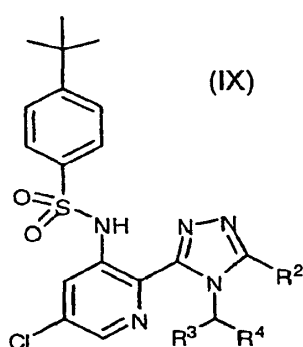
donde X^1 , X^2 , Y^6 , y R^2 se definen como antes para la fórmula (IV) y Z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido, y alcoxi C_1 - C_8 sustituido o insustituido.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (VIII), o sus sales:



donde Y^6 , R^1 y R^2 se definen como antes para la fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula (IX), o sus sales:



donde R^2 se define como en la fórmula (IV) y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 sustituido o insustituido, o R^3 y R^4 junto con el carbono al que sustituyen forman un anillo de carboxílico de 3-10 miembros, heterocíclico de 4-10 miembros o heteroarílico de 5-10 miembros.

Las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, y XI son ejemplos de Fórmula I.

Compuestos que modulan la Actividad de CCR2 o CCR9

La presente invención proporciona compuestos que modulan al menos una actividad de CCR2 o CCR9. Los receptores de quimioquinas son proteínas integrantes de la membrana que interactúan con un ligando extracelular, tal como una quimioquina, y median una respuesta celular hacia el ligando, *p. ej.*, quimiotaxis, aumento de la concentración de ión calcio intracelular, etc. Por lo tanto, la modulación de una función de un receptor de quimioquinas, *p. ej.*, la interferencia en la interacción receptor de quimioquina-ligando, modulará una respuesta

mediada por un receptor de quimioquina, y tratará o prevendrá una afección o enfermedad mediada por un receptor de quimioquina. La modulación de una función de un receptor de quimioquinas incluye tanto la inducción como la inhibición de la función. El tipo de modulación conseguido dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

Si pretender vincularse a ninguna teoría concreta, se cree que los compuestos proporcionados en la presente memoria interfieren en la interacción entre un receptor de quimioquina y uno o más ligandos cognados. En particular, se cree que los compuestos interfieren en la interacción entre CCR2 y un ligando de CCR2, tal como MCP-1. Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no están limitados a, los compuestos ilustrativos proporcionados en la presente memoria y sus sales.

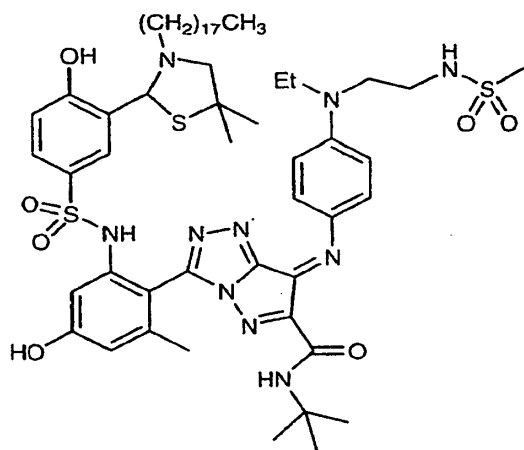
Por ejemplo, los compuestos de esta invención actúan como potentes antagonistas de CCR2, y esta actividad antagónica se ha confirmado adicionalmente en animales en los que se ha sometido a ensayo la inflamación, uno de los rasgos distintivos de las dolencias por CCR2. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CCR-2, y como controles en análisis para la identificación de antagonistas competitivos de CCR2.

Se cree que los compuestos de la invención interfieren en el tráfico inapropiado de células T modulando o inhibiendo específicamente la función de los receptores de quimioquinas. Sin pretender vincularse a ninguna teoría concreta se cree que los compuestos proporcionados en la presente memoria interfieren en la interacción entre un receptor de quimioquinas y uno o más ligandos cognados. En particular, se cree que los compuestos interfieren en la interacción entre CCR9 y un ligando de CCR9, tal como TECK. Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no están limitados a, los compuestos ilustrativos proporcionados en la presente memoria y sus sales.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención actúan como potentes antagonistas de CCR9, y esta actividad antagónica ha sido confirmada adicionalmente en ensayos para la inflamación con animales, uno de los rasgos distintivos para las dolencias por CCR9. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR9, y como controles en análisis para la identificación de antagonistas competitivos de CCR9.

Compuesto Conocido

El compuesto mostrado más abajo:



también referido como N-(1,1-dimethyletil)-3-[2-[[[3-(5,5-dimetil-3-octadecil-2-tiazolidinil)-4-hidroxifenil]sulfonyl]amino]-4-hidroxi-6-metilfenil]-7-[[4-[etil[2-[(metilsulfonyl)amino]etil]amino]-fenil]imino]-7H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolo-6-carboxamida, es conocido, pero no como antagonista de CCR9 o CCR2.

Realizaciones Preferidas

En las siguientes descripciones y realizaciones, las referencias a los sustituyentes específicos solo corresponden a números de fórmulas en las que están presentes o aparecen esos sustituyentes específicos.

En una realización de fórmula I, Y⁴ es -N-.

Grupos Ar Preferidos

En una realización de cualquiera de las fórmulas I, Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido.

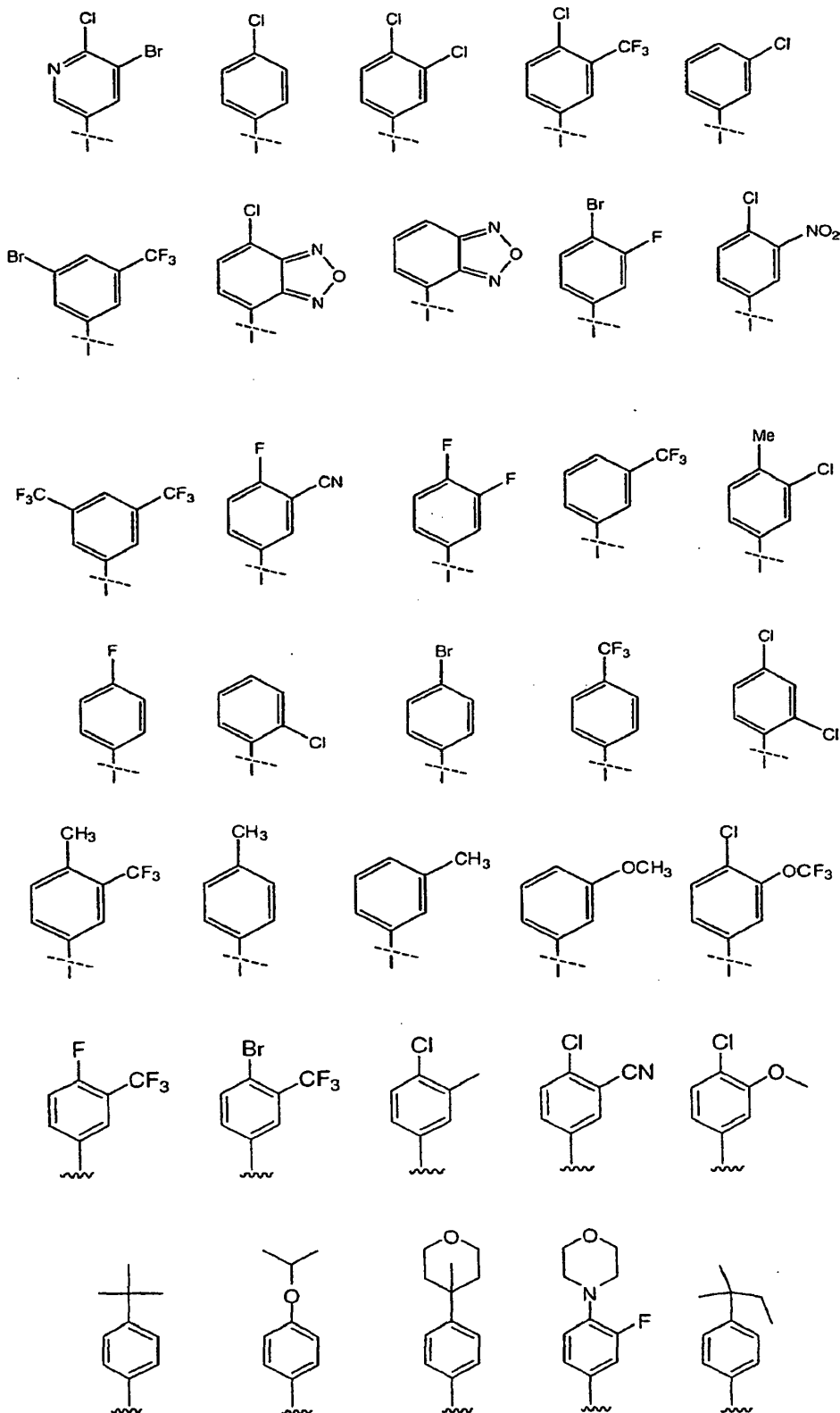
En una realización de cualquiera de las fórmulas I, Ar es un arilo C₆-C₁₀ con al menos 2 sustituyentes

distintos de hidrógeno.

En una realización de cualquiera de las fórmulas I, Ar es un arilo bicíclico sustituido o insustituido o heteroarilo bicíclico sustituido o insustituido.

En una realización de cualquiera de las fórmulas I, Ar se selecciona del grupo que consiste en:

5



10

En una realización de fórmulas (I o II), Ar es fenilo sustituido.

Grupos X Preferidos

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 y X^2 se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, -CN, y -CF₃.

5 En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), uno de X^1 y X^2 es halógeno y uno de X^1 y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, y -CF₃.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es cloro.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es metilo.

10 En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ sustituido o alquilo C₂-C₈ insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, y alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es un alquilo C₂-C₈ insustituido.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es distinto de metilo.

15 En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es t-butilo.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es isopropoxi.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es morfolina.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^2 es -CF₃.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^2 es cloro.

20 En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^2 es fluoro.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es cloro y X^2 es -CF₃.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es cloro y X^2 es cloro.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es metilo y X^2 es -CF₃.

En una realización de fórmulas (III, IV, V, VI, VII, o XI), X^1 es morfolina y X^2 es fluoro.

25 *Grupos Y Preferidos*

En una realización de cualquiera de las fórmulas (II y III), Y⁵, Y⁶, e Y⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, y bromo, donde uno de Y⁵, Y⁶, e Y es distinto de hidrógeno.

30 En otra realización de cualquiera de las fórmulas (II y III), al menos uno de Y⁵, Y⁶, e Y⁷ es distinto de hidrógeno; preferiblemente Y⁶ es halógeno.

En otra realización de cualquiera de las fórmulas (II y III), al menos uno de Y⁵, Y⁶, e Y⁷ es distinto de hidrógeno; preferiblemente Y⁶ es halógeno.

En otra realización de cualquiera de las fórmulas (II y III), Y⁵ e Y⁷ son hidrógeno e Y⁶ es halógeno.

En otra realización de cualquiera de las fórmulas (II y III), Y⁵ e Y⁷ son hidrógeno e Y⁶ es cloro.

35 En una realización de cualquiera de las fórmulas (II y III), Y⁵ e Y⁷ son hidrógeno, e Y⁶ es -CH₃.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y XI), Y⁶ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OR¹⁵, y alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y XI), Y⁶ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -F, -OCH₃, -CH₃, -CF₃, y -CN

40 En una realización de cualquiera de las fórmulas (II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y XI), Y⁶ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -F, y -OCH₃.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y XI), Y⁶ es halógeno.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y XI), Y⁶ es bromo.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (II, III, IV, V, VI, VII, VIII, y XI), Y⁶ es cloro.

Grupos R^1 y R^2 Preferidos

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es distinto de hidrógeno.

5 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido.

10 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido, fenilo sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es fenilo sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es metilo.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es etilo.

15 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es isopropilo.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido.

20 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

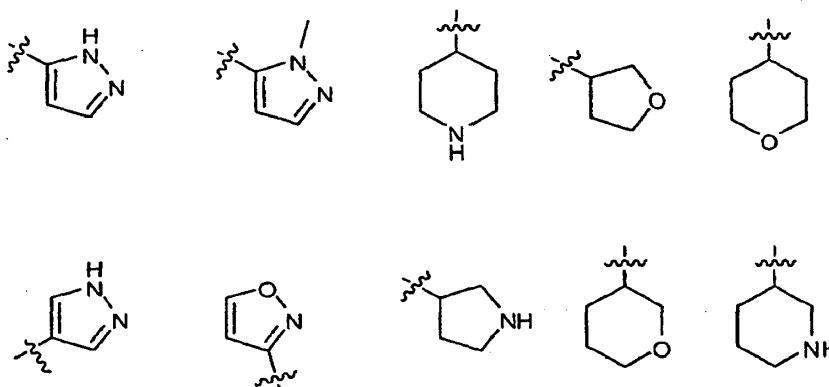
En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo insustituido o sustituido, piridilo insustituido o sustituido, y pirazolilo insustituido o sustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es oxazol sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es pirrolidinilo sustituido o insustituido.

25 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es piperidinilo sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, o VIII), R^1 es un miembro del grupo que consiste en:



30 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R^2 es distinto de hidrógeno.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R^2 es hidrógeno.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R^2 es metilo.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R^2 es etilo.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R^2 es isopropilo.

35 En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$,

$-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$,

-S(O)₂NR⁷R⁸, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸,
-NR⁷S(O)₂R⁸, y -NR⁷C(O)NR⁸R⁹.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R² se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido, fenilo sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R² es alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R² es heterociclilo.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R² es heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o insustituido.

En una realización de fórmulas (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, o XI), R² es metilo.

Grupos R³ y R⁴ Preferidos

En una realización de fórmula (IX), R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno.

En una realización de fórmula (IX), uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido.

En una realización de fórmula (IX), R³ y R⁴ son alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido.

En una realización de fórmula (IX), R³ y R⁴ junto con el carbono al que sustituyen forman un anillo carboxílico de 3-10 miembros.

En una realización de fórmula (IX), R³ y R⁴ junto con el carbono al que sustituyen forman un anillo heterocíclico de 4-10 miembros.

En una realización de fórmula (IX), R³ y R⁴ junto con el carbono al que sustituyen forman un anillo heteroarílico de 5-10 miembros.

Compuestos Ilustrativos

Los siguientes compuestos están dentro del alcance de la fórmula (I):

3-(3-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo;

5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;

5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-N-metil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;

N-(5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetamida;

(S)-4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

(S)-4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

(S)-4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-etil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4,H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(isoxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-isopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-metil-2-(4-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-metil-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 20 N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo;
- 25 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(3,4-diclorofenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 30 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 35 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-isopropil-N, N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-N-etil-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 40 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-N-etil-4-(isoxazol-3-il)-N-metil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-N-isopropil-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;

- (8)-4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 3,4-dicloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 5 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-((3S,4S)-4-metoxipirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 10 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(4-hidroxiбутан-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 15 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 20 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(morfolina-4-carbonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 25 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-o-tolil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 30 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-(hidroximetil)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 35 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-(hidroximetil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-cloro-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 40 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-ciclopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 45 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-bromopiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida;
- N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;

N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(4-(1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-3,4-diclorobenzenosulfonamida;

N-(2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(5-terc-butil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(5-bromo-4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-3,4-diclorobenzenosulfonamida;

N-(2-(5-bromo-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;

N-(2-(5-bromo-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida; y

N-(5-bromo-2-(4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida.

Composiciones que Modulan la actividad de las

Quimioquinas

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en composiciones que modulan la actividad de las quimioquinas, específicamente la actividad de CCR2 o la actividad de CCR9. Generalmente, las composiciones para la modulación de la actividad del receptor de quimioquinas en seres humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene la fórmula proporcionada antes como fórmula (I).

Se pretende que el término "composición" según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando el ingrediente activo uniformemente e íntimamente con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, formar el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.451.339, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. 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 granuladores y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden estar revestidos entéricamente o de otro modo mediante técnicas conocidas para retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un largo período. Por ejemplo, se

puede emplear un material de liberación retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para su liberación controlada.

5 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, se pueden preparar emulsiones con ingredientes no miscibles con agua tales como aceites y estabilizar con tensioactivos tales como, por ejemplo, mono-diglicéridos o ésteres de PEG.

10 Las suspensiones acuosas contienen las sustancias activas mezcladas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfatidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato 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 hexitol tales 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 polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

25 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, 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 sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir gomas edulcorantes tales como los expuestos antes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o sus mezclas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfatidos de origen natural, por ejemplo haba de 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 pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

40 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales se pueden preparar combinándolas, por ejemplo, con ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

45 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 los agentes suspensores adecuados que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también 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 para liberar el fármaco. tales sustancias son manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar a través de liberación ocular por medio de soluciones o pomadas. Aún más, la liberación transdérmica de los compuestos sujeto se puede completar por medio de, por ejemplo, parches iontoforéticos.

60 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones que contienen los

compuestos de la presente invención. Según se utiliza en la presente memoria, también se pretende que aplicación tópica incluya el uso de colutorios y gárgaras.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se observa en la presente memoria, tales como los aplicados en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

Métodos de Tratamiento

Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante las rutas de administración oral, parenteral (*p. ej.*, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen convencionales portadores, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos apropiados para cada ruta de administración. La presente invención también contempla la administración de los compuestos de la presente invención en una formulación de depósito.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de los receptores de quimioquina un nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis sencillas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 25 mg/kg por día; más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de 0,01 a 25 mg/kg por día, 0,05 a 10 mg/kg por día, o 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5, 0,5 a 5,0, o 5,0 a 50 mg/kg por día. Para su administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos de ingrediente activo, particularmente 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 1000,0 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya 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.

Se debe entender, sin embargo, que el nivel de dosificación y frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente concreto puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección concreta, y el anfitrión que experimente terapia.

En otras realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento de enfermedades alérgicas, donde un compuesto de la invención se administra solo o combinado con un segundo agente terapéutico, donde dicho segundo agente terapéutico es una antihistamina. Cuando se administran combinados, el médico práctico puede administrar una combinación del compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Asimismo, el compuesto y el segundo agente terapéutico se pueden administrar sucesivamente, en cualquier orden.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tengan utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tales como afecciones y enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y las patologías enumeradas antes. La selección de los agentes apropiados para su uso en las terapias combinadas la puede realizar un experto normal en la técnica. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o la prevención de los diferentes trastornos. Utilizando este enfoque, se puede ser capaz de lograr la eficacia terapéutica con dosis menores de cada agente, reduciéndose de este modo el potencial de efectos adversos potenciales.

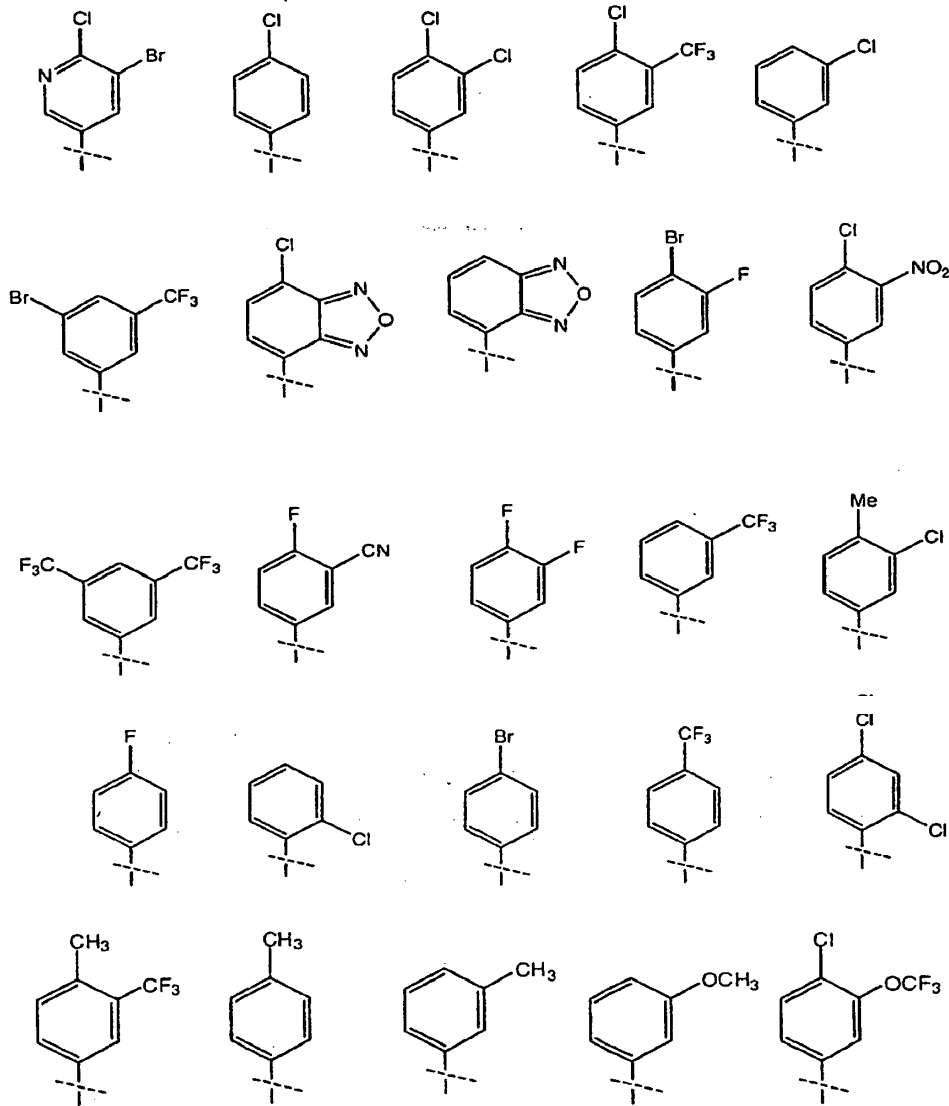
Al tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de inflamación, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar junto con un agente anti-inflamatorio o analgésico tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina, tal como un inhibidor de interleuquina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, 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, fentanilo, ibuprofeno, indometacinas, cetorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, suntindac o tenidap.

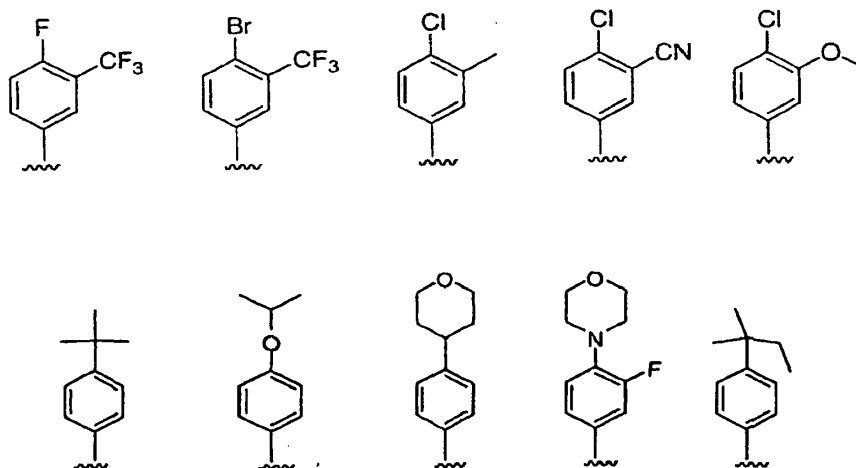
De un modo similar, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un mitigador del dolor; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como pseudoefedrina; un antitusivo tal como codeína; un diurético; un antihistamínico sedante o no sedante; un antagonista del antígeno muy tardío (VLA-4); un inmunosupresor tal como ciclosporina, tacrólimo, rapamicina, agonistas del receptor de EDG, u otros inmunosupresores de tipo FK-506; un esteroide; un agente antiasmático no esteroideo tal como a (un agonista de β_2 , un antagonista de leucotrieno, o un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno; un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); un agente reductor de colesterol tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un secuestrante, o un inhibidor de la absorción de colesterol; y un agente anti-diabético tal como insulina, inhibidores de la α -glucosidasa o glitazonas.

La razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE generalmente oscilará de 1000:1 a 1:1000, preferiblemente de 200:1 a 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debe utilizar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Métodos para tratar o Prevenir Afecciones o Enfermedades mediadas por CCR2

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad mediada por CCR-2 mediante la administración a un sujeto que tiene tal afección o enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de fórmula (I) anterior. Los compuestos incluyen los compuestos de acuerdo con fórmula (I), los proporcionados antes como realizaciones, los ilustrados específicamente en los Ejemplos siguientes, y los proporcionados con estructuras específicas en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad mediada por CCR-2 pueden incluir compuestos de fórmula (I) donde Ar se selecciona del grupo que consiste en:





El "sujeto" se define en la presente memoria para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, por ejemplo, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Según se utiliza en la presente memoria, la frase "afección o enfermedad mediada por CCR2" y frases y términos relacionados hacen referencia a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional inapropiada de CCR2, es decir, menor o mayor de la normal. La actividad funcional inapropiada de CCR2 podría originarse como resultado de la expresión de CCR2 en células que normalmente no expresan CCR2, del aumento de expresión de CCR2 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de CCR2. La actividad funcional inapropiada de CCR2 podría originarse también como resultado de la secreción de MCP-1 por células que normalmente no secretan MCP-1, del aumento de expresión de MCP-1 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de MCP-1. Una afección o enfermedad mediadas por CCR2 pueden estar mediadas completamente o parcialmente por la actividad funcional inapropiada de CCR2. No obstante, una afección o enfermedad mediada por CCR-2 es aquella en la que la modulación de CCR2 da como resultado algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un antagonista de CCR2 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Además, MCP-2, 3 y 4 son también ligandos de CCR2.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la afección o enfermedad mediadas por CCR2 es la aterosclerosis.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la afección o enfermedad mediadas por CCR2 es la reestenosis.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la afección o enfermedad mediadas por CCR2 es la esclerosis múltiple.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la afección o enfermedad mediadas por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria del intestino, fibrosis renal, artritis reumatoide, obesidad y diabetes no insulino dependiente.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la afección o enfermedad mediadas por CCR2 es diabetes de tipo 2.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la afección o enfermedad mediadas por CCR2 se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática y síndrome neumónico idiopático.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o

enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la administración es oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde el compuesto se administra combinado con un agente anti-inflamatorio o analgésico.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde también se administra un agente anti-inflamatorio o analgésico.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para la modulación de la función de CCR2 en una célula, donde la función de CCR2 en la célula se modula poniendo en contacto la célula con una cantidad moduladora de CCR2 del compuesto de la presente invención.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto de la invención, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra anfitrión y cáncer.

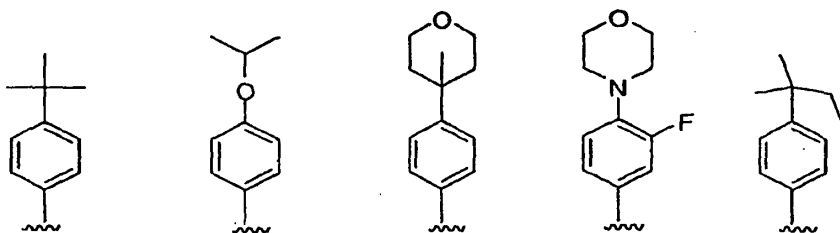
En otras realizaciones más, los métodos están dirigidos al tratamiento de la psoriasis donde un compuesto de la invención se utiliza solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un corticosteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de vitamina D₃, PUVA y antralina.

En otras realizaciones, los métodos están dirigidos al tratamiento de la dermatitis atópica utilizando un compuesto de la invención solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un lubricante y un corticosteroide.

En realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento del utilizando un compuesto de la invención solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un agonista de β 2 y un corticosteroide.

Métodos de Tratamiento o Prevención de Afecciones o Enfermedades mediadas por CCR9

El compuesto de acuerdo con la invención se puede utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad mediada por CCR-9 mediante la administración a un sujeto que tenga tal afección o enfermedad de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de la fórmula (I) anterior. Los compuestos incluyen los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), los proporcionados antes como realizaciones, los ilustrados específicamente en los Ejemplos siguientes, y los proporcionados con estructuras específicas en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad mediada por CCR-9 pueden incluir compuestos de fórmula (I) donde Ar se selecciona del grupo que consiste en:



El "sujeto" se define en la presente memoria para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, por ejemplo, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Según se utiliza en la presente memoria, la frase "afección o enfermedad mediada por CCR9" y frases y términos relacionados hacen referencia a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional inapropiada de CCR9, es decir, menor o mayor de la normal. La actividad funcional inapropiada de CCR9 podría originarse como resultado de la expresión de CCR9 en células que normalmente no expresan CCR2, del aumento de expresión de CCR9 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de CCR9. La actividad funcional inapropiada de CCR9 podría originarse también como resultado de la secreción de TECK por células que normalmente no secretan TECK, del aumento de expresión de TECK (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de TECK. Una afección o enfermedad mediadas por CCR9 pueden estar mediadas completamente o parcialmente por la actividad funcional inapropiada de CCR9. No obstante, una afección o enfermedad mediada por

CCR9 es aquella en la que la modulación de CCR9 da como resultado algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un antagonista de CCR9 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que logrará la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, o animal, tal como un ser humano, que esté siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional que aplique el tratamiento.

Las enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, los trastornos inmunitarios, las infecciones y el cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos, composiciones, y métodos. En un grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies se pueden tratar con inhibidores de la función de CCR9. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias medicamentosas, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileitis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como la dermatitis, el eczema, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica de contacto, la urticaria y el prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma, y enfermedades alérgicas respiratorias como asma alérgica, rinitis alérgica, e enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso generalizado, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, y glomerulonefritis, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos), (11) enfermedad de injerto contra anfitrión (incluyendo tanto aguda como crónica), (12) otras enfermedades en las que se van a inhibir las respuestas inflamatorias no deseadas, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, (13) alergias alimentarias mediadas por el sistema inmunitario tales como la enfermedad Celíaca (14) fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, y (15) síndrome del intestino irritable.

En otro grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones se pueden tratar con moduladores y agonistas de la función de CCR9. Los ejemplos de las enfermedades que se van a tratar mediante la modulación de la función de CCR9 incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las cuales la angiogénesis o la neovascularización juegan un papel (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, p. ej., infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como afecciones por trasplante de órganos y afecciones por trasplante de piel. Se pretende que el término "afecciones por trasplante de órganos" incluya afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órganos sólidos (p. ej., riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o sus combinaciones).

Preferiblemente, los métodos están dirigidos al tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas entre enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y alergias alimentarias mediadas por el sistema inmunitario tales como la enfermedad celíaca.

En otras realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento de la psoriasis donde un compuesto o composición de la invención se utiliza solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un corticosteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de vitamina D₃, PUVA y antralina.

En otras realizaciones, los métodos están dirigidos al tratamiento de la dermatitis atópica utilizando un compuesto o composición de la invención solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un lubricante y un corticosteroide.

En realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento del asma utilizando un compuesto o composición de la invención solo o combinado con un segundo agente terapéutico tal como un agonista de β_2 y un corticosteroide.

Preparación de moduladores

Los expertos en la técnica reconocerán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar utilizando una variedad transformaciones de química orgánica convencionales.

Algunos tipos de reacción generales empleados ampliamente para sintetizar compuestos diana en esta invención se resumen en los ejemplos. Específicamente, se proporcionan procedimientos genéricos para la formación de sulfonamida, la formación de N-óxido de piridina y la síntesis de 2-aminofenil-arilmelanona vía enfoques de tipo Friedel-Crafts, pero se describen allí otras varias químicas normalizadas y se emplearon rutinariamente.

Sin pretender ser exhaustivos, las transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden utilizar para preparar los compuestos de la invención se incluyen más abajo.

Estas transformaciones representativas incluyen, por ejemplo: manipulaciones de grupos funcionales convencionales; reducciones tales como nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales incluyendo alcoholes y piridinas; sustituciones de arilo vía *IPSO* u otros mecanismos para la introducción de una variedad de grupos incluyendo nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y eliminaciones de grupos protectores; formación de Grignard y reacción con un electrófilo; acoplamiento cruzados mediados por metales incluyendo pero no limitados a reacciones de Buckwald, Suzuki y Sonigashira; halogenaciones y otras reacciones de sustitución aromáticas electrófilas; formaciones de sales de diazonio y reacciones de esta especie; eterificaciones; condensaciones ciclativas, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones que conducen a grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y reacción de las especies de arilo-metal resultantes con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o una amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacción de sustitución nucleofílica; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamida; clorosulfonaciones; e hidrólisis de ésteres e hidrólisis relacionadas.

Algunas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas estas variantes de estos compuestos están dentro del alcance de la invención.

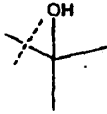
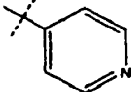
En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos precursores se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical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

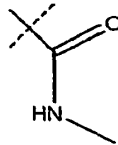
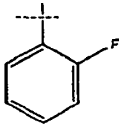
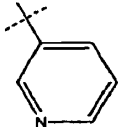
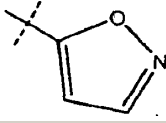
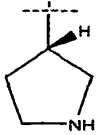
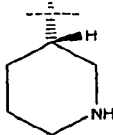
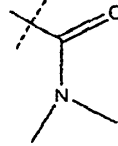
Los compuestos de la invención, incluyendo los enumerados en la tabla de actividades, se pueden elaborar mediante los métodos y enfoques descritos en la sección experimental siguiente, y mediante el uso de transformaciones de química orgánica normalizadas que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

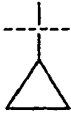
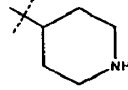
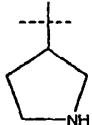
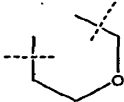
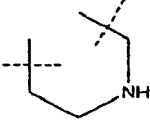
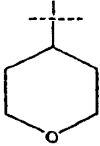
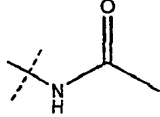
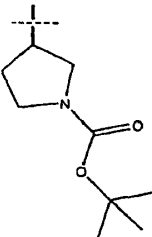
Ejemplos

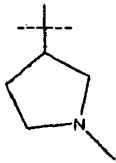
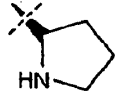
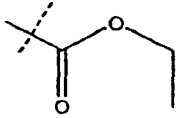
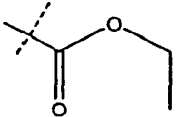
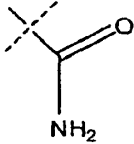
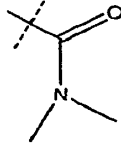

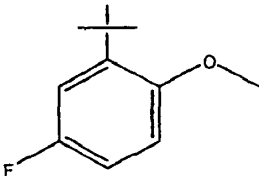
Los compuestos ilustrativos utilizados en el método y en composiciones farmacéuticas incluyen pero no están limitados a los compuestos enumerados en la Tabla 1. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en Tabla 1 son también útiles en el método y en las composiciones farmacéuticas.

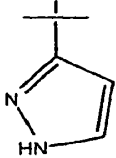
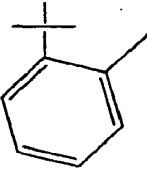
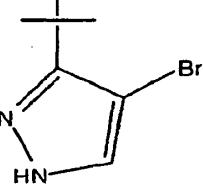
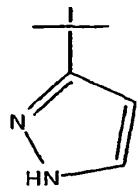
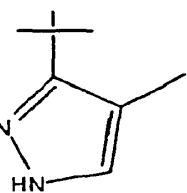
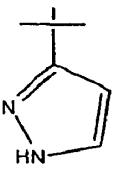
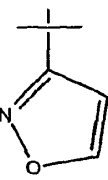
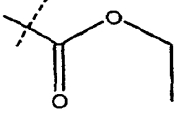
Tabla 1: Compuestos ilustrativos

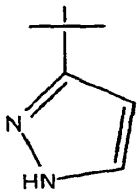
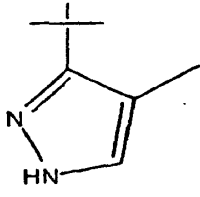
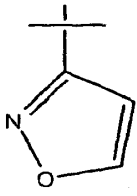
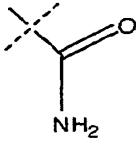
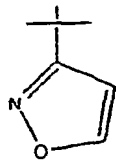
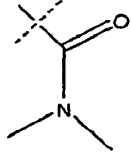
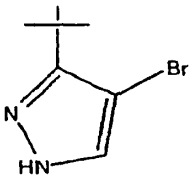
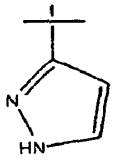
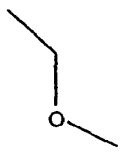
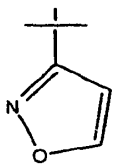

	X ¹	X ²	Y ⁶	R ¹	R ²
1.	t-butilo	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
2.	t-butilo	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂	H
3.	t-butilo	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
4.	t-butilo	H	Cl	-CH ₃	H
5.	t-butilo	H	Cl	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
6.	t-butilo	H	Cl	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OCH ₃
7.	t-butilo	H	Cl	-CH ₃	

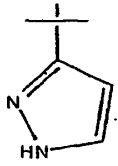
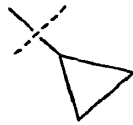
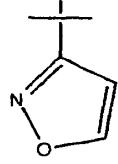
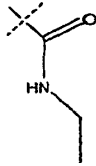
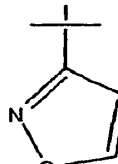
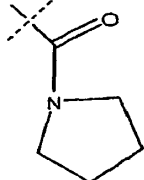
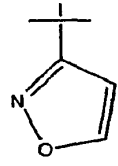
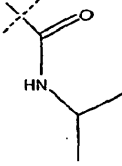
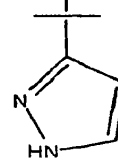
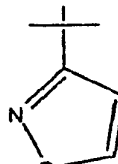
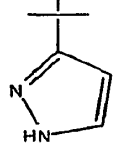
8.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
9.	t-butilo	H	Cl		H
10.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
11.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
12.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}_3$	
13.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}_3$	
14.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
15.	t-butilo	H	Cl		H
16.	t-butilo	H	Cl		H
17.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
18.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
19.	t-butilo	H	Cl	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
20.	t-butilo	H	Cl	C_6H_5	H
21.	t-butilo	H	Cl		$-\text{CH}_3$

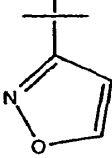
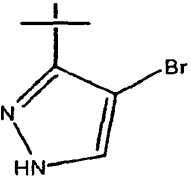
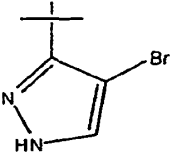
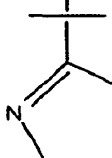
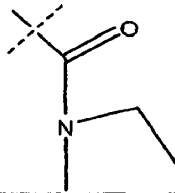
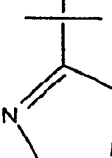
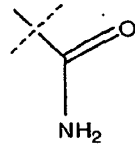
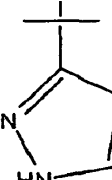
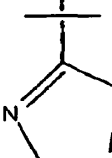
					
22.	t-butilo	H	Cl	-CH ₃	
23.	t-butilo	H	CH ₃		H
24.	t-butilo	H	Cl		
25.	t-butilo	H	Cl		
26.	t-butilo	H	Cl		-CH ₂ OCH ₃
27.	t-butilo	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂	NH ₂
28.	t-butilo	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
29.	t-butilo	H	-CH ₃		H
30.	t-butilo	H	-CH ₃		H

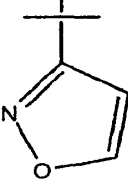
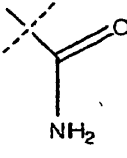
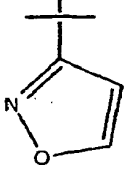
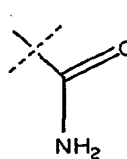
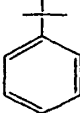
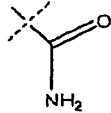
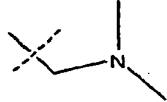
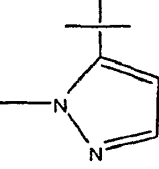
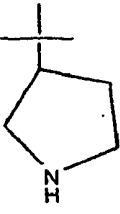
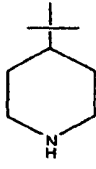
					
31.	t-butilo	H		CH ₃	
32.	t-butilo	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
33.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
34.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
35.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
36.	Cl	CF ₃	Cl		H
37.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	Br
38.	Cl	CF ₃	Cl		H
39.	Cl	CF ₃	CH ₃		H

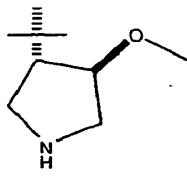
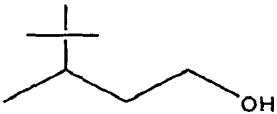
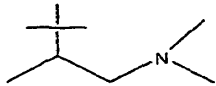
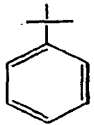
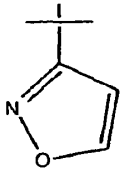
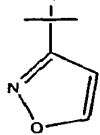
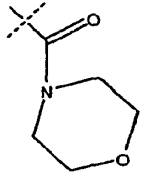
					
40.	Cl	CF ₃	Cl		H
41.	Cl	CF ₃	Cl		H
42.	Cl	CF ₃	Cl		H
43.	Cl	CF ₃	Cl		H
44.	Cl	CF ₃	Cl		-CH(CH ₃) ₂
45.	Cl	CF ₃	Cl		
46.	Cl	CF ₃	Cl		CF ₃

					
47.	Cl	CF ₃	Cl		H
48.	Cl	CF ₃	Cl		
49.	Cl	CF ₃	Cl		
50.	Cl	CF ₃	Cl		CH ₃
51.	Cl	CF ₃	Cl		
52.	Cl	CF ₃	Cl		
53.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	NH ₂
54.	Cl	CF ₃	Cl		

					
55.	Cl	CF ₃	Cl		
56.	Cl	CF ₃	Cl		
57.	Cl	CF ₃	Cl		
58.	Cl	Cl	Cl		H
59.	Cl	Cl	Cl		H
60.	Cl	CF ₃	Cl		-C(CH ₃) ₃
61.	Cl	CF ₃	Cl		Br

					
62.	Cl	Cl	Cl		H
63.	Cl	CF ₃	Cl		Br
64.	Cl	CF ₃	Cl		
65.	Cl	CF ₃	CH ₃		
66.	Cl	CF ₃	Br		H
67.	Cl	CF ₃	Br		H
68.	Cl	Cl	Cl		

					
69.	CH ₃	CF ₃	Cl		
70.	Cl	CF ₃	CH ₃		
71.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	
72.	Cl	CF ₃	Cl		H
73.	Cl	CF ₃	Cl		H
74.	Cl	CF ₃	Cl		H
75.	Cl	CF ₃	Cl		H

					
76.	Cl	CF ₃	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
77.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	Cl
78.	Cl	CF ₃	Cl		H
79.	Cl	CF ₃	Cl		H
80.	Cl	CF ₃	Cl		CH ₃
81.	Cl	CF ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OH
82.	Cl	CF ₃	Cl		CH ₂ OH
83.	Cl	CF ₃	Cl		

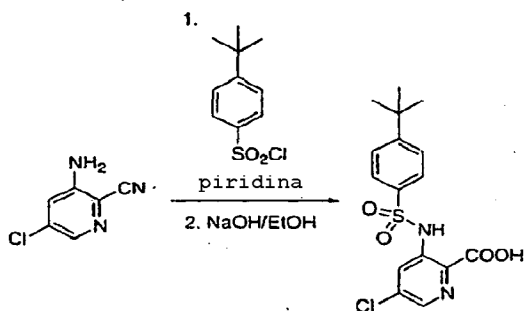
Los compuestos anteriores y otros dentro del alcance de esta invención se pueden elaborar y se puede someter a ensayo su actividad utilizando los procedimientos siguientes.

Los reactivos y disolventes utilizados más abajo se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Varian Mercury a 400 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (ancho, ancho; s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas son referidos como la razón de la masa a la carga, seguido de la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis). En las tablas, se hace alusión a un valor m/e sencillo para el ión M+H (o, según se indique, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD utilizando la HPLC HP1100 para la liberación de la muestra. Normalmente el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro del disolvente de liberación en el espectrómetro de masas, que barrió de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron ser analizados en el modo ESI positivo, utilizando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1% como disolvente de liberación. Los compuestos proporcionados más abajo también pudieron ser analizados en el modo ESI negativo, utilizando

NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de liberación.

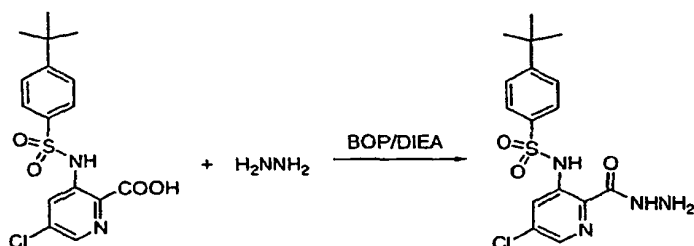
Procedimiento General A

Ilustrado mediante el Ácido 5-cloro-3-(4-terc-butil-fenilsulfonamido)picolínico



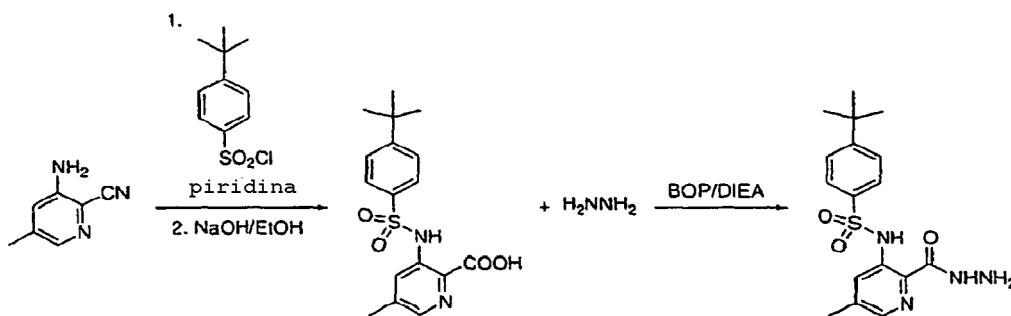
5 Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con 3-amino-2-ciano-5-cloropiridina (1,04 g, 6,8 mmoles),
 10 cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (2,09 g, 8,8 mmoles), y piridina (6 mL). La solución resultante se calentó a
 70°C y se agitó durante 5 h. La piridina se eliminó a vacío y se añadió EtOH acuoso al 70% (20 mL), seguido de
 NaOH (3,20 g, 80 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h. El disolvente se eliminó secuencialmente a
 vacío y se añadió hielo (10 g). El pH se ajustó a 2-3 con HCl concentrado. La solución acuosa resultante se extrajo
 con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El sólido de color
 amarillo claro se recrystalizó en EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar el ácido deseado en forma de agujas de color
 blanco (735 mg): EM (ES) M+H esperado 369,1, encontrado 369,0.

Ejemplo 2: *N*-(5-Cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-4-terc-butil-bencenosulfonamida



15 Un vial de matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con ácido 5-cloro-3-(4-terc-butil-fenilsulfonamido)-
 picolínico (735 mg, 2 mmoles), BOP (1,77 g, 4 mmoles), hidrazina anhidra (1,2 mL), y DMF anhidra (5 mL). La
 solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. La mezcla de
 reacción se extrajo con posterioridad con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se
 secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida. El sólido de color amarillo claro se recrystalizó en
 EtOAc/hexano (1:1) para proporcionar la hidrazida deseada en forma de un sólido de color blanco (613 mg): EM
 20 (ES) M+H esperado 383,1, encontrado 383,0.

Ejemplo 3: 4-terc-Butil-N-(2-hidrazinocarbonil-5-metil-piridin-3-il)-bencenosulfonamida

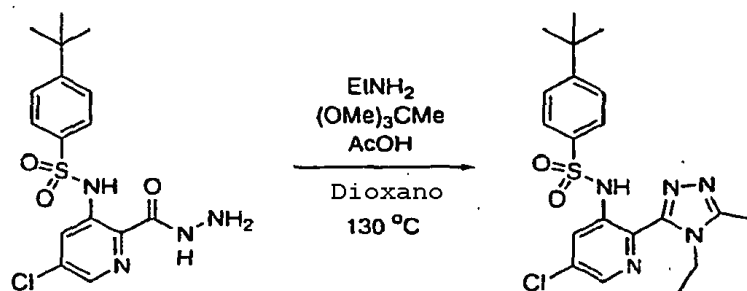


La 4-terc-butil-N-(2-hidrazinocarbonil-5-metil-

piridin-3-il)-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de 3-amino-5-metil-piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento general A.

Procedimiento General B

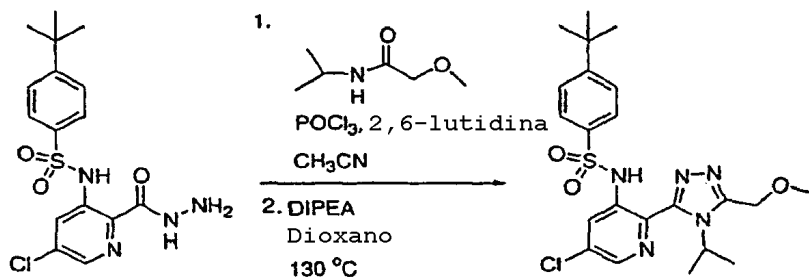
Ilustrado mediante la 4-terc-Butil-N-[6-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-terc-butil-N-(6-cloro-2-hidrazinocarbonyl-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (691 mg, 1,8 mmoles), ortoacetato de trimetilo (0,35 mL, 2,8 mmoles), etilamina (5 mL, 2,0 M), AcOH (3,0 mL), y dioxano (10 mL). El vial se selló, se calentó a 130°C, y se agitó durante tres horas. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice automática y después HPLC preparativa para proporcionar 4-terc-butil-N-[6-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 434,1, encontrado 434,1.

Procedimiento General C

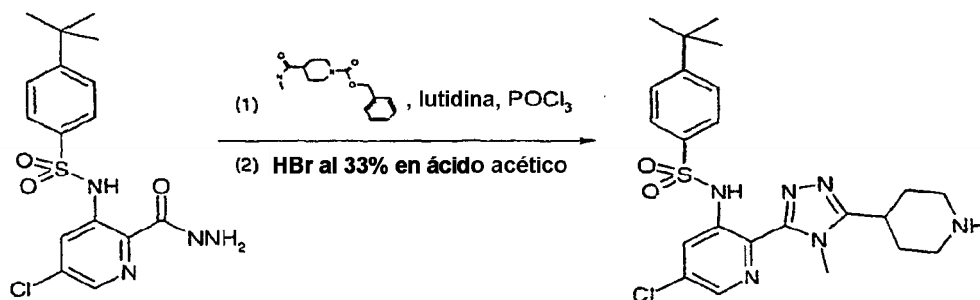
Ilustrado mediante la 4-terc-Butil-N-[6-cloro-2-(4-isopropil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con N-isopropil-2-metoxiacetamida (132 mg, 1,0 mmoles), POCl₃ (0,19 mL, 2,0 mmoles), 2,6-lutidina (0,30 mL, 2,4 M), y CH₃CN (10 mL). El vial se selló, se calentó a 40°C, y se agitó durante cuatro horas. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y al residuo se le añadieron 4-terc-butil-N-(6-cloro-2-hidrazinocarbonylpiridin-3-il)-bencenosulfonamida (193 mg, 0,5 mmoles), DIPEA (2,0 mL), y dioxano (2,0 mL). El vial se selló, se calentó a 130°C, y se agitó durante dos horas. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío, y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice automática y después HPLC preparativa para proporcionar 4-terc-butil-N-[6-cloro-2-(4-isopropil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 478,2, encontrado 478,1.

Procedimiento General D

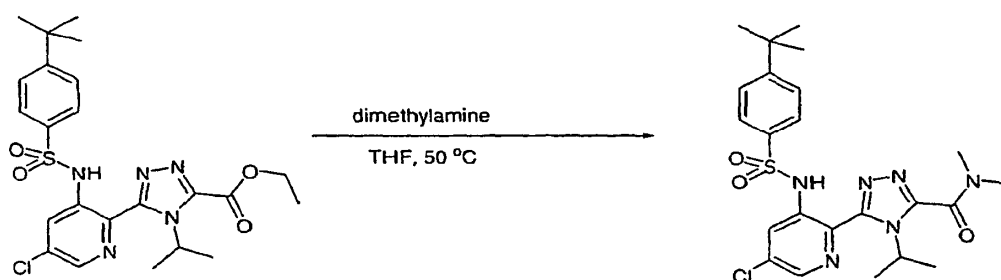
Ilustrado mediante la 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(4-metil-5-piperidin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida



5 Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con éster bencílico de ácido 4-metilcarbamoilpiperidina-1-carboxílico (138 mg, 0,5 mmoles), POCl_3 (0,095 mL, 1,0 mmoles), 2,6-lutidina (130 mg, 1,25 mmoles), y CH_3CN (1,5 mL). El vial se selló, se calentó a 40°C , y se agitó durante cuatro horas. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y al residuo resultante se le añadió 4-terc-butil-N-(6-cloro-2-hidrazinocarbonyl-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (193 mg, 0,5 mmoles), DIPEA (0,5 mL), y dioxano (1,0 mL). El vial se selló, se calentó a 130°C , y se agitó durante dos horas. Las sustancias volátiles se eliminaron después a vacío y al residuo se le añadieron 3 mL de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético. El vial se selló y se agitó durante 3 h. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 4-terc-butil-N-[5-cloro-2-(4-metil-5-piperidin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 489,2, encontrado 488,5.

Procedimiento General E

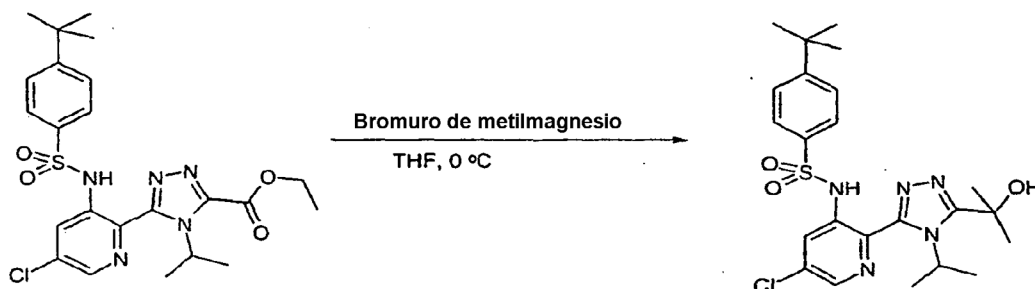
10 Ilustrado mediante el dimetilamido de ácido 5-[3-(4-terc-Butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazolo-3-carboxílico



15 Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con éster etílico de ácido 5-[3-(4-terc-butilbencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazolo-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general B, 11 mg, 0,02 mmoles), dimetilamina en THF (2 mL, 2,0 M), y KCN (1 mg, 0,01 mmoles). El vial se selló y se agitó a 50°C durante 16 h. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 4-terc-butil-N-[6-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 505,2, encontrado 505,5.

Procedimiento General F

20 Ilustrado mediante la 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-isopropil-4 H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

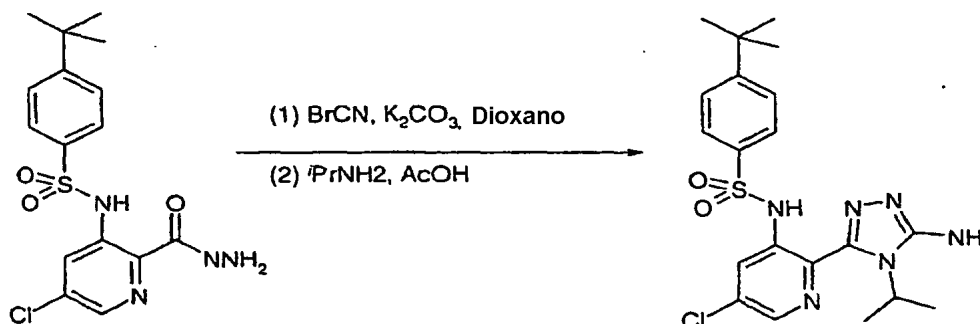


25 Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con éster etílico de ácido 5-[3-(4-terc-butilbencenosulfonilamino)-5-

cloro-piridin-2-il]-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazolo-3-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general B, 11 mg, 0,02 mmoles), bromuro de metilmagnesio en THF (0,2 mL, 3,0 M), y tetrahidrofurano (3 mL). El vial se selló y se agitó a 0°C durante 2 h. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 4-terc-butil-N-[5-cloro-2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 492,2, encontrado 492,5.

Procedimiento General G

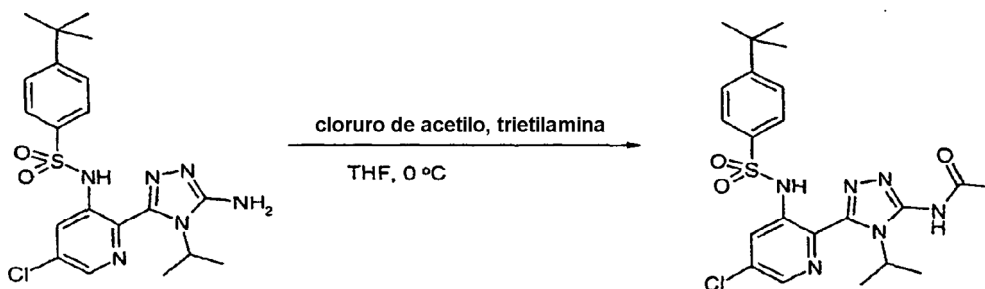
Ilustrado mediante la N-[2-(5-Amino-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-cloro-fenil]-4-terc-butil-bencenosulfonamida



Se añadió bromuro de cianógeno (110,9 mg, 1,05 mmoles) a una solución de 4-terc-butil-N-(6-cloro-2-hidrazinocarbonil-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (200 mg, 0,524 mmoles) y carbonato de potasio (145 mg, 1,05 mmoles) en dioxano (2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente isopropilamina (0,18 mL, 2,09 mmoles) y ácido acético (0,15 mL) y la reacción se calentó a 135°C durante 18 h. La mezcla bruta se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó con posterioridad a través de cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo al 10 - 100% y hexano) seguido de HPLC preparativa (gradiente de MeCN al 10 - 90%-agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) M+H esperado 449,1, encontrado 449,2.

Procedimiento General H

Ilustrado mediante la N-[5-[3-(4-terc-Butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-piridin-2-il]-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acetamida

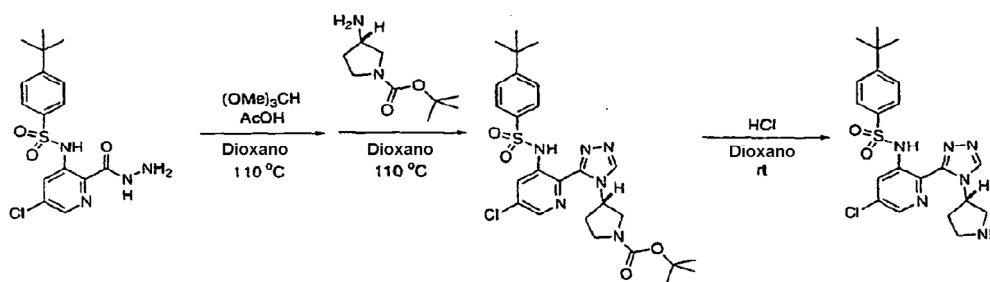


Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con N-[2-(5-amino-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-cloro-fenil]-4-terc-butil-bencenosulfonamida (9 mg, 0,02 mmoles), cloruro de acetilo (7,9 mg, 0,1 mmoles), trietilamina (10 mg, 0,1 mmoles), y tetrahidrofurano (2 mL). El vial se selló y se agitó a 0°C durante 2 h. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo al 10 - 100% y hexano) seguido de HPLC preparativa (gradiente de MeCN al 10 - 90%-agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) M+H esperado 491,5, encontrado 491,5.

Procedimiento General I

Ilustrado mediante la 4-terc-Butil-N-[5-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-

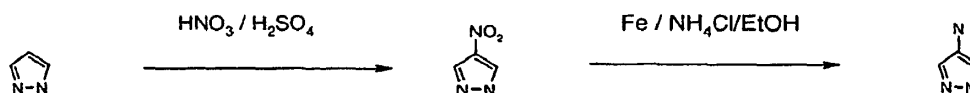
bencenosulfonamida



Etapa 1: Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-*tert*-butil-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-piridin-3-il)-bencenosulfonamida (191 mg, 0,50 mmoles), ortoformiato de trimetilo (0,072 mL, 0,65 mmoles), AcOH (0,60 mL), y dioxano (1,5 mL). El vial se selló, se calentó a 110°C, y se agitó durante la noche. El día siguiente, el intermedio de carbazato de metilo se observó a *m/z* 425 (vía LCMS). Con posterioridad se añadió 1-Boc-3-aminopirrolidina (187 mg, 1,0 mmoles) y la reacción continuó a 110°C hasta que el análisis LCMS indicó el consumo del intermedio de oxadiazol. Las sustancias volátiles se evacuaron con posterioridad a vacío y el residuo se purificó a través de HPLC en fase reversa para proporcionar éster *tert*-butílico de ácido 3-{3-[3-(4-*tert*-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloropiridin-2-il]-[1,2,4]triazol-4-il}-pirrolidina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) *M+H* esperado 561,1, encontrado 561,1.

Etapa 2: El triazol bruto, disuelto una cantidad mínima de dioxano (0,3 mL), se trató con HCl 4 N en dioxano (1,0 mL). El vial se lavó con un chorro de nitrógeno, se agitó durante 5 h (la reacción se verificó mediante LCMS), y después se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 107 mg del producto deseado, 4-*tert*-butil-N-[5-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida, en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) *M+H* esperado 461,1, encontrado 461,0.

1H-Pirazol-4-ilamina

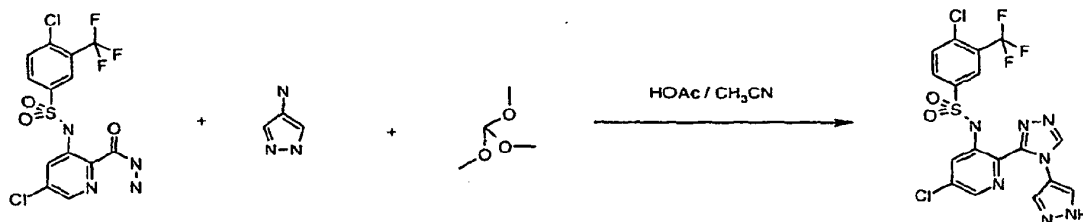


Etapa 1:

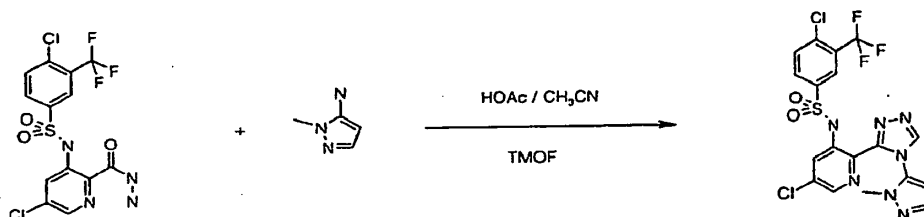
Se añadió en porciones pirazol (3,4 g, 50 mmoles) a ácido sulfúrico conc. (25 mL) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 40°C. A esta solución se le añadió después ácido nítrico al 70% (3,5 mL) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 55°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió lentamente 500 gramos de hielo. La mezcla resultante se neutralizó con NaOH acuoso al 50% y la suspensión resultante se diluyó con 500 mL de acetato de etilo. Esta mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (300 ml), salmuera (300 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se concentró, y el precipitado se recogió y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco. EM (ES) [*M+H*]⁺ esperado 113,0, encontrado 113,0.

Etapa 2:

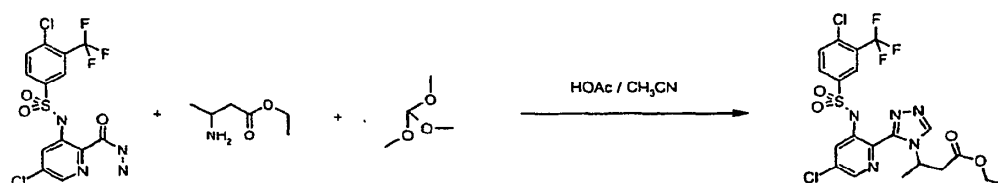
A una mezcla agitada de (1,68 g, 30 mmoles), cloruro de amonio (540 mg, 10 mmoles), agua (2 mL) y etanol (8 mL) a 80°C se le añadió 4-nitro-1H-pirazol (1,13 g, 10 mmoles) en porciones. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ES) [*M+H*]⁺ esperado 84,0, encontrado 84,0.

4-Cloro-N-{5-cloro-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il}-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

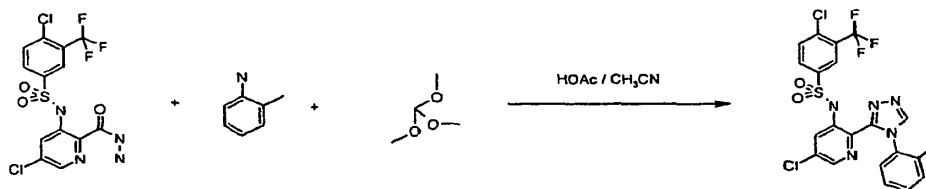
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método general B. De este modo, una mezcla de ortoformiato de trimetilo (53 mg, 0,50 mmoles), acetonitrilo (1,5 mL), y 1H-pirazol-4-ilamina (83 mg, bruto, 1,0 mmoles) se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (42,8 mg, 0,10 mmoles) y ácido acético (0,2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en fase normal automática y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹: (DMSO-d₆, ppm): 8,90 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 1H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 504,0, encontrado 504,0.

4-Cloro-N-{5-cloro-2-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il}-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

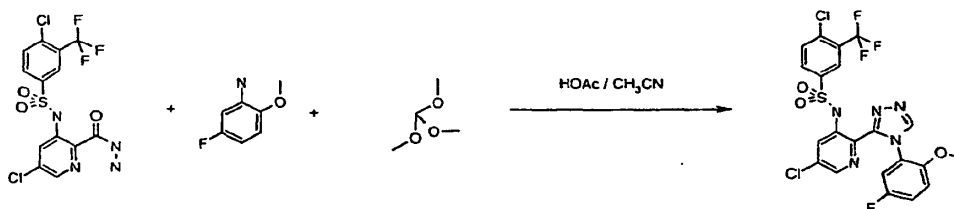
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B. utilizando 4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,234 mmoles), ortoformiato de trimetilo (80 mg, 0,75 mmoles), acetonitrilo (2 mL), 2-Metil-2H-pirazol-3-ilamina (48 mg, 0,50 mmoles) y ácido acético (1,0 mL). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 518,0, encontrado 518,0.

Éster etílico de ácido 3-{3-[5-Cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-[1,2,4]triazol-4-il}-butírico

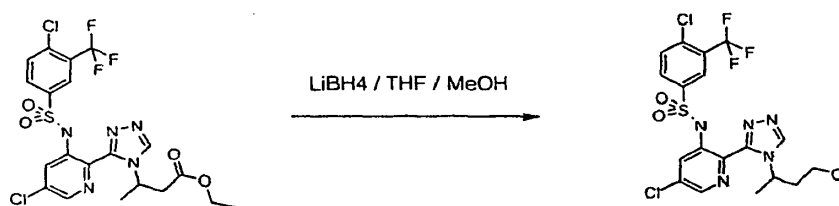
Una mezcla de 4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (42,8 mg, 0,10 mmoles), ortoformiato de trimetilo (53 mg, 0,50 mmoles), acetonitrilo (1,5 mL), éster etílico de ácido 3-amino-butírico (131 mg, 1,0 mmoles) y ácido acético (0,2 mL) se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en fase normal automática y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. EM (ES) [M+H]⁺ esperado 552,0, encontrado 552,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-o-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 4-Cloro-N-(5-cloro-2-(4-tolil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,234 mmoles), ortoformiato de trimetilo (80 mg, 0,75 mmoles), acetonitrilo (2 mL), 2-metilaniлина (62 mg, 0,50 mmoles) y ácido acético (1,0 mL). RMN H¹: (CD₃OD, ppm): 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 528,0, encontrado 528,0.

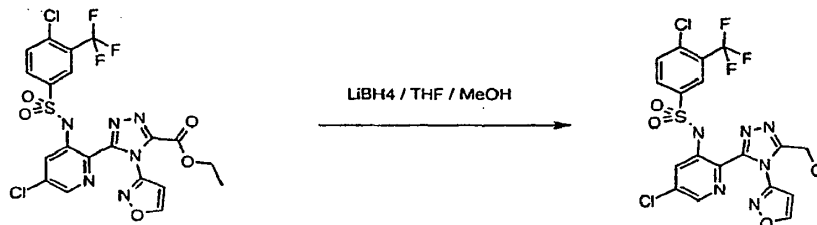
4-Cloro-N-[5-cloro-2-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 4-Cloro-N-(5-cloro-2-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,234 mmoles), ortoformiato de trimetilo (80 mg, 0,60 mmoles), acetonitrilo (2 mL), 2-metoxil-5-fluoroanilina (70 mg, 0,50 mmoles) y ácido acético (1,0 mL). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 562,0, encontrado 562,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-[4-(3-hidroxi-1-metil-propil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

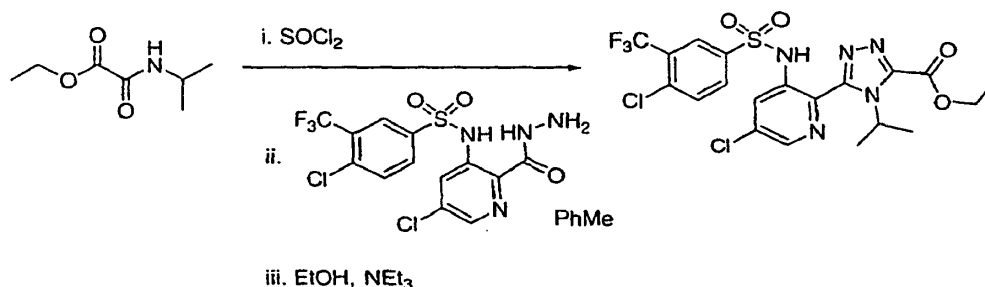
Una mezcla de éster etílico de ácido 3-[3-[5-Cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-[1,2,4]triazol-4-il]-butírico (27 mg, 0,05 mmoles), borohidruro de litio (2,0 M, 0,14 ml, 0,28 mmoles), 1,5 ml de THF y 0,02 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se mezcló con HCl diluido (1,0 M), se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron. Después de la concentración el residuo se purificó mediante TLC prep. para laproporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹: (DMSO-d₆, ppm): 9,03 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,42 (d, 3H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 510,0, encontrado 510,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-(5-hidroximetil-4-isoxazol-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



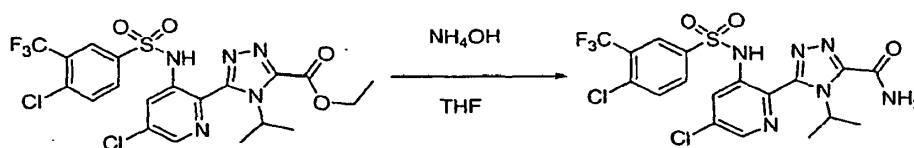
Una mezcla de éster etílico de ácido 5-[5-Cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-4-isoxazol-3-il-4H-[1,2,4]triazolo-3-carboxílico (28 mg, 0,05 mmoles), 0,14 ml (0,28 mmoles) de borohidruro de litio (2,0 M) y 0,020 ml de metanol en 1,5 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se mezcló con HCl diluido (1,0M), se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron. Después de la concentración El residuo se purificó mediante TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 535,0, encontrado 535,0.

5-(3-(4-Cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo



A un vial que contenía formiato de etil- (isopropilcarbamoilo) (160 mg, 1,0 mmoles) se le añadió cloruro de tionilo (1,0 mL, 13,8 mmoles). El vial se tapó con un septo recubierto de teflón y se calentó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. Se añadió una solución de 4-cloro-N-(5-cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil) bencenosulfonamida (342 mg, 0,80 mmoles) en tolueno (3 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el tolueno se eliminó a vacío. Se añadieron etanol (9 mL) y trietilamina (1 mL), y la solución se calentó a 90°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de MeOH de 0 → 20% en DCM). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 3% rendimiento). Tiempo de retención de la HPLC = 3,17 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 2,4, 1H), 8,19 (d, J = 2,4, 1H), 8,04 (d, J = 2,4, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0, 8,4, 1H), 7,53 (d, J = 8,0, 1H), 5,66 (sept, J = 7,0, 1H), 4,52 (q, J = 7,4, 2H), 1,52 (d, J = 7,0, 6H), 1,50 (t, J = 7,4, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 552,0, encontrado 552,0.

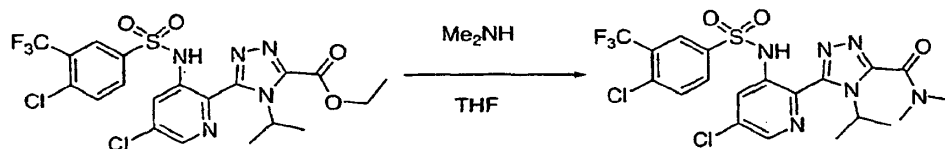
5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



A un vial que contenía 5-(3-(4-Cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo (59 mg, 0,1 mmoles) se le añadieron THF (0,6 mL) y NH_4OH (0,2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2×10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente 20 → 95% de MeCN - H_2O con TFA al 0,1%) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, rendimiento 8%). Tiempo de retención de la HPLC =

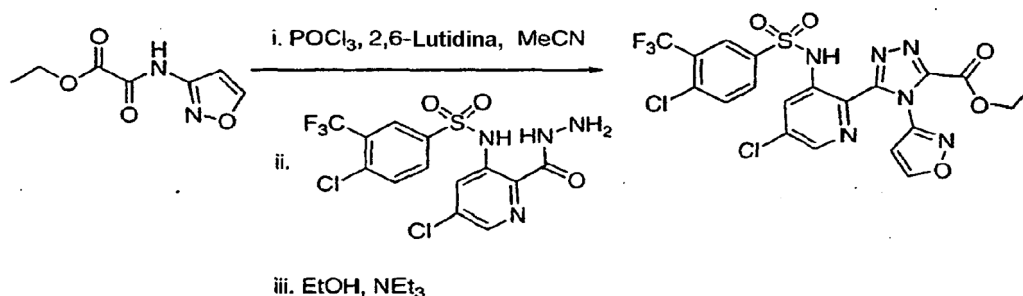
2,76 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, J = 2,0, 1H), 8,16 (d, J = 2,0, 1H), 8,05 (d, J = 2,4, 1H), 7,85 (dd, J = 2,4, 8,4, 1H), 7,53 (d, J = 8,4, 1H), 5,75 (sept, J = 6,8, 1H), 1,52 (d, J = 6,8, 6H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 523,0, encontrado 522,9.

5 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



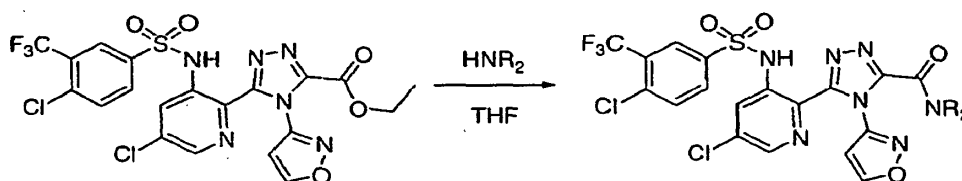
10 A un vial que contenía 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo (57 mg, 0,1 mmoles) se le añadió Me_2NH en THF (1,0 mL de una solución 2,0M). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente 20 \rightarrow 95% de MeCN- H_2O con TFA al 0,1%) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (3,7 mg, rendimiento 7%). Tiempo de retención de la HPLC = 2,91 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 2,0, 1H), 8,17 (d, J = 2,4, 1H), 8,10 (d, J = 2,4, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4, 8,4, 1H), 7,57 (d, J = 8,4, 1H), 5,65 (sept, J = 7,2, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,2, 6H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 551,1, encontrado 551,0.

15 5-(3-(4-Cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo



20 A un vial equipado con un septo recubierto de teflón y una entrada de nitrógeno se le añadieron (isoxazol-3-ilcarbamoyl)formiato de etilo (370 mg, 2,0 mmoles), MeCN (2 mL) y 2,6-lutidina (0,6 mL, 5,2 mmoles). El vial se enfrió a 0°C. Se añadió $POCl_3$ (0,4 mL, 4,3 mmoles), y la solución se mantuvo a 0°C durante 30 min. La solución se templó después a 40°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-N-(5-cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil) bencenosulfonamida sólida (500 mg, 1,2 mmoles), y la reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. Se añadieron etanol (9 mL) y trietilamina (1 mL), y la solución se calentó a 90°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre 12 g de gel de sílice (gradiente 50 \rightarrow 100% de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (139 mg, rendimiento 20%). Tiempo de retención de la HPLC = 2,96 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 2,0, 1H), 8,19 (d, J = 2,0, 1H), 8,12 (d, J = 2,4, 1H), 7,98 (d, J = 2,0, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4, 8,4, 1H), 7,58 (d, J = 8,4, 1H), 6,62 (d, J = 2,0, 1H), 4,41 (q, J = 7,2, 2H), 1,40 (t, J = 7,2, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 577,0, encontrado 577,0.

25 Procedimiento General J: Aminolisis de Ésteres de Triazol

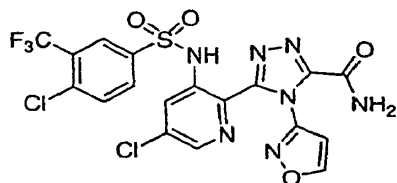


35 A un vial que contenía 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,1 mmoles) se le añadieron THF (1 mL) y la amina apropiada (20

mmoles). La solución se mantuvo durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre 12 g de gel de sílice (gradiente 50 → 100% de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto deseado.

5

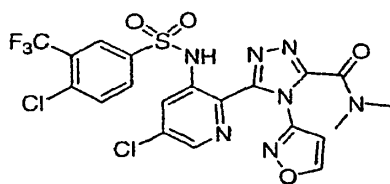
5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzensulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la HPLC = 2,59 minutos. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4, 1H), 6,75 (d, J = 2,0, 1H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 548,0, encontrado 547,9.

10

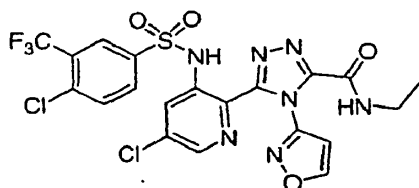
5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la HPLC = 2,79 minutos. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s ancho, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4, 1H), 6,60 (s ancho, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 576,0, encontrado 576,0.

15

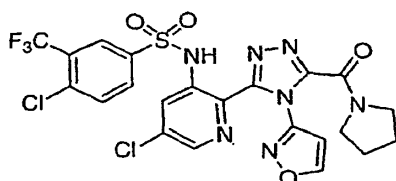
5-(3-(4-cloro-3-trifluorometil)benzenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-N-etil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la HPLC = 2,77 minutos. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,14-8,15 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4, 1H), 7,58 (d, J = 8,4, 1H), 6,43-6,51 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 3H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 576,0, encontrado 576,0.

25

(5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) benzenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona



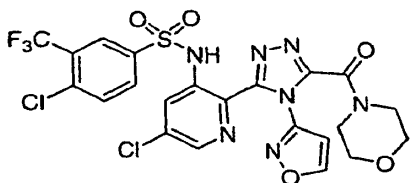
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la

30

HPLC = 2,91 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,14-8,19 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,58-7,60 (m, 1H), 6,65-6,66 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 4H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 602,0, encontrado 602,0.

5

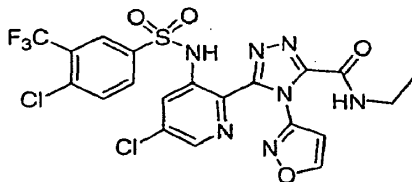
(5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)sulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(morfolino)metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la HPLC = 2,54 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 2,0, 1H), 8,17-8,20 (m, 2H), 7,95-8,00 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 6,63-6,64 (m, 1H), 3,69-3,96 (m, 4H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 618,0, encontrado 618,0.

10

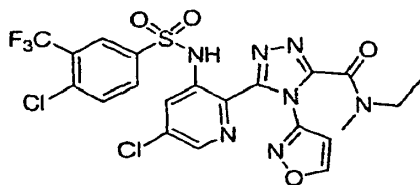
5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il-N-etil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la HPLC = 2,92 minutos. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 590,0, encontrado 590,0, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0, 1H), 7,58 (d, J = 8,0, 1H), 6,51-6,66 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 1,27-1,29 (m, 6H).

15

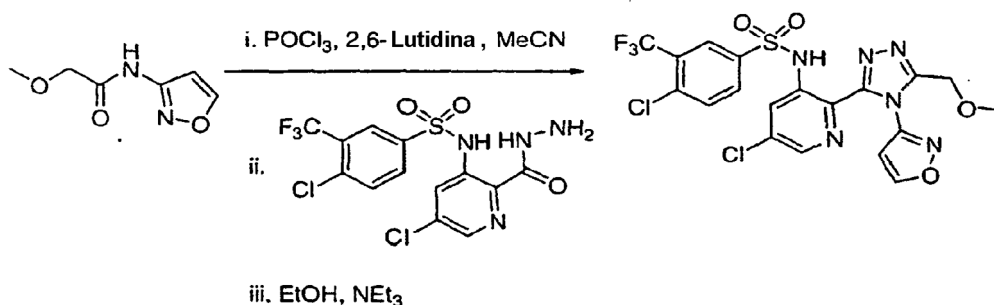
5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il-N-metil-N-etil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



20

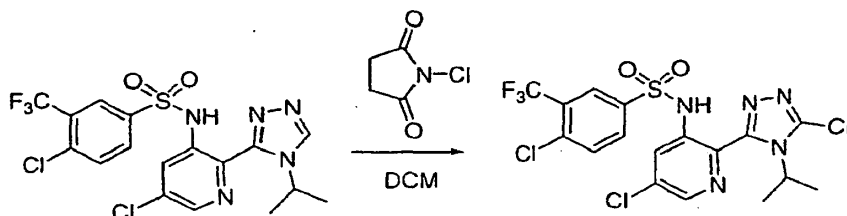
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. Tiempo de retención de la HPLC = 2,87 minutos. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47-8,48 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H), 7,95-7,99 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 3,70 y 3,51 (q, J = 7,0, 2H), 3,31 y 3,03 (s, 3H), 1,36 y 1,18 (t, J = 7,0, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 590,0, encontrado 590,0.

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamido)-5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-amina



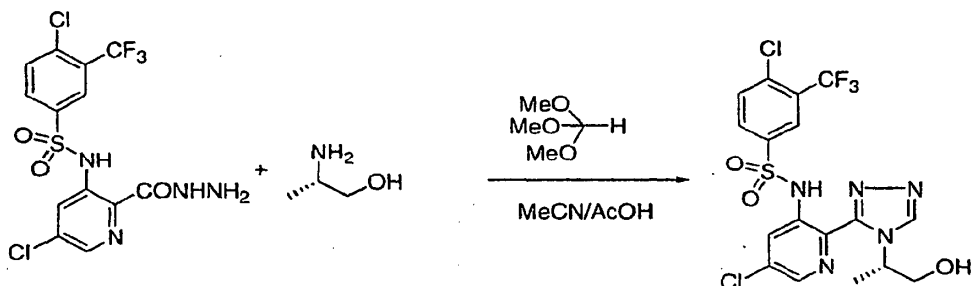
A un vial equipado con un septo recubierto de teflón y una entrada de nitrógeno se le añadieron *N*-(isoxazol-3-il)-2-metoxiacetamida (330 mg, 2,1 mmoles), MeCN (4 mL) y 2,6-lutidina (0,5 mL, 4,3 mmoles). El vial se enfrió a 0°C. Se añadió POCl₃ (0,25 mL, 2,7 mmoles), y la solución se mantuvo a 0°C durante 30 min. La solución se templó después a 80°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-*N*-(5-cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil) bencenosulfonamida (430 mg, 1,0 mmoles) sólida, y la reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. Se añadieron etanol (9 mL) y trietilamina (1 mL), y la solución se calentó a 90°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre 12 g de gel de sílice (gradiente 0 → 40% de MeOH en DCM). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (55 mg, rendimiento 10%). Tiempo de retención de la HPLC = 2,82 minutos. EM (ES) [M+H]⁺ esperado 549,0, encontrado 549,0.

N-(4-cloro-3-(trifluorometil) bencenosulfonamido)-5-cloro-2-(5-cloro-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-amina.



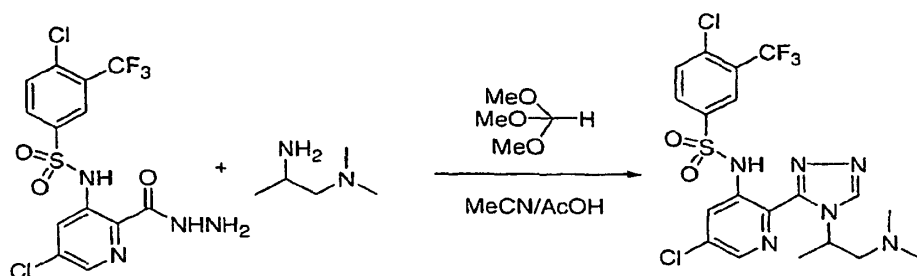
A un vial equipado con un septo recubierto de teflón y una entrada de nitrógeno se le añadieron 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (50 mg, 0,10 mmoles) y DCM (0,2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Se añadió *N*-clorosuccinimida (16 mg, 0,12 mmoles), y la reacción se templó a temperatura ambiente. Al cabo de 48 h, se añadió EtOAc (10 mL). La solución se agitó con solución acuosa al 5% de NaHSO₃ (10 mL) durante 15 min. Las capas se repartieron después. La fase orgánica se lavó con agua (1 × 5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente 20 → 95% de MeCN-H₂O con TFA al 0,1%) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento 19%). Tiempo de retención de la HPLC = 3,13 minutos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,0, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 8,0, 1H), 7,57 (d, J = 8,0, 1H), 5,57 (sept, J = 6,4, 1H), 1,52 (d, J = 6,4, 6H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 514,0, encontrado 513,9.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-1-metil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



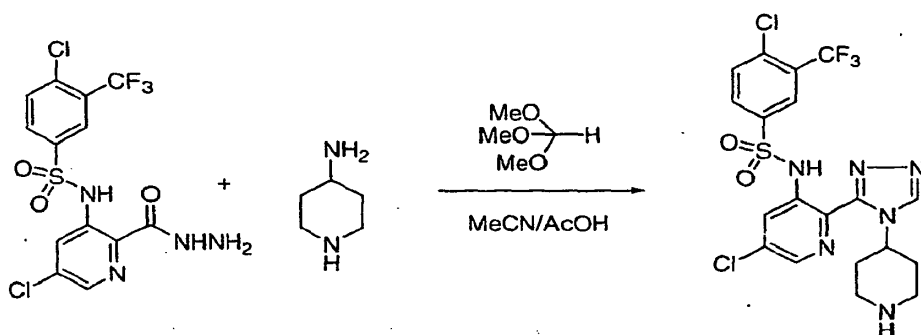
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d^6) δ 8,90 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,98 (s ancho, 1H, -OH), 3,70 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 1,30 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 496,0, encontrado 495,9.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-[4-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



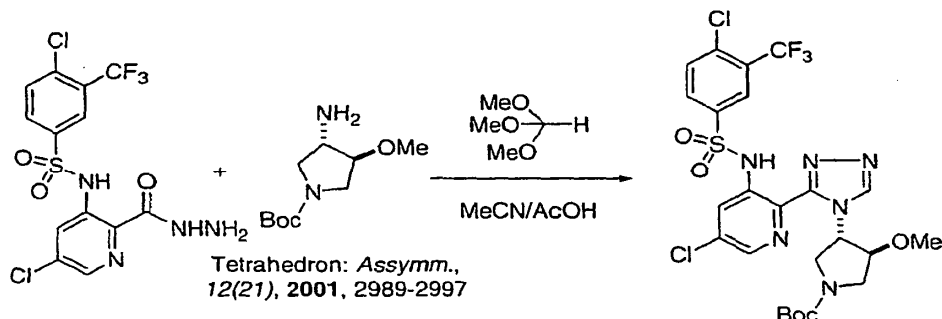
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B. RMN H^1 (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,11 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,58 (d, 1H), 2,98 (s, 6H), 1,47 (d, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 523,0, encontrado 523,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-piperidin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



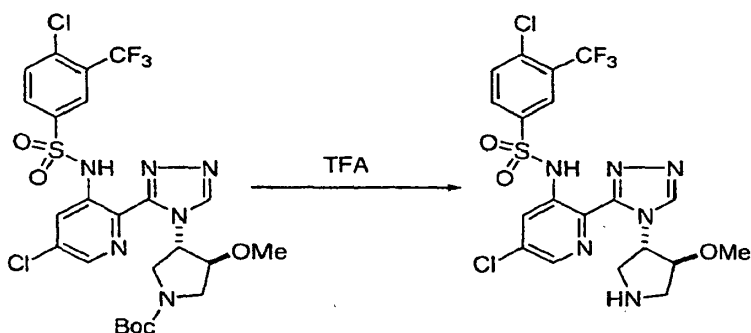
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 521,0, encontrado 521,0.

Éster terc-butílico de ácido 3-[3-[5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-1,2,4]triazol-4-il]-4-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico



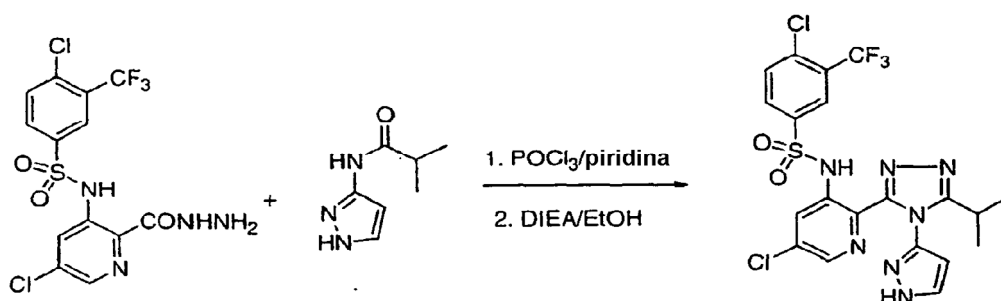
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 637,0, encontrado 637,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-[4-(4-metoxi-pirrolidin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



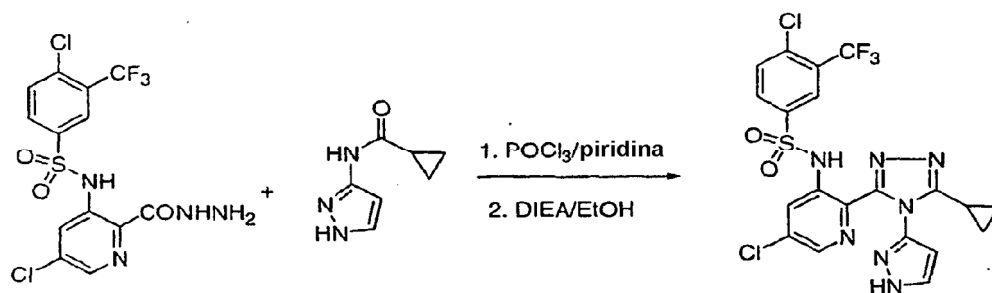
A éster terc-butílico de ácido 3-[3-[5-cloro-3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-[1,2,4]triazol-4-il]-4-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico (71 mg, 0,11 mmoles) se le añadió una mezcla 1:1 de TFA- CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron, se añadió una mezcla 1:1 de CH_3CN-H_2O (5 mL) y se liofilizó para obtener 4-cloro-N-[5-cloro-2-[4-(4-metoxi-pirrolidin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento cuantitativo. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 537,0, encontrado 537,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-[5-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,28 (m, 6H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 546,0, encontrado 545,9.

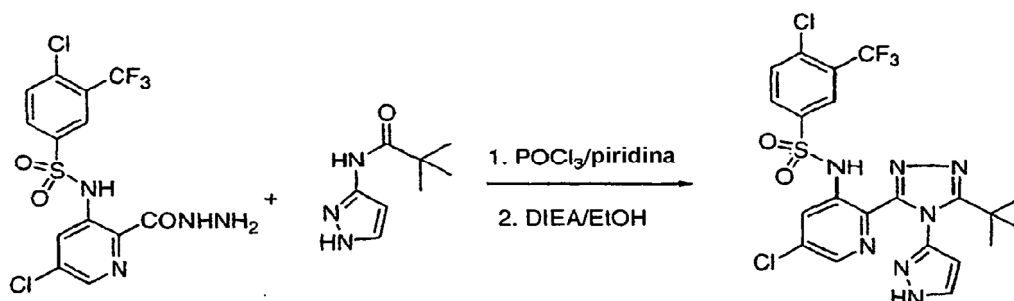
4-Cloro-N-[5-cloro-2-[5-ciclopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridin-3-il]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,28 (m, 4H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 544,0, encontrado 543,9.

5

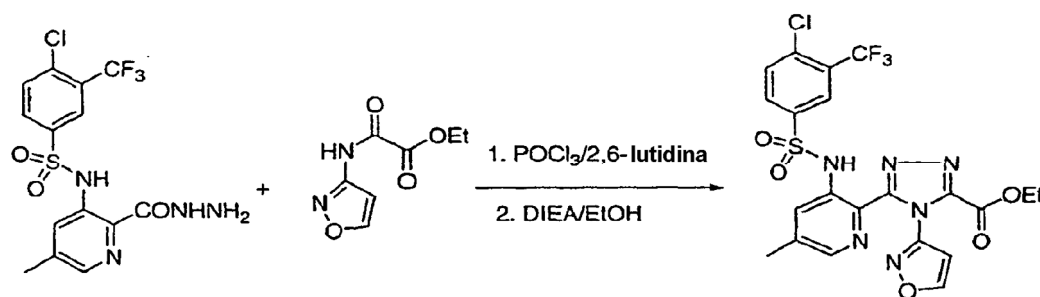
N-[2-[5-*tert*-Butil-4-(1*H*-pirazol-3-il)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-5-cloro-piridin-3-il]-4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 560,0, encontrado 560,0.

10

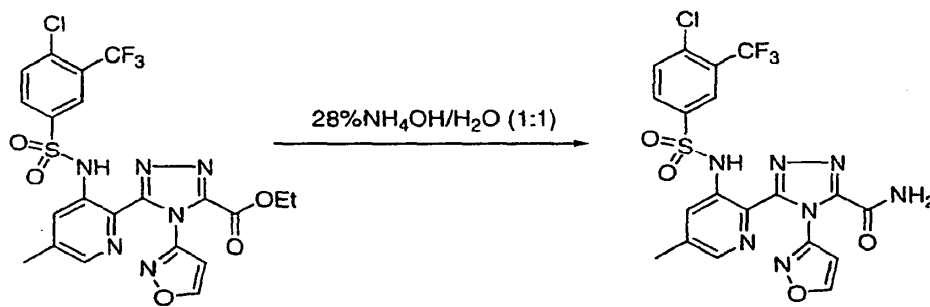
Éster etílico de ácido 5-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-5-metil-piridin-2-il]-4-isoxazol-3-il-4*H*-[1,2,4]triazolo-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general C. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 557,0, encontrado 556,9.

15

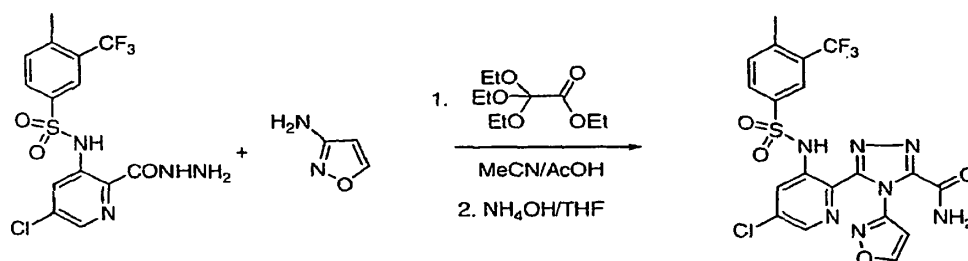
Amiduro de ácido 5-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-5-metil-piridin-2-il]-4-isoxazol-3-il-4*H*-[1,2,4]triazolo-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general J. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,34 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 528,0, encontrado 528,0.

5

Método General K. 4-Cloro-N-[5-cloro-3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il]-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida



Un vial de centelleo de 35 mL se cargó con N-(4-cloro-2-hidrozinacarbonil)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (MS, 409 $[M+H]^+$) (205 mg, 0,5 mmoles), trietoxiacetato de etilo (J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 5168-5169), (165 mg, 0,75 mmoles), y MeCN anhidro (3 mL). La mezcla resultante se calentó a 65°C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 3-aminoisoxazol (85 mg, 1 mmoles) seguido de AcOH (0,2 mL), y la mezcla se calentó a 65°C durante 30 min y después a 135°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano) y se secó (Liofilizador) para proporcionar el éster de triazol deseado (MS (ES) $[M+H]^+$ esperado 557,0, encontrado 557,0), que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

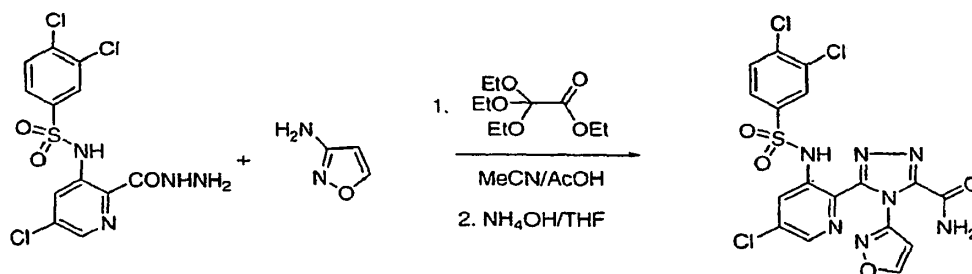
10

15

Al éster anterior en THF (2 mL) se le añadió amoníaco acuoso (28%, 1 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (50 mL X 2), la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano) y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 11,0 (ancho, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,49 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 528,0, encontrado 528,0.

20

5-(5-Cloro-3-(3,4-diclorofenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida

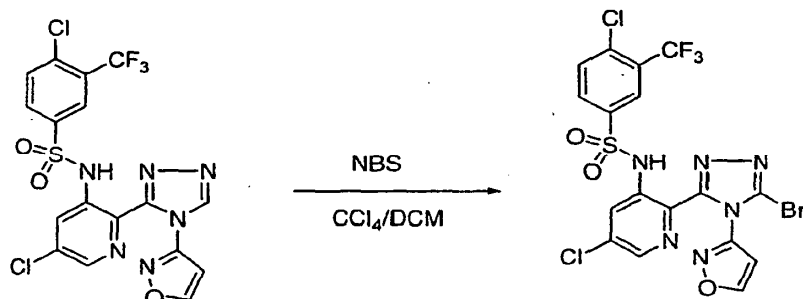


25

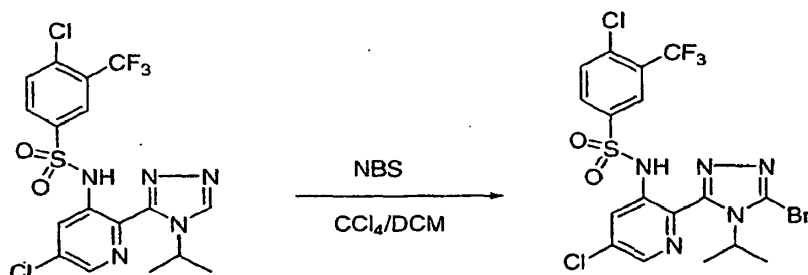
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo [00458] utilizando 3,4-dicloro-N-(4-cloro-2-hidrazinacarbonil)-piridin-3-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,5 mmoles) (MS, 396,9 $[M+H]^+$), trietoxiacetato de etilo (J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 5168-5169), (165 mg, 0,75 mmoles), y 3-aminoisoxazol (85 mg, 1 mmoles). RMN H^1 (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 8,82 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,64 (d, 1H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 514,0, encontrado

30

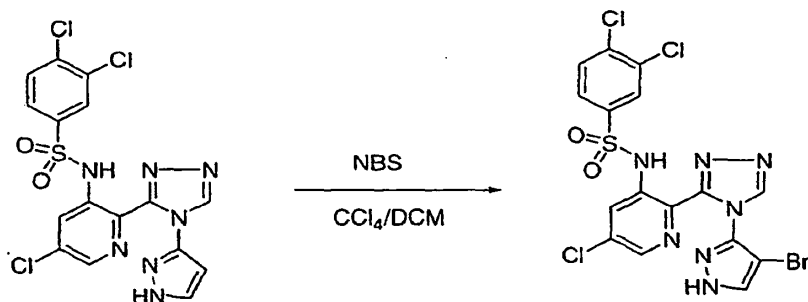
513,9.

N-[2-(4-bromo-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

5 La 4-cloro-*N*-[5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (80 mg) en CCl₄/DCM (3 mL/1 mL) se cargó con NBS (30 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (50 mL X 2), la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano), y seguido de HPLC preparativa (gradiente de 10% a 90% de MeCN-agua) y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 11,6 (ancho, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,63 (d, 1H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 584,0, encontrado 584,0.

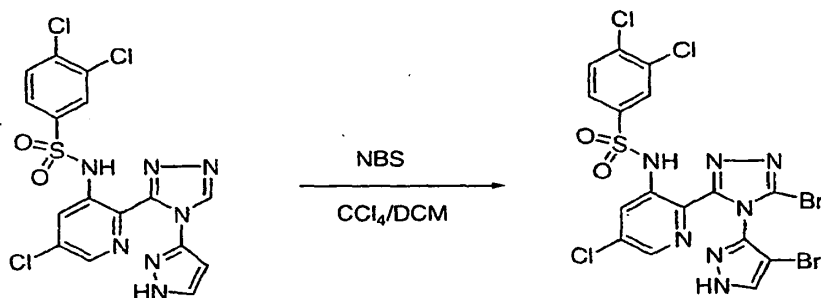
N-[2-(5-bromo-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo [00463] utilizando 4-Cloro-*N*-[5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 1,48 (d, 6H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 559,9, encontrado 559,9.

N-[2-(4-(4-bromo-1H-pirazolo-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida

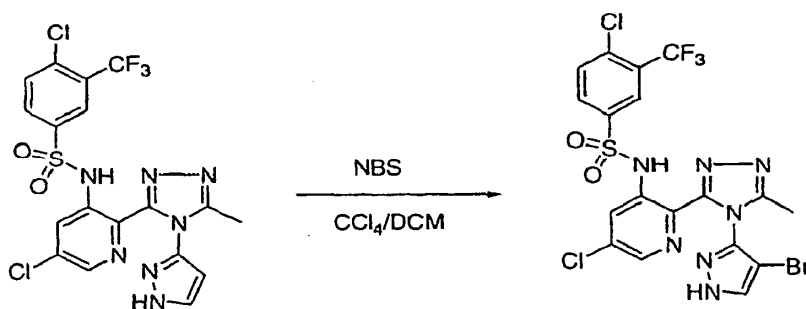
25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo [00463] utilizando *N*-[2-(4-(1H-pirazolo-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 11,67 (ancho, 1H), 10,20 (ancho, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,46 (d, 1H). EM (ES) [M+H]⁺ esperado 549,9, encontrado 549,9.

N-[2-(5-bromo-4-(4-bromo-1*H*-pirazolo-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida



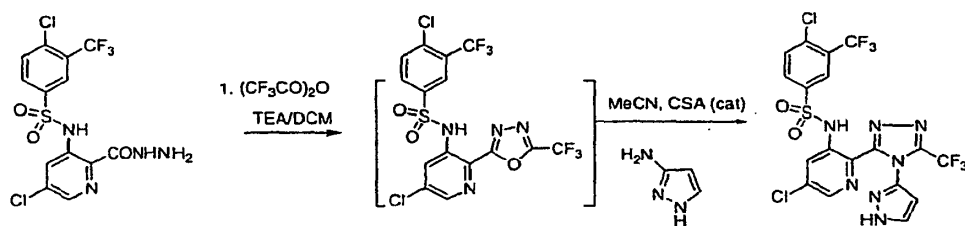
El mismo experimento descrito en el Ejemplo [00467] también se produjo el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 11,60 (ancho, 1H), 10,25 (ancho, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 629,8, encontrado 629,8.

N-[2-(4-(4-bromo-1*H*-pirazolo-3-il)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo [00463] utilizando 4-cloro-*N*-[5-Cloro-2-(5-metil-4-(1*H*-pirazol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil) benceno sulfonamida (MS, 518,0 $[M+H]^+$). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 8,12 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 2,40 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 597,9, encontrado 597,9.

N-[2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



A una solución de 4-dicloro-*N*-(4-cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (210 mg, 0,5 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió TEA (0,2 mL), seguido de anhídrido de ácido trifluoroacético (210 mg, 1 mmoles).

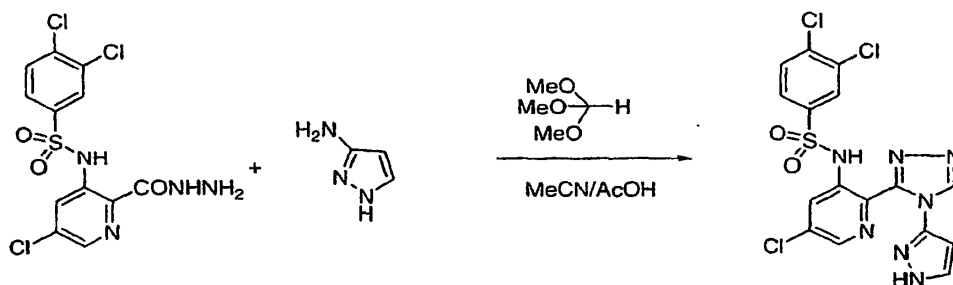
La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con DCM (50 mL X 2), la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano) para proporcionar el oxodiazol intermedio ((MS (ES) $[M+H]^+$ esperado 506,9, encontrado 506,9) que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Un vial de centelleo de 35 mL se cargó con el oxodiazol anterior (110 mg, 0,2 mmoles), MeCN anhidro (3 mL), se añadió 3-aminopirazol (45 mg, 0,5 mmoles) seguido de CSA (10 mg, cat), y la mezcla se calentó a 135°C y

se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (ancho, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,40 (d, 1H). (MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 572,0, encontrado 572,0).

5

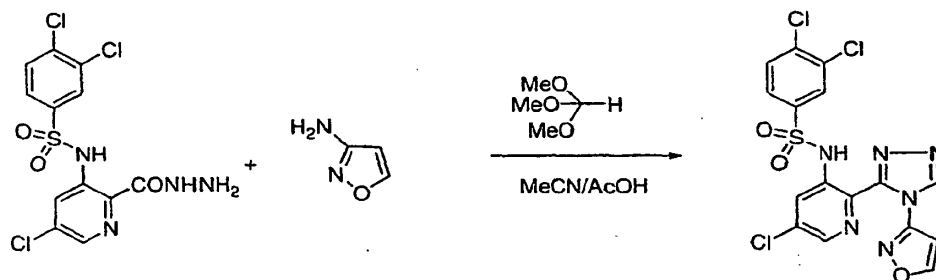
N-[2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-3,4-diclorobencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General C descrito en el Ejemplo 5 utilizando 3,4-dicloro-*N*-(4-cloro-2-hidrazinocarbonyl)piridin-3-il)bencenosulfonamida y 3-aminopirazol: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,25 (d, 1H). EM (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 470,0, encontrado 470,0.

10

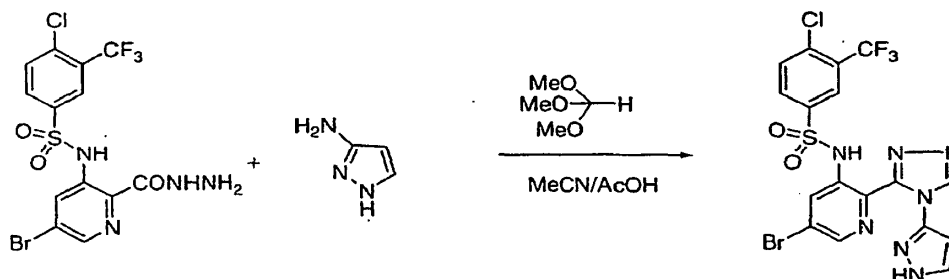
N-[2-(4-(isoxazol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 3,4-dicloro-*N*-(4-cloro-2-hidrazinocarbonyl)piridin-3-il)bencenosulfonamida y 3-aminoisoxazol. EM (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$ esperado 471,0, encontrado 470,9.

15

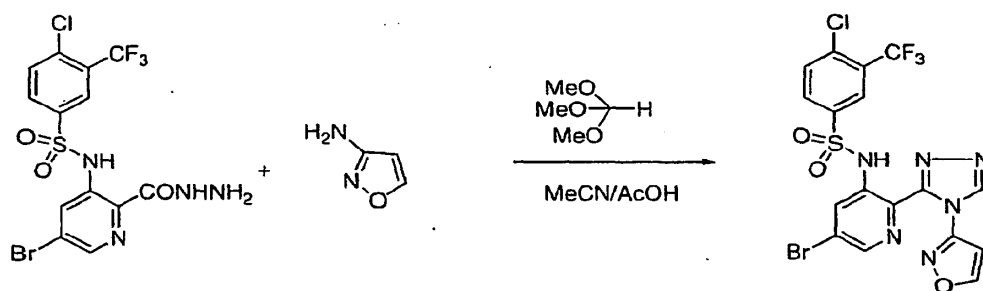
N-[2-(4-(1*H*-pirazol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-5-bromopiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 3,4-dicloro-*N*-(4-bromo-2-hidrazinocarbonyl)piridin-3-il)bencenosulfonamida (MS, 474,9 $(\text{M}+\text{H})$) y 3-aminopirazol: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,25 (d, 1H). EM (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 549,9, encontrado 549,9.

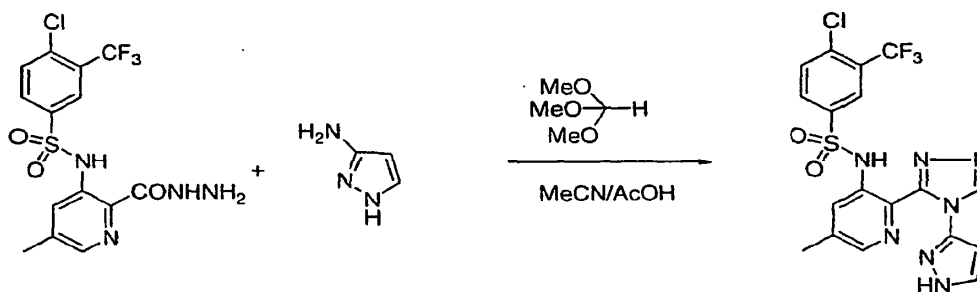
N-[2-(4-(isoxazol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 3,4-dicloro-N-(4-bromo-2-hidrazinocarbonyl)piridin-3-il)bencenosulfonamida y 3-aminoisoxazol. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 550,9, encontrado 550,9.

5

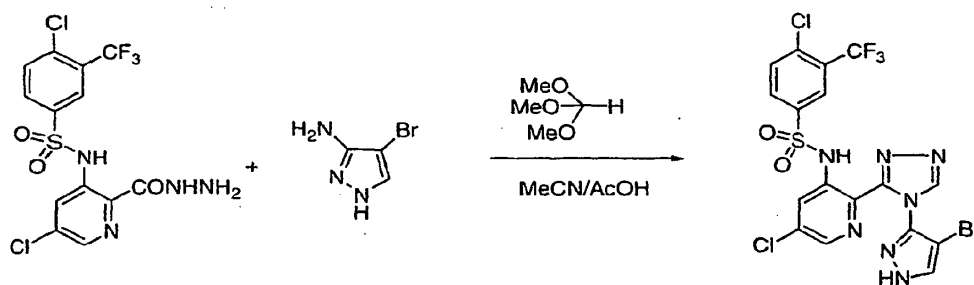
N-[2-(4-(1H-pirazol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metilpiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 4-cloro-N-(2-(hidrazinocarbonyl)-5-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (MS, 409 (M+ H)) y 3-aminopirazol: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,05 (ancho, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 2,36 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 484,0, encontrado 484,0.

10

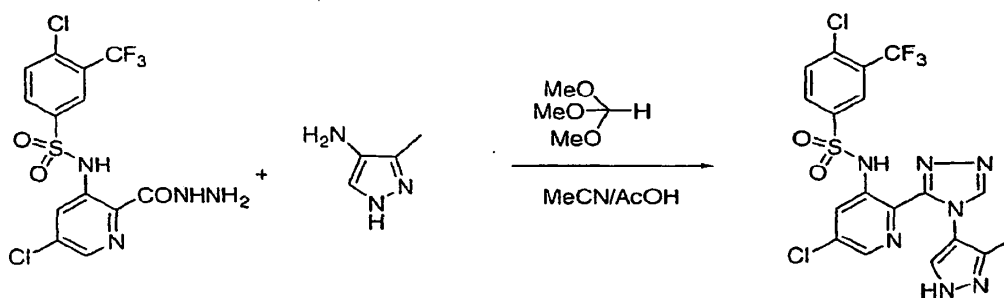
N-[2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-cloropiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



15

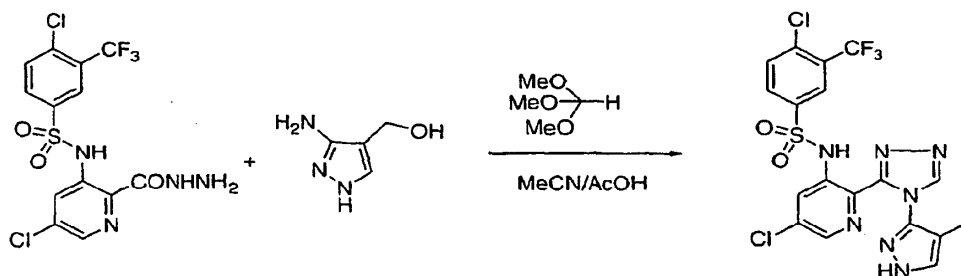
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 4-cloro-N-(2-(hidrazinocarbonyl)-5-cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida y 3-amino-4-bromopirazol: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,70 (ancho, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, 1H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 583,9, encontrado 583,9.

4-Cloro-N-(5-cloro-2-(4-(3-metil-1H-pirazol-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



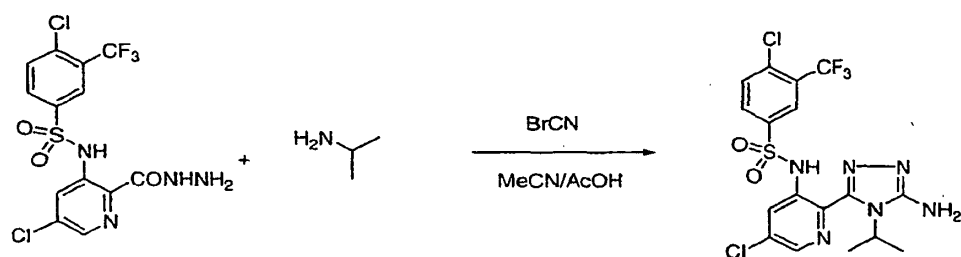
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 4-cloro-N-(2-(hidrazinocarbonil)-5-cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida y 4-amino-2-metilpirazol: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, 2H), 8,12 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 1,98 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 518,0, encontrado 518,0.

4-Cloro-N-15-cloro-2-(4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida



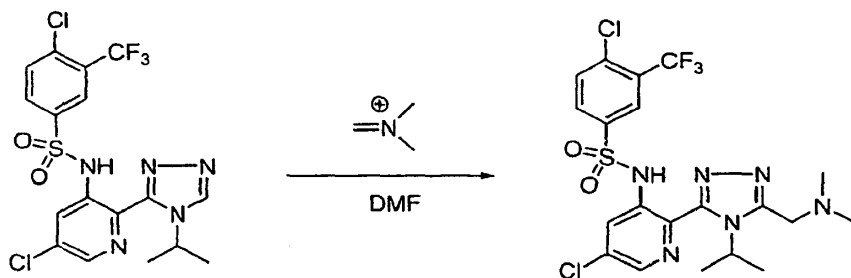
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método General B utilizando 4-cloro-N-(2-(hidrazinocarbonil)-5-cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida y 3-amino-4-hidroxi metilpirazol ((MS, 409 $[M+H]^+$, que se generó in situ mediante reducción de 3-amino-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo utilizando LAH en THF): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 1,65 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 518,0, encontrado 518,0.

N-[2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il]-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida



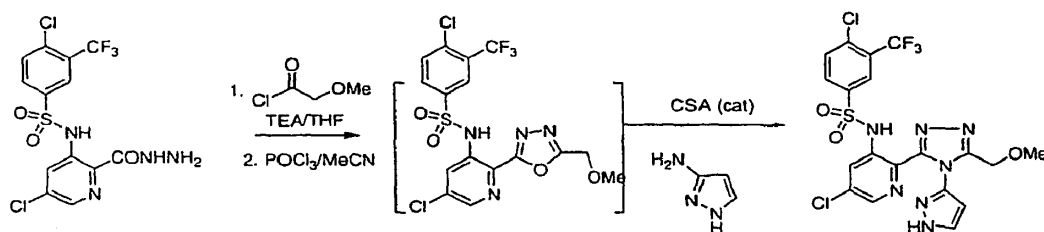
20 Un vial de centelleo de 35 mL se cargó con 4-cloro-N-(5-cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (500 mg, 1,1 mmoles), bromuro de cianógeno (200 mg, 2,0 mmoles) MeCN anhidro (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 65°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió isopropilamina (500 mg, 8,2 mmoles) seguido de AcOH (0,5 mL) y la mezcla se calentó a 135°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano) y seguido de HPLC preparativa (gradiente de 10% a 90% de MeCN-agua) y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 8,28 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,32 (ancho, 1H), 3,88 (m, 1H), 1,34 (d (d, 6H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 495,0, encontrado 495,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-(5-(dimetilamino)metil-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida



Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (60 mg, 0,14 mmoles), sal de Eschenmoser (25 mg, 0,2 mmoles) y DMF anhidra (2 mL). La mezcla resultante se calentó a 130°C y se agitó durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se purificó a través de HPLC preparativa (gradiente de 10% a 90% de MeCN-agua) y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 8,35 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,42 (d, 6H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 537,0, encontrado 537,0.

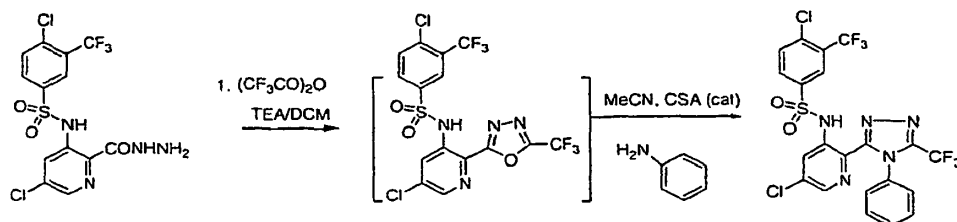
4-Cloro-N-[5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



A una solución de 4-dicloro-N-(4-cloro-2-(hidrazinocarbonil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (210 mg, 0,5 mmoles) en THF (10 mL) en un baño de hielo se le añadió TEA (0,2 mL), seguido de cloruro de metoxiacetil (0,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc (50 mL X 2), la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN anhidro (3 mL) y se transfirió a un vial de centelleo de 35 mL, y después se añadió $POCl_3$ (0,1 mL). La mezcla resultante se calentó a 135°C y se agitó durante 2 h para formar el oxodiazol intermedio ((MS (ES) $[M+H]^+$ esperado 483,0, encontrado 482,9).

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 3-aminopirazol (84 mg, 1,0 mmoles) seguido de CSA (10 mg, cat), y la mezcla se calentó a 140°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase normal automática (gradiente de 10% a 100% de EtOAc-Hexano) HPLC preparativa (gradiente de 10% a 90% de MeCN-agua) y se secó (Liofilizador) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 548,0, encontrado 548,0.

4-Cloro-N-[5-cloro-2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

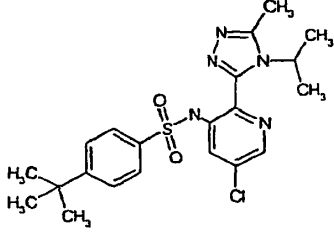
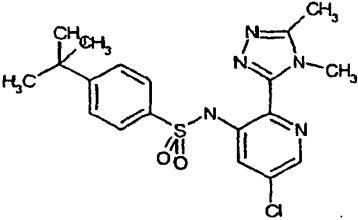
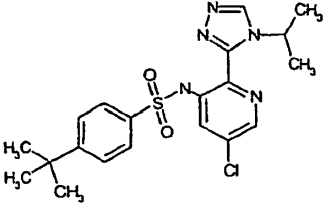
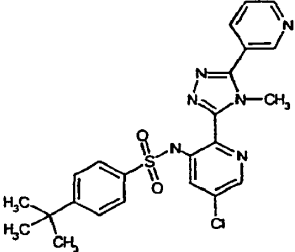
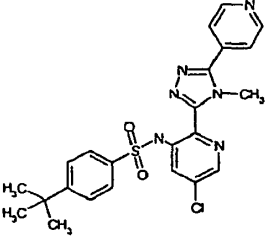


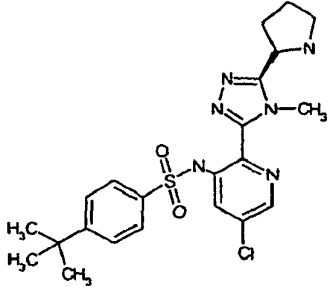
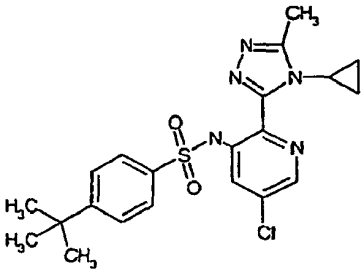
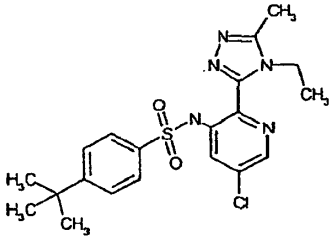
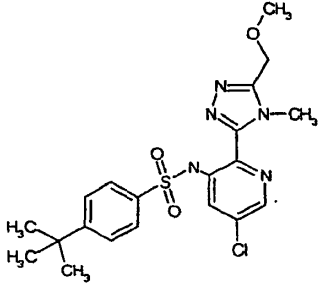
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo [00473] utilizando anilina. EM (ES) $[M+H]^+$ esperado 582,0, encontrado 581,9.

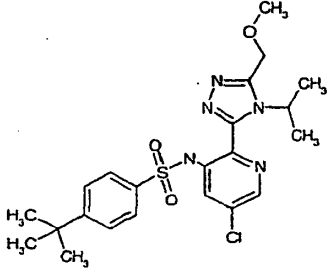
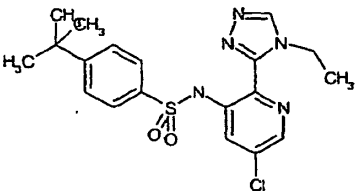
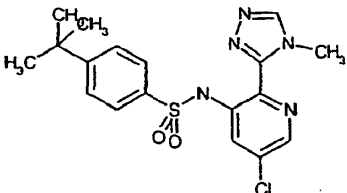
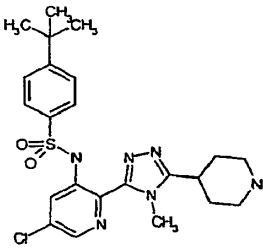
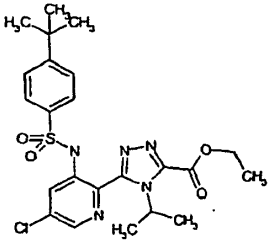
Los compuestos en Tabla 2 se prepararon mediante el procedimiento general indicado descrito

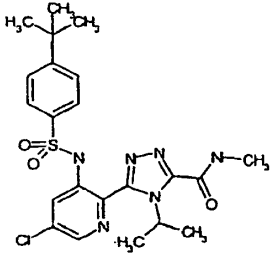
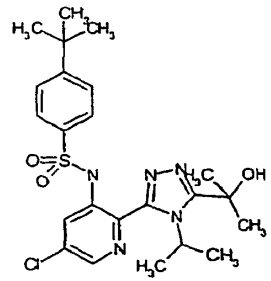
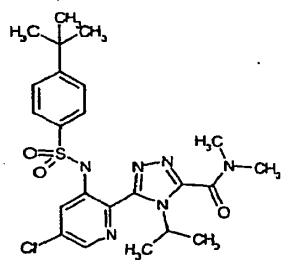
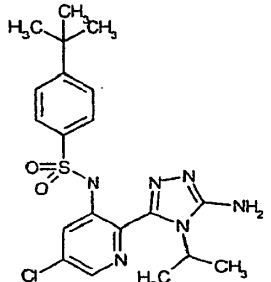
anteriormente. Los datos de EM (ES) $[M+H]^+$ se recogieron y se compararon con el valor esperado para confirmar la identidad del compuesto.

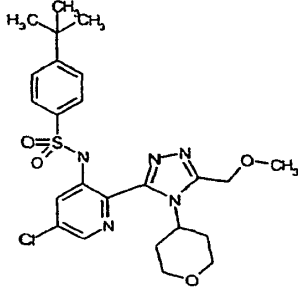
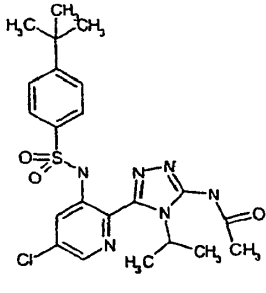
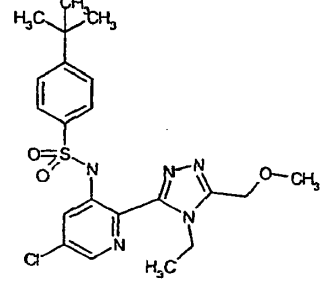
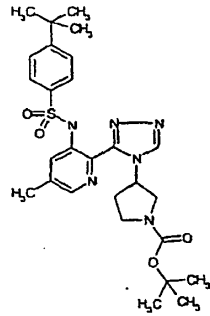
Tabla 2 - Compuestos preparados mediante los Procedimientos Generales y los datos de MS

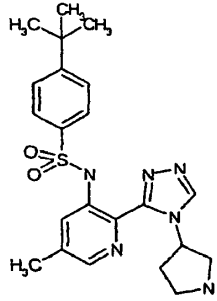
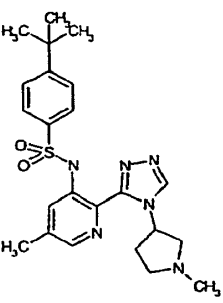
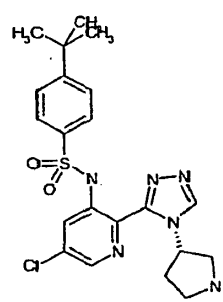
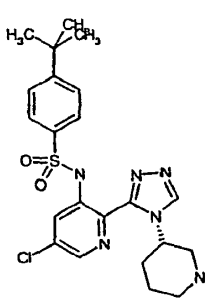
ESTRUCTURA	Método Sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
	B	448,1
	B	420,0
	B	434,1
	C	483,0
	C	483,1
	D	475,1

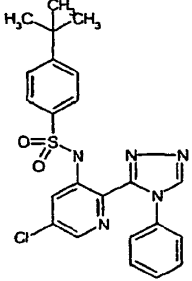
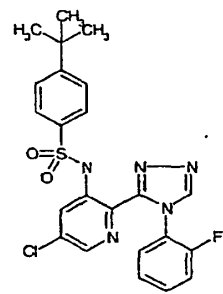
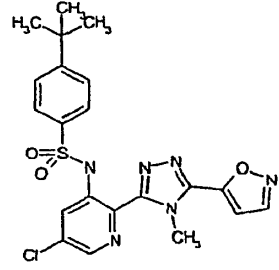
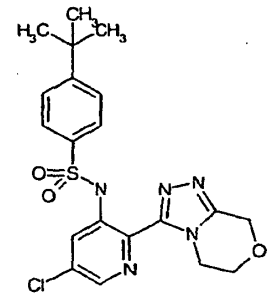
ESTRUCTURA	Método sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	B	446,1
	B	434,1
	C	450,2
	C	478,1

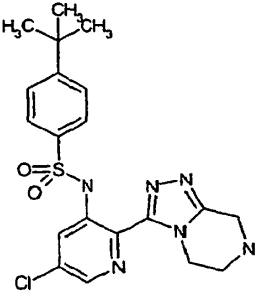
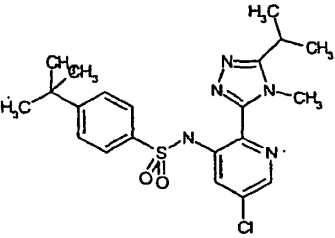
ESTRUCTURA	Método sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	B	420,0
	B	406,1
	D	490,1
	B	506,0
	E	491,1

ESTRUCTURA	Método sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	F	492,1
	E	505,1
	G	449,1
	C	520,1

ESTRUCTURA	Método sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	H	491,1
	C	464,0
	B	541,2
	I	441,1

ESTRUCTURA	Método sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	B	455,1
	I	461,0
	I	475,0
	B	468,0

ESTRUCTURA	Método sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	B	486,0
	C	459,0
	C	448,0
	D	447,7

ESTRUCTURA	Método Sintético	Ión Molecular Observado (M+1)
		
	B	448, 1

Eficacia de Medición de los Moduladores de Quimioquinas

Análisis In Vitro

Se puede utilizar una variedad de análisis para evaluar los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo análisis de señalización, análisis de migración, análisis de unión al ligando, y otros análisis de la respuesta celular. Los análisis de señalización de receptores de quimioquinas se pueden utilizar para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial de CCR2, para bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR2 (p. ej. MCP-1) o un antagonista potencial de CCR9, para bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR9 (p. ej. TECK). Se puede utilizar un análisis de migración 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 lo último se asemeja a la migración celular inducida por quimioquinas in vivo. Se puede utilizar un análisis de unión al ligando para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial de CCR2, para bloquear la interacción de MCP-1 con su receptor o un antagonista potencial de CCR9, para bloquear la interacción de TECK con su receptor.

En un análisis adecuado, se utiliza una proteína quimioquina (aislada o recombinante) que tiene al menos una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína quimioquina de mamífero. La propiedad puede ser una propiedad de unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (p. ej., activación de una proteína G de mamífero, la inducción de un aumento rápido y transitorio de la concentración de ión calcio libre citosólico), una función de la respuesta celular (p. ej., estimulación de quimiotaxis o liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos), y similares.

El análisis puede ser un análisis basado en células que utiliza células transfectadas establemente o transitoriamente con un vector o casete de expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor de quimioquina. También se pueden utilizar líneas celulares que expresan naturalmente la quimioquina. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un supuesto agente en condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, se puede determinar el grado de unión con respecto a un control adecuado (por ejemplo, con respecto al fondo en ausencia de un supuesto agente, o con respecto a un ligando conocido). Opcionalmente, se puede utilizar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor en lugar de células completas.

La detección de la unión o de la formación de complejo se puede detectar directamente o indirectamente. Por ejemplo, el supuesto agente se puede marcar con una marca adecuada (p. ej., una marca fluorescente, una marca quimioluminiscente, una marca isotópica, una marca enzimática, y similares) y la unión se puede determinar mediante la detección de la marca. La unión específica y/o competitiva se puede evaluar mediante estudios de competición o desplazamiento, utilizando un agente no marcado o un ligando (p. ej., MCP-1 o TECK) como competidor.

Se pueden utilizar análisis de inhibición de la unión para evaluar los presentes compuestos. En estos análisis, los compuestos se evalúan como inhibidores de la unión al ligando utilizando, por ejemplo, MCP-1 o TECK. En una realización, el receptor CCR2 se pone en contacto con un ligando tal como MCP-1 y se realiza una medición de la unión al ligando. El receptor se pone después en contacto con un agente de ensayo en presencia de un ligando (p. ej., MCP-1) y se realiza una segunda medición de la unión. En otra realización, el receptor CCR9 se pone en contacto con un ligando tal como TECK y se realiza una medición de la unión al ligando. El receptor se pone después en contacto con un agente de ensayo en presencia de un ligando (p. ej., TECK) y se realiza una segunda medición de la unión. Una reducción del grado de unión al ligando es indicativa de inhibición de la unión por el agente de ensayo. Los análisis de inhibición de la unión se pueden llevar a cabo utilizando células completas que expresan la quimioquina, o una fracción de membrana de células que expresan la quimioquina.

La unión de un receptor acoplado a proteína G, por ejemplo, a un agonista, puede dar como resultado un evento de señalización por el receptor. Por lo tanto, también se pueden utilizar análisis de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y la inducción de la función de señalización por un agente se puede verificar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, se pueden someter a ensayo la actividad de la proteína G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización tardíos desencadenados por la unión al receptor (véanse, por ejemplo, PCT/US97/15915; Neote et al., *Cell*, 72:415425 (1993); Van Riper et al., *J. Exp. Med.*, 177:851-856 (1993) y Dahinden et al., *J. Exp. Med.*, 179:751-756 (1994)).

También se pueden utilizar análisis de quimiotaxis para valorar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en la presente memoria. Estos análisis están basados en la migración funcional de las células in vitro o in vivo inducida por un agente, y se pueden utilizar para valorar la unión y/o el efecto sobre la quimiotaxis de los ligandos, inhibidores, o agonistas. En la técnica se conocen una variedad de análisis de quimiotaxis, y se puede utilizar cualquier análisis adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de los análisis adecuados incluyen los descritos en el documento PCT/US97/15915; Springer et al., *WO 94/20142*; Berman et al., *Immunol. Invest.*, 17:625-677 (1988); y Kavanaugh et al., *J. Immunol.*, 146:4149-4156 (1991)).

Los análisis de señalización de calcio miden la concentración de calcio a lo largo del tiempo, preferiblemente antes y después de su unión al receptor. Estos análisis se pueden utilizar para cuantificar la generación de un mediador de la señalización del receptor, Ca^{++} , después de su unión al receptor (o su ausencia). Estos análisis son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, por ejemplo los de la presente invención, para generar el mediador de señalización del receptor mediante la unión a un receptor de interés. Asimismo, estos análisis son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, por ejemplo los de la presente invención, para inhibir la generación del mediador de señalización del receptor mediante la interferencia de la unión entre un receptor de interés y un ligando.

En los análisis de señalización con calcio utilizados para determinar la capacidad de un compuesto para interferir en la unión entre un receptor de quimioquina y un ligando de quimioquina conocido, las células que expresan el receptor de quimioquina (células que expresan CCR2 tales como células THP-1 o células que expresan CCR9 tales como las células MOLT-4 de la línea de células T) se incuban primero con un compuesto de interés, tal como un antagonista potencial de quimioquina, a concentraciones crecientes. El número de células puede ser de 10^5 a 5×10^5 células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto que se está sometiendo a ensayo puede oscilar de 0 a 100 μ M. Después de un período de incubación (que puede oscilar de 5 a 60 minutos), las células tratadas se colocan en un Lector de Placas Formador de Imágenes Fluorométrico (FLIPR[®]) (asequible de Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR[®] es bien conocido por los expertos en la técnica como un método convencional para realizar análisis. Las células se estimulan después con una cantidad apropiada del ligando de quimioquina (MCP-1 para CCR2 o TECK para CCR9) a una concentración final 5-100 nM, y se registra el incremento de la señal de calcio intracelular (también denominada flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre la quimioquina y el ligando se puede calcular como CI_{50} (la concentración necesaria para causar una inhibición de la señalización de 50%) o CI_{90} (a una inhibición de 90%).

Se pueden realizar análisis de migración celular in vitro (pero no se limitan a este formato) utilizando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX[®]). El sistema ChemoTM[®] es bien conocido por los expertos en la técnica como un tipo de aparato de migración quimiotáctica/celular. En este análisis, las células que expresan CCR2 (tales como THP-1) o las células que expresan CCR9 (tales como MOLT-4) se incuban primero con un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de CCR2 o CCR9, respectivamente, a concentraciones crecientes. Típicamente, se utilizan cincuenta mil células por pocillo, pero la cantidad puede oscilar de 10^3 - 10^6 células por pocillo. El ligando de quimioquina (por ejemplo, ligando MCP-1 de CCR2, típicamente a 0,1 nM (pero puede oscilar de 5-100 nM); o el ligando TECK de CCR9, típicamente a 50 nM (pero puede oscilar de 5-100 nM)), se coloca en la cámara inferior y se ensambla el aparato de migración. Después se colocan sobre la membrana veinte microlitros de células tratadas con compuesto de ensayo. Se permite que tenga lugar la migración a 37°C durante un período de tiempo, típicamente 1,5 horas para CCR2 o 2,5 horas para CCR9. Al final de la incubación, se cuantifica el número de células que migraron a través de la membrana a la cámara inferior. La eficacia de un compuesto como inhibidor de la migración celular mediada por quimioquinas se calcula como una CI_{50} (la concentración necesaria para reducir la migración celular en 50%) o CI_{90} (para una inhibición de 90%).

Modelos de Eficacia In vivo para las EII humanas

La infiltración de células T al intestino delgado y al colon se ha vinculado a la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales humanas que incluyen enfermedad Celíaca, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones relevantes de células T al intestino es un enfoque eficaz para tratar las EII humanas. El CCR9 se expresa en células T dirigidas al intestino en sangre periférica, elevado en pacientes con inflamación del intestino delgado tal como enfermedad de Crohn y enfermedad Celíaca. El ligando TECK de CCR9 se expresa en el intestino delgado. Por tanto se cree que este par ligando-receptor juega un papel en el desarrollo de las EII mediando la migración de las células T al intestino. Existen varios modelos animales y se pueden utilizar para evaluar compuestos de interés, tales como los antagonistas potenciales de CCR9, en busca de su capacidad para afectar a tal migración de células T y/o afección o enfermedad, lo que permitiría predicciones de la eficacia de los antagonistas en seres humanos.

Modelos Animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana

Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (Panwala, et al., J Immunol., 161(10):5733-44 (1998)) implica la deleción genética del gen de resistencia múltiple a fármacos (MDR) murino. Los ratones con MDR desactivado (MDR^{-/-}) son susceptibles al desarrollo de una inflamación intestinal espontánea grave, cuando se mantienen en las condiciones de una instalación sin patógenos específica. La inflamación intestinal observada en ratones MDR^{-/-} tiene una patología similar a la de la enfermedad inflamatoria del intestino (EII) humana y se define por la infiltración de células T de tipo Th1 a la lámina propia del intestino grueso.

Otro modelo murino fue descrito por Davidson et al., J. Exp. Med., 184(1):241-51(1986). En este modelo, se suprimió el gen IL-10 murino y los ratones presentaron carencias en la producción de interleuquina 10

(IL-10^{-/-}). Estos ratones desarrollaron una enfermedad inflamatoria del intestino (EII) crónica que predomina en el colon y comparte características histopatológicas con las EII humanas.

Otro modelo murino para las EII ha sido descrito por Powrie et al., Int Immunol., 5(11):1461-71 (1993), en el que un subconjunto de células T CD4⁺ (denominadas CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifican y se transfieren adoptivamente a ratones inmunodeficientes (tales como ratones C.B-17-scid). El animal con la población de células T CD45RBhighCD4⁺ reinstaurada desarrolló una enfermedad debilitadora letal con fuertes productos infiltrados de células mononucleares en el colon, patológicamente similar a las EII humanas.

Modelos murinos con patología similar a la enfermedad de Crohn humana

El modelo TNF ARE(-/-). El papel del TNF en la enfermedad de Crohn en seres humanos se ha demostrado más recientemente por el éxito del tratamiento utilizando anticuerpo anti-TNF alfa por Targan et al., N. Engl. J. Med., 337(15):1029-35 (1997). Los ratones con producción aberrante de TNF-alfa debido a alteración genética en el gen TNF (ARE^{-/-}) desarrollan enfermedades inflamatorias del intestino de tipo enfermedad de Crohn (véase Kontoyiannis et al., Immunity, 10(3):387-98 (1999)).

El modelo SAMP/yit. Éste es un modelo descrito por Kosiewicz et al., J. Clin. Invest., 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratón, SAMP/yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el íleo terminal. La ileitis resultante está caracterizada por infiltración masiva de linfocitos T activados a la lámina propia, y guarda una semejanza notable con la enfermedad de Crohn humana.

Ejemplos de los análisis in vitro

Reactivos

Las células THP-1 y las células MOLT-4 se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (Manassas, VA) y se cultivaron en medio de cultivo de tejidos RPMI con un suplemento de suero de ternera fetal (FCS) al 10% en una incubadora humidificada con CO₂ al 5% a 37°C. Las proteínas quimioquinas humanas recombinantes MCP-1 y TECK se obtuvieron de R&D Systems (Minneapolis, MN). La proteína MCP-1 marcada con I¹²⁵ se obtuvo de Amersham (Piscataway, NJ). Las microcámaras de quimiotaxis ChemoTX[®] se adquirieron de Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Los kits de proliferación celular CyQUANT[®] se adquirieron de Molecular Probes (Eugene, Oregon). El colorante indicador de calcio Fluo-4 AM se adquirió de Molecular Devices (Mountain View, CA).

Análisis de migración convencional

El análisis de migración convencional se utilizó para determinar la eficacia de los antagonistas potenciales del receptor en el bloqueo de la migración mediado a través de quimioquinas (tales como CCR2 o CCR9). Este análisis se realizó rutinariamente utilizando el sistema de microcámaras ChemoTX[®] con una membrana de policarbonato con un tamaño de poro de 5 µm. Para comenzar tal análisis, se cosecharon células que expresan quimioquinas (tales como células THP-1 para el análisis CCR2 o células MOLT-4 para el análisis CCR9) mediante centrifugación de una suspensión celular a 1000 RPM en una centrífuga GS-6R Beckman. El sedimento celular se resuspendió en tampón de quimiotaxis (HBSS con BSA al 0,1%) a 10x10⁶ células/mL para el análisis CCR2 (5x10⁶ células/mL para el análisis CCR9). Los compuestos de ensayo a las concentraciones deseadas se prepararon a partir de solución de partida 10 mM mediante diluciones seriadas en tampón de quimiotaxis. Se mezclaron un

volumen igual de células y compuestos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de eso, se transfirieron 20 μL de la mezcla a la membrana porosa de una microcámara de migración, con 29 μL de ligando de quimioquina (proteína quimioquina MCP-1 0,1 nM para el análisis CCR2 o proteína quimioquina TECK 50 nm para el análisis CCR9) colocada en la cámara inferior. Después de una incubación a 37°C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), durante la cual las células migraron frente al gradiente de quimioquina, el análisis se terminó eliminando las gotas celulares de encima del filtro. Para cuantificar las células migradas a través de la membrana, se añadieron 5 μL de solución 7X CyQUANT[®] a cada pocillo en la cámara inferior, y la señal de fluorescencia se midió en un lector de placas de fluorescencia Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC). El grado de inhibición se determinó comparando las señales de migración entre las células tratadas y no tratadas con compuesto. Se realizó adicionalmente el cálculo de CI_{50} mediante análisis de regresión cuadrática no lineal utilizando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

Análisis BiRAM

El escrutinio primario para identificar antagonistas de quimioquina se llevó a cabo utilizando un análisis BiRAM (documento WO 02101350, US2004023286), que detecta los éxitos potenciales por su capacidad para activar la migración celular a concentraciones de quimioquina inhibitoras. Para comenzar tal análisis, se cosecharon células que expresan quimioquinas (tales como las células THP-1 para el análisis CCR2 o células MOLT-4 para el análisis CCR9) mediante centrifugación de la suspensión celular a 1000 RPM en una centrifuga Beckman GS-6R. El sedimento celular se resuspendió en un tampón de quimiotaxis (HBSS/BSA al 0,1%) a 10×10^6 células/mL para el análisis CCR2 (5×10^6 células/mL para el análisis CCR9). Se mezclaron veinticinco microlitros de células con un volumen igual de un compuesto de ensayo diluido a 20 μM en el mismo tampón. Se transfirieron veinte microlitros de la mezcla sobre el filtro en la cámara de quimiotaxis superior, se colocaron 29 μL de la solución de quimioquina que contiene el ligando de quimioquina (quimioquina MCP-1 100 nM y proteína MIP-1 α para el análisis CCR2 o quimioquina 500 nm y proteína TECK para el análisis CCR9) en la cámara inferior. Después de una incubación a 37°C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), el análisis se terminó eliminando las gotas celulares de la parte de arriba del filtro. Para cuantificar las células migradas a través de la membrana, se añadieron 5 μL de solución 7X CyQUANT[®] a cada pocillo en la cámara inferior, y la señal fluorescente se midió en un lector de fluorescencia en placas Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC).

Para la selección de éxitos potenciales, el nivel de activación de la migración se calculó como un índice RAM –la razón entre la señal de un pocillo concreto y la señal media de la placa completa. Los compuestos con un índice RAM de más de 1,5 para el análisis CCR2 (1,8 para el análisis CCR9) se consideraron positivos para RAM, y se seleccionaron para las determinaciones de CI_{50} en análisis funcionales convencionales.

Análisis del flujo de calcio

El análisis del flujo de calcio mide un aumento del calcio intracelular posterior a la activación del receptor inducida por el ligando. En el escrutinio de los antagonistas de quimioquinas, éste se utilizó como análisis secundario realizado en un aparato FLIPR[®] (Molecular Devices, Mountain View, CA). Para comenzar un análisis, las células que expresan quimioquinas (tales como las células THP-1 para el análisis CCR2 o las células MOLT-4 para el análisis CCR9) se cosecharon mediante centrifugación de la suspensión celular, y se resuspendieron a $1,5 \times 10^6$ células/mL en HBSS (con suero de ternera fetal al 1%). Las células se marcaron después con un colorante indicador de calcio Fluo-4 AM durante 45 minutos a 37°C con agitación suave. Después de la incubación, las células se sedimentaron, se lavaron una vez con HBSS y se resuspendieron en el mismo tampón a una densidad de $1,6 \times 10^6$ células/mL. Se mezclaron 100 μL de células marcadas con 10 μL de compuesto de ensayo a las concentraciones apropiadas en una placa de análisis. La proteína quimioquina (MCP-1 a una concentración final de 0,1 nM para el análisis CCR2 o TECK a una concentración final de 25 nM para el análisis CCR9) para activar el receptor. El grado de inhibición se determinó comparando las señales de calcio entre las células tratadas y no tratadas con compuesto. Los cálculos de la CI_{50} se realizaron adicionalmente mediante análisis de regresión cuadrática no lineal utilizando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

Análisis de unión al ligando

El análisis de unión al ligando se utilizó para determinar la capacidad de los antagonistas de CCR2 potenciales para bloquear la interacción entre CCR2 y su ligando MCP-1, las células THP-1 que expresan CCR2 se centrifugaron y se resuspendieron en tampón de análisis (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, y con albúmina de suero bovino al 0,2%) a una concentración de $2,2 \times 10^5$ células/mL. Los análisis de unión se ajustaron como sigue. En primer lugar, se añadieron 0,09 mL de células (1×10^5 células THP-1/pocillo) a las placas de análisis que contenían los compuestos, proporcionando una concentración final de ~ 2 -10 μM de cada compuesto para su escrutinio (o parte de una dosis-respuesta para las determinaciones de la CI_{50} para el compuesto). Después se añadieron 0,09 mL de MCP-1 marcada con I^{125} (obtenida de Amersham; Piscataway, NJ) diluida en tampón de análisis a una concentración final ~ 50 pM, produciendo ~ 30.000 cpm por pocillo, las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4°C en una plataforma de sacudimiento. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B empapados previamente en solución de polietilenimina (PEI) al 0,3%, en una cosechadora celular de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió líquido de centelleo (50 μL ; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radiactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Los pocillos de control que contenían sólo diluyente (para los

recuentos totales) o MCP-1 en exceso (1 µg/mL, para la unión no específica) se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. El programa de ordenador Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI_{50} . Los valores de CI_{50} son las concentraciones requeridas para reducir la unión de MCP-1 marcada al receptor en 50%.

5 **Descubrimiento de antagonistas de quimioquinas**

El descubrimiento de antagonistas de quimioquinas se llevó a cabo en dos etapas: En primer lugar, se utilizó un análisis BiRAM para escrutar una biblioteca de compuestos en un modo de alto rendimiento. El análisis detectó compuestos por su capacidad para ocasionar una señal de migración positiva en condición BiRAM. En segundo lugar, los compuestos BiRAM positivos se sometieron a ensayo para determinar sus valores de CI_{50} utilizando la migración convencional, los análisis de flujo de calcio y los análisis de unión al ligando.

Por ejemplo, en un escrutinio de aproximadamente 100.000 compuestos, 2000 pocillos individuales que representan aproximadamente 2% de los compuestos totales mostraron un índice RAM deseado (mayor de 1,5 para CCR2; mayor de 1,8 para CCR9). Estos compuestos se eligieron cuidadosamente y se volvieron a someter a ensayo en pocillos duplicados mediante análisis RAM. Se confirmaron un total de 156 compuestos como BiRAM positivos.

Puesto que una señal BiRAM positiva indica solo la presencia de un antagonista del receptor y no cuán fuertemente bloquea las funciones del receptor, se sometieron a ensayo adicionalmente la potencia de los compuestos BiRAM positivos en análisis de migración, flujo de calcio y unión al ligando convencionales. Las determinaciones de la CI_{50} en este subgrupo descubrieron algunos compuestos con una CI_{50} menor de 1 µM y que no inhibieron otros receptores de quimioquinas examinados a niveles significativos.

20 **Eficacia In Vivo**

Se lleva a cabo un estudio de 17 días de artritis inducida por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un modulador sobre la inchazón clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis inducida por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que se ha utilizado ampliamente para los ensayos preclínicos de numerosos agentes antiartríticos (véanse, Trentham et al., J. Exp. Med., 146(3):857-868 (1977), Bendele et al., Toxicologic Pathol., 27:134-142 (1999), Bendele et al., Arthritis Rheum., 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiables de inflamación poliarticular fuerte, fácilmente medible, acusada destrucción de cartilago en asociación con formación de pannus y resorción ósea y proliferación de hueso periosteal de suave a moderada.

Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyecta Coadyuvante Incompleto de Freund conteniendo 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 del ensayo se dosifica diariamente subcutáneamente mediante inyección subcutánea del día 9 al día 17 a una dosis de 100 mg/kg y un volumen de 1 mL/kg en el siguiente vehículo (Cremaphore EL al 24,5%, aceite corriente al 24,5%, alcohol bencílico al 1% y agua destilada al 50%). Se toman diariamente medidas con el calibre del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la inchazón de la articulación se toma como una medida de la eficacia.

Los ratones con MDR1a desactivado, que carecen del gen de la glicoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis en condiciones libres de patógenos específicas. La patología en estos animales ha sido caracterizada como inflamación mediada por células T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en seres humanos. La enfermedad comienza a desarrollarse normalmente en torno a 8-10 semanas del nacimiento. No obstante las edades a las que emerge la enfermedad y el nivel de penetrancia final con frecuencia varía considerablemente entre las diferentes instalaciones animales.

En un estudio utilizando ratones con MDR1a desactivado, se evalúa un antagonista de CCR9 mediante la administración profiláctica en busca de su capacidad para retrasar el comienzo de la enfermedad. Ratones hembra (n=34) son medicados con 50 mg/kg dos veces al día de inyecciones subcutáneas durante 14 semanas consecutivas partiendo de una edad de 10 semanas. El estudio se evalúa en busca de la retardación del crecimiento asociado con IBD.

Evaluación de un modulador de ensayo en un modelo de rata de inflamación peritoneal inducida por tioglicolato

Se lleva a cabo un estudio de 2 días de inflamación inducida por tioglicolato para evaluar los efectos del modulador de ensayo. Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiable de un producto infiltrado celular inflamatorio fuerte, fácilmente medible. Para la inducción de peritonitis inflamatoria en ratas Lewis, se inyecta intraperitonealmente (i.p.) Tioglicolato Brewer (1,0 mL, solución al 4% en agua destilada). Antes de esta inyección, el grupo de tratamiento recibió modulador de ensayo o vehículo y el grupo de control recibió el mismo volumen de PBS en forma de una inyección i.p.. Al cabo de 2 días, se realiza un lavado peritoneal con PBS enfriado con hielo que contiene EDTA 1 mM. Las células recuperadas se cuentan con un contador celular (Coulter Counter; Coulter Pharmaceutical, Palo Alto, CA) y los monocitos/macrófagos se identifican mediante citometría de flujo utilizando propiedades de dispersión de la luz.

Evaluación de un modulador de ensayo en un modelo en ratón de infección bacteriana

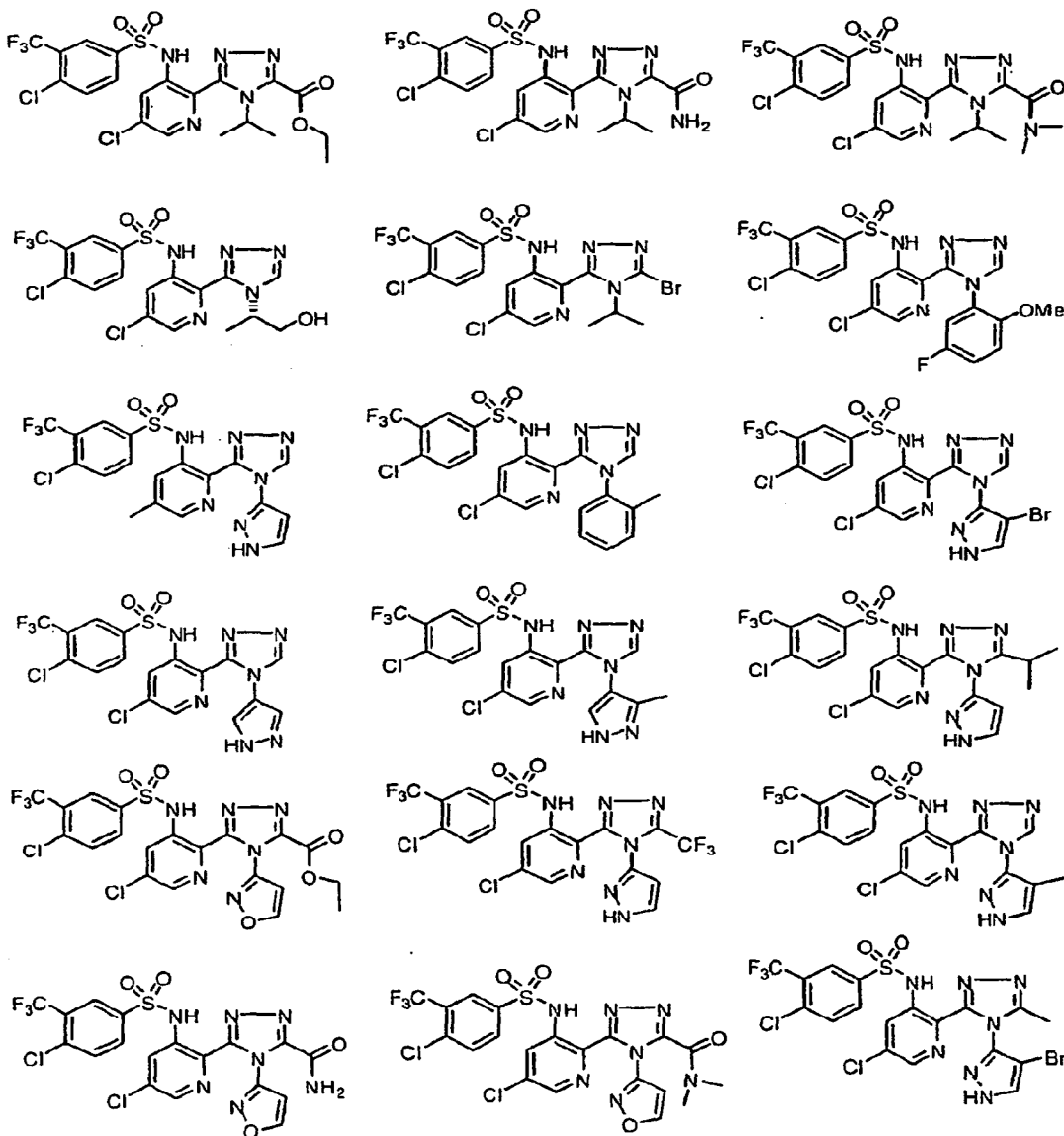
Se lleva a cabo un estudio de 1 día de infección por *Streptococcus pneumoniae* para evaluar los efectos del modulador de ensayo. El modelo mide la infección bacteriana y se dispersa en un animal después de la infección pulmonar con cultivos bacterianos vivos, medida mediante el producto infiltrado celular inflamatorio, y evaluación de la carga bacteriana. A ratones C57/B6 se les inocula intranasalmente una DL50 de 400 CFU el día 0. Los grupos se tratan con modulador de ensayo o vehículo de control 1 día antes de la inoculación bacteriana y dos veces al día a lo largo del estudio. La carga bacteriana se mide a las 24 horas cultivando en placa diluciones seriadas de tejido pulmonar homogeneizado en placas de agar y contando las colonias.

Agentes farmacológicos que se van a utilizar junto con compuestos CCR2

Los agentes farmacológicos que se pueden utilizar junto con los agonistas de CCR2 de la presente invención incluyen los utilizados en los tratamientos de la aterosclerosis, la reestenosis, la esclerosis múltiple, la fibrosis pulmonar, la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis reumatoide, la enfermedad de injerto contra anfitrión, la fibrosis renal, la psoriasis, el rechazo de trasplantes, la obesidad, la diabetes, la hipercolesterolemia y el cáncer.

En las tablas de más abajo, se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos descritos en la presente memoria. La actividad se proporciona a continuación para cualquiera o ambos del análisis de quimiotaxis y/o los análisis de movilización de calcio, descritos antes.

Tabla 3: Compuestos con actividad CCR2 en uno de los análisis de quimiotaxis, unión o movilización de calcio, con $Cl_{50} < 1.000$ nm.



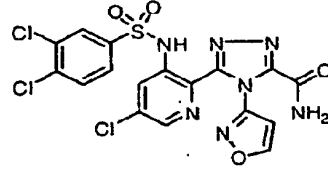
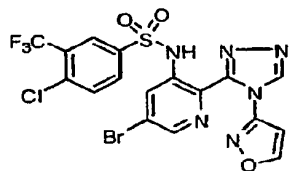
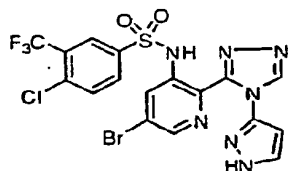
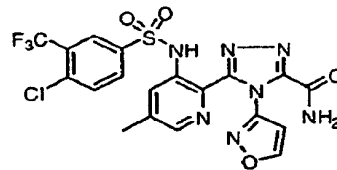
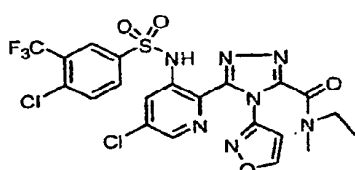
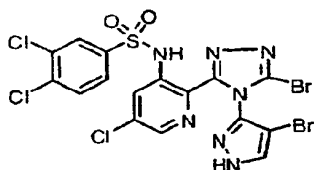
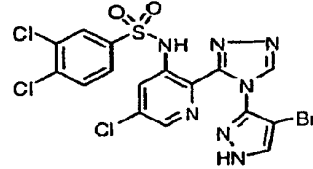
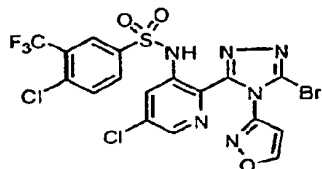
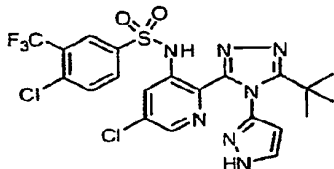
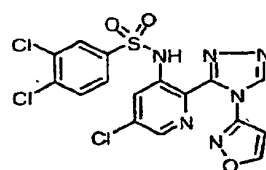
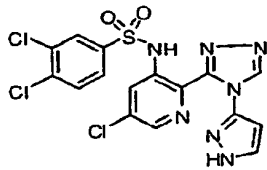
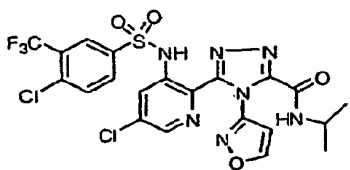
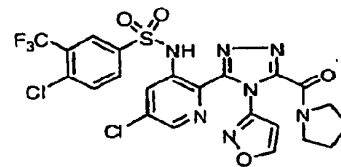
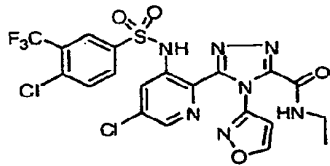
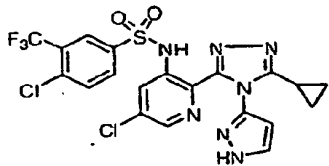
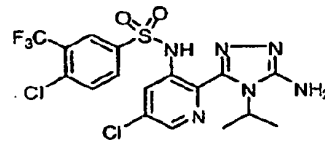
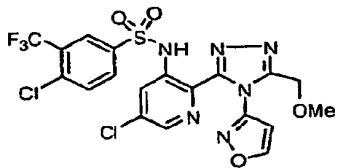
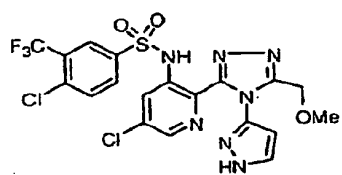
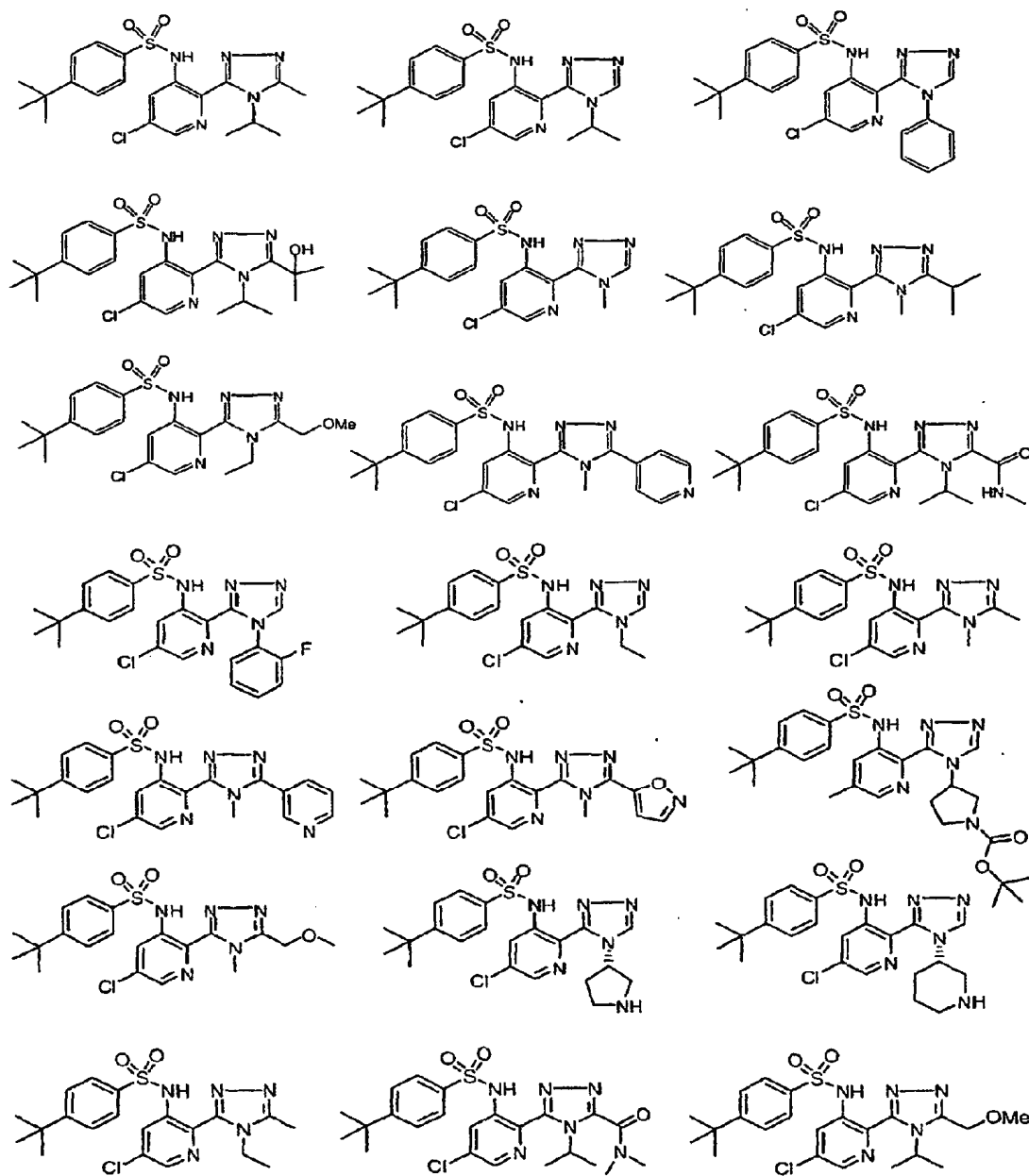
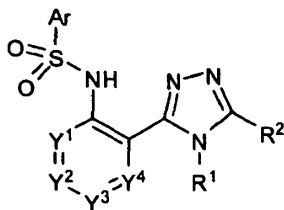


Tabla 4: Compuestos con actividad CCR2 en uno de los análisis de quimiotaxis, unión o movilización de calcio, con $Cl_{50} < 1.000$ nm.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales:



(II)

donde

5 Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

Y¹ se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3a}-, -N-, y -N⁺(O)⁻;

Y² se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3b}-, -N-, y -N⁺(O)⁻;

Y³ se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3c}-, -N-, y -N⁺(O)⁻;

10 Y⁴ se selecciona del grupo que consiste en -CR^{3d}-, -N-, y -N⁺(O)⁻;

donde al menos uno de Y¹, Y², Y³, o Y⁴ es -N-.

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -OR⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)NR⁴R⁵, -SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁴R⁵, -NO₂,

15 -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)OR⁵, -NR⁴S(O)₂R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

20 R⁴, R⁵, y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶ o R⁴ y R⁶ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

25 -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

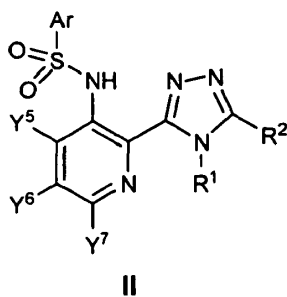
30 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -SR⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸, -NR⁷C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido; y

35 R⁷, R⁸, y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alquenilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquinilo C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹ o R⁷ y R⁹ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido; y

donde R¹ y R² pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado mediante la fórmula (II) o sus sales:



donde

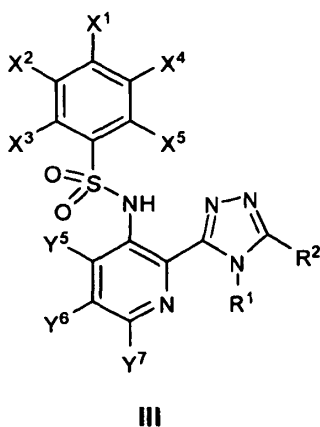
5 Y^5 , Y^6 e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R¹⁵, -CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)NR¹⁵R¹⁶, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶,

-NR¹⁵C(O)R¹⁶, -NR¹⁵C(O)OR¹⁶, -NR¹⁵S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

10 R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido; y

R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁵ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado mediante la fórmula (III) o sus sales:



donde

20 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, -CN, -NO₂, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸,

-C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂,

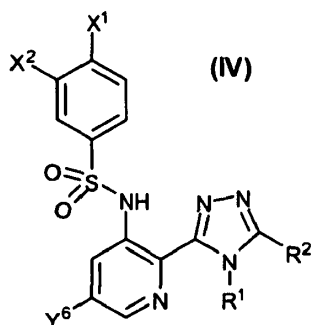
-NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹,

-NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

25 R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido; y

30 R¹⁸ y R¹⁹, R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁸ y R²⁰ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado mediante la fórmula (IV), o sus sales:



donde X^1 y X^2 son cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, $-CN$, $-CO_2R^{18}$,
 5 $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-OC(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}CO_2R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-NO_2$,
 y $-SR^{18}$;

Y^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-OR^{18}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

10 $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, C_1-C_8
 sustituido o insustituido cicloalquilo, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido,
 heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10
 miembros sustituido o insustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^7$,
 15 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NR^7R^8$, $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NO_2$,

$-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^8R^9$, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno
 C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o
 insustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

donde R^1 y R^2 pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido
 o insustituido;

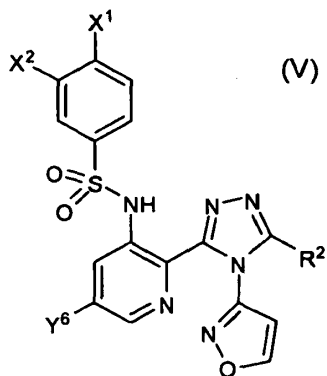
20 R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8
 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10}
 sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros
 sustituido o insustituido;

25 R^7 y R^8 , R^8 y R^9 o R^7 y R^9 pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7
 miembros sustituido o insustituido;

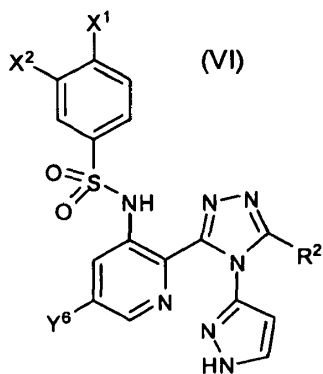
R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8
 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, arilo C_6-C_{10}
 sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros
 sustituido o insustituido;

30 R^{18} y R^{19} , R^{19} y R^{20} o R^{18} y R^{20} pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7
 miembros sustituido o insustituido.

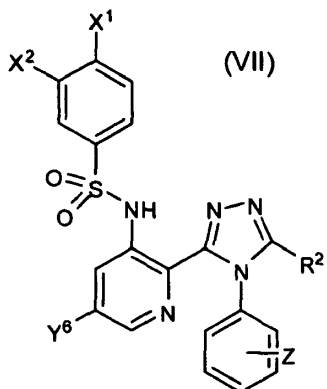
5. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado mediante la fórmula (V), o sus sales:



6. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado mediante la fórmula (VI), o sus sales:



7. El compuesto de la reivindicación 1 que está representado mediante la fórmula (VII), o sus sales:



5

donde Z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, y alcoxi C₁-C₈ sustituido o insustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y₆ se selecciona del grupo que consiste en halógeno y metilo.

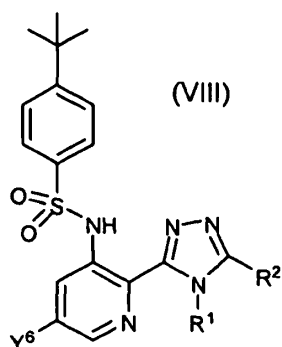
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ sustituido e insustituido, y OR¹⁸.

10

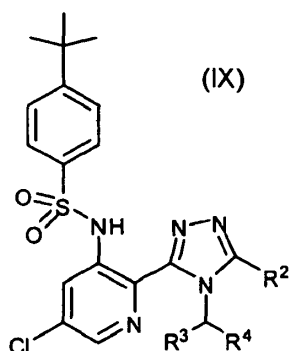
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde X₁ es Cl y X₂ es CF₃.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R¹ es alquilo C₁-C₄.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que está representado mediante la fórmula (VIII), o sus sales:



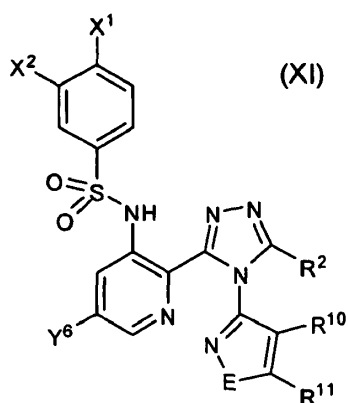
13. El compuesto de la reivindicación 12 que está representado mediante la fórmula (IX), o sus sales:



5 donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, o R^3 y R^4 junto con el carbono al que sustituyen forman un anillo de carboxílico de 3-10 miembros, heterocíclico de 4-10 miembros o heteroarílico de 5-10 miembros.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^2 es hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 1 que está representado mediante la fórmula (XI), o sus sales:



10 donde X^1 y X^2 son cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido, alqueno C_2-C_8 sustituido o insustituido, alquino C_2-C_8 sustituido o insustituido, $-CN$, $-CO_2R^{18}$, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-OC(O)NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}CO_2R^{19}$, $-NR^{18}(O)_2R^{19}$, $-NO_2$, y $-SR^{18}$;

15 Y^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-OR^{18}$, y alquilo C_1-C_8 sustituido o insustituido;

E se selecciona del grupo que consiste en O y NH;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -SR⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸, -NR⁷C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R⁷, R⁸, y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹ o R⁷ y R⁹ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido;

R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o insustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o insustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o insustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o insustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o insustituido;

R¹⁸ y R¹⁹, R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁸ y R²⁰ pueden, junto con los átomos a los que están unidos, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o insustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 3-(3-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-9H-1,2,4-triazol-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo;
- 5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-N-metil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- N-(5-(3-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloropiridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- (S)-4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-etil-5-(metoximetil)-

- 4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(isoxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(5-isopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-metil-2-(4-(1-metilpirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - 4-terc-butil-N-(5-metil-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
 - N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-terc-butilbencenosulfonamida;

- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo;
- 5 • 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxilato de etilo;
- 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 10 • 5-(5-cloro-3-(3,4-diclorofenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 15 • 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-isopropil-N,N-dimetil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-N-etil-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 20 • 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-N-etil-4-(isoxazol-3-il)-N-metil-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-N-isopropil-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- 25 • 5-(5-cloro-3-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida;
- (S)-4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 3,4-dicloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida;
- 30 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-((3S,4S)-4-metoxipirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 35 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(4-hidroxiбутан-2-il)-4H-

- 1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(4-metil-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 5 4H-1,2,9-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 - 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 - 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(morfolina-4-carbonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 10 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(isoxazol-3-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 - 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 15 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-o-tolil-4H-1,2,9-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 20 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 - 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-(hidroximetil)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 25 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-(hidroximetil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 30 • 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-cloro-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-ciclopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 - 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-isopropil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 35 • N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-bromopiridin-3-il)-9-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida;

- N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-metilpiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(4-(1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-9-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-3,4-diclorobenzenosulfonamida;
- N-(2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(5-terc-butil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(5-bromo-4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-3,4-diclorobenzenosulfonamida;
- N-(2-(5-bromo-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- N-(2-(5-bromo-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-9-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida; y
- N-(5-bromo-2-(4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)-4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida.

17. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, como se define en la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR-2 o una afección o enfermedad mediada por CCR-9.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, o una de sus sales, para su uso en un método que comprende su administración oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

19. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 17, o una de sus sales, donde el compuesto se administra con un agente antiinflamatorio o analgésico.

20. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, donde el compuesto es 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida; o una de sus sales.

21. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, donde el compuesto es 5-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-metilpiridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida.

22. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, donde el compuesto es 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida; o una de sus sales.

23. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, donde el compuesto es 5-(5-cloro-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-2-il)-4-(isoxazol-3-il)-4H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida.