



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 807**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/22** (2006.01)

**A61K 31/4965** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06835834 .0**

96 Fecha de presentación : **11.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1968951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Nuevos N-(fluoro-pirazinil)-fenilsulfonamidas como modulares del receptor de la guimiocina CCR4.**

30 Prioridad: **12.12.2005 SE 0502733**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.10.2011**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**AstraZeneca R & D Charnwood**  
**Bakewell Road Loughborough**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Cheshire, David;**  
**Kindon, Nicholas;**  
**Mete, Antonio y**  
**Roberts, Bryan**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 807 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

Nuevos N-(fluoro-pirazinil)-fenilsulfonamidas como moduladores del receptor de la quimiocina CCR4.

La presente invención se refiere a N-(fluoro-pirazinil)-fenilsulfonamidas, procedimientos y compuestos intermedios usados en su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

5 Las quimiocinas juegan un importante papel en las respuestas inmunes e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas moléculas de pequeña secreción son una creciente superfamilia de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de cuatro cisteínas conservado. En el momento actual, la superfamilia de quimiocinas comprende tres grupos que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C) y Cys-X<sub>3</sub>-Cys (C-X<sub>3</sub>-C). Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencias y se distinguen una de otra en base a una inserción de aminoácido única entre el par NH-proximal de residuos de cisteína. La familia C-X<sub>3</sub>-C se distingue de las otras dos familias en base a que tiene una triple inserción de aminoácidos entre el par NH-proximal de residuos de cisteína.

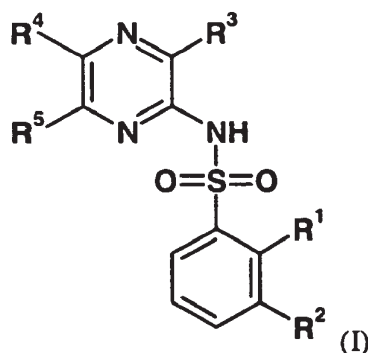
15 Las quimiocinas C-X-C incluyen varios potentes quimiotaxinas y activadores de los neutrófilos tales como la interleucina-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

20 Las quimiocinas C-C incluyen potentes quimiotaxinas de los monocitos y los linfocitos, pero no de neutrófilos. Los ejemplos incluyen las proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas en Activación, Expresadas y Secretadas en T Normales), eotaxina y las proteínas inflamatorias de los macrófagos 1α y 1β (MIP-1α y MIP-1β), quimiocina Regulada por el Timo y Activación (TARC, CCL17) y quimiocina Derivada de Macrófagos (MDC, CCL22). La quimiocina C-X<sub>3</sub>-C (también conocida como fractalquina) es una potente quimiotaxina y activadora de la microglía en el sistema nervioso central (SCN) así como de los monocitos, células T, células NK y mastocitos.

25 Los estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados con proteína G, entre los cuales están los receptores designados como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX<sub>3</sub>CR1 para la familia C-X<sub>3</sub>-C. Estos receptores representan buenas dianas para el desarrollo de fármacos, dado que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las mencionadas anteriormente. Los agentes eficaces en modular el receptor CCR4 son de particular interés para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

30 Las solicitudes de patente internacional WO 03/051870 y WO 03/059893 describen una serie de compuestos de sulfonamida de los que se dice que son útiles para tratar diversas enfermedades. Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que una estrecha clase de compuestos descritos de manera genérica en la solicitud de patente internacional WO 03/059893 exhiben ventajosas propiedades farmacéuticas. Por ejemplo, además de alta potencia, los compuestos de la presente invención también exhiben una baja unión a proteínas plasmáticas en el plasma humano, lo que aumenta la eficacia in vivo.

35 La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

40 R<sup>1</sup> se selecciona de metilo, cloro y flúor;

R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, cloro y flúor;

R<sup>3</sup> es metoxi;

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es flúor y el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno e hidroximetilo.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de la fórmula (I) incluyen sales metálicas, tales como una sal de metal alcalino (por ejemplo una sal de sodio o de potasio) o una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio), o una sal de amina orgánica, por ejemplo amoniaco, trietilamina, piperidina, piperazina o dibencilamina.

Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Es de entender que la presente invención engloba todas las tales formas solvatadas. La presente invención también engloba cualesquiera tautómeros de los compuestos de la fórmula (I), o mezclas de los mismos.

10 En una realización de la invención, R<sup>1</sup> se selecciona de cloro y flúor, y R<sup>2</sup> se selecciona de cloro y flúor.

En una realización de la invención, R<sup>1</sup> es cloro y R<sup>2</sup> es cloro.

En una realización de la invención, R<sup>4</sup> es flúor y R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno e hidroximetilo.

En una realización de la invención, R<sup>5</sup> es flúor y R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno e hidroximetilo.

En una realización de la invención, uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es flúor y el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

15 En una realización de la invención, uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es flúor y el otro de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidroximetilo.

En una realización de la invención, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es flúor.

En una realización de la invención, R<sup>4</sup> es hidroximetilo y R<sup>5</sup> es flúor.

En una realización de la invención, R<sup>4</sup> es flúor y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

En una realización de la invención, R<sup>4</sup> es flúor y R<sup>5</sup> es hidroximetilo.

20 En una realización de la presente invención el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de:

2-Cloro-3-fluoro-N-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida,

2,3-Dicloro-N-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida,

2,3-Dicloro-N-(6-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida,

2,3-Dicloro-N-[6-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-bencenosulfonamida,

25 3-Cloro-2-fluoro-N-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida,

2,3-Dicloro-N-[5-fluoro-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-bencenosulfonamida,

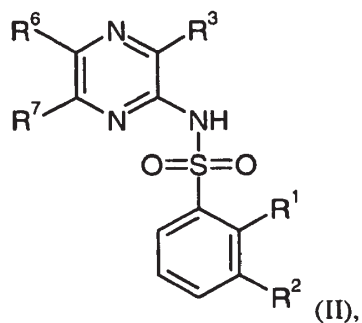
3-Cloro-N-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Los compuestos farmacéuticos pueden ser metabolizados para formar otros compuestos in vivo. Para las N-pirazinil-fenilsulfonamidas, un tipo de metabolito que se puede formar in vivo es un derivado de aminopirazina. Algunos derivados de aminopirazina muestran mutagenicidad, es decir, son positivos en AMES según el procedimiento de ensayo de Maron y Ames descrito en Mutation Res. 1983; 113:173-215. Una ventaja adicional de los compuestos de la presente invención es que sus derivados de aminopirazina no son mutagénicos.

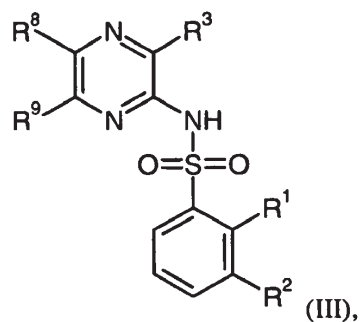
35 Según la presente invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I) y uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es NH<sub>2</sub>, con una sal de nitrato en presencia de un agente de fluoración,



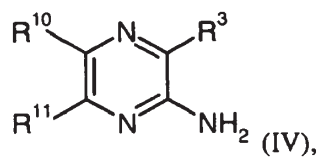
o

- 5 (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I) y uno de  $R^8$  y  $R^9$  es flúor y el otro de  $R^8$  y  $R^9$  es bromo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio,

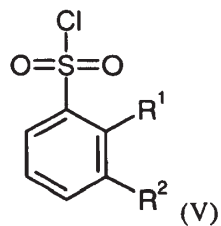


o

- 10 (c) donde uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidroximetilo, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se describe en (b), con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio, y posteriormente tratar el ácido resultante (o éster de alquilo  $C_{1-4}$  del mismo) con un agente reductor adecuado, o
- (d) donde uno de  $R^4$  y  $R^5$  es flúor y el otro de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV), en la que  $R^3$  es como se define en la fórmula (I) y donde uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es flúor y el otro de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es hidrógeno,

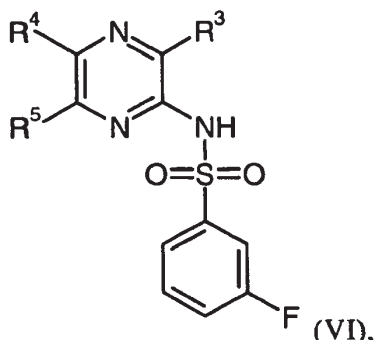


- 15 con un compuesto de la fórmula (V), en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se define en la fórmula (I)



o

(e) donde  $R^2$  es flúor y  $R^1$  es cloro, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en la fórmula (I), con hexafluoroetano en presencia de una amida de litio o base de alquil-litio,



y opcionalmente, después de (a), (b), (c), (d) o (e) llevar a cabo uno o más de lo siguiente:

5 convertir el compuesto en un compuesto adicional de la invención o

formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Los expertos en la técnica entenderán que en los compuestos de la fórmula (II) el átomo de hidrógeno que está situado en  $R^6$  o  $R^7$  no sufrirá transformación en el procedimiento (a) y será el átomo de hidrógeno bien en  $R^4$  o bien en  $R^5$  en el compuesto resultante de la fórmula (I). De manera similar, en los compuestos de la fórmula (III) el átomo de flúor que está situado en  $R^8$  o  $R^9$  no sufrirá transformación en el procedimiento (b) y será el átomo de flúor bien en  $R^4$  o bien en  $R^5$  en el compuesto resultante de la fórmula (I). En los compuestos de la fórmula (IV), los sustituyentes en  $R^{10}$  y  $R^{11}$  no sufrirán transformación en el procedimiento (d), y se corresponden directamente con los sustituyentes en  $R^4$  o  $R^5$  en el compuesto resultante de la fórmula (I).

En el procedimiento (a) la reacción se puede realizar en un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura en el intervalo de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ . La sal de nitrato puede ser nitrato de sodio (bien en la forma de una disolución acuosa o bien sólida) y el agente de fluoración puede ser por ejemplo ácido tetrafluorobórico o fluoruro de hidrógeno en piridina.

En el procedimiento (b) la reacción se puede realizar en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo a una presión de hidrógeno de, por ejemplo, 100 kPa, en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un catalizador de paladio tal como Pd al 5% en carbón vegetal, a una temperatura en el intervalo de 0 a  $50^{\circ}\text{C}$ .

En el procedimiento (c) la reacción inicial se puede realizar en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol a una presión de monóxido de carbono de, por ejemplo, 300-700 kPa, en presencia de una base de amina terciaria adecuada tal como trietilamina o diisopropilammina y un catalizador de paladio adecuado tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), aducto con diclorometano, y a una temperatura en el intervalo de 70 a  $100^{\circ}\text{C}$ . Cuando se realiza en presencia de un disolvente alcohólico el ácido resultante se convertirá en el correspondiente éster de alquilo, p.ej. el éster de metilo se formará cuando el disolvente sea metanol. La reacción también se puede realizar en un disolvente tal como dimetilformamida, en cuyo caso se obtendrá el ácido. La posterior reducción del éster de alquilo al alcohol se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, usando un agente reductor adecuado tal como trietilborohidruro de litio a una temperatura en el intervalo de 0 a  $30^{\circ}\text{C}$ . La reducción del ácido al alcohol se puede conseguir usando química convencional.

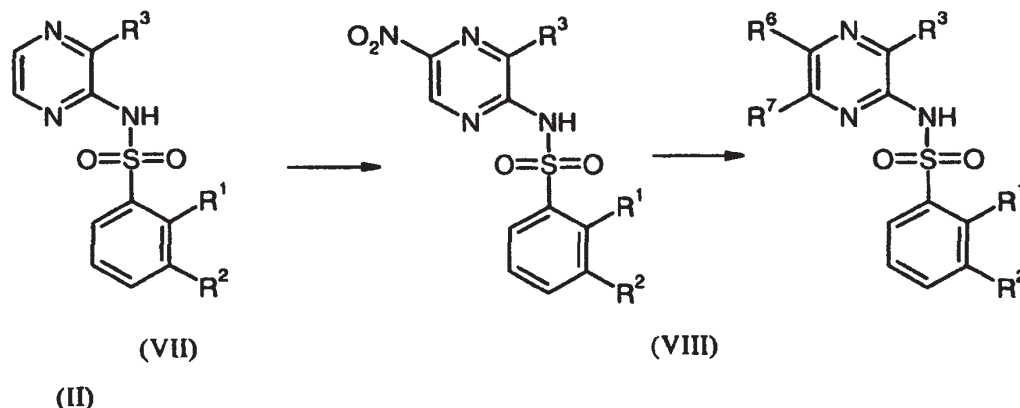
En el procedimiento (d) la reacción se puede realizar en un disolvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo de 0 a  $50^{\circ}\text{C}$ , bajo la influencia de una base tal como NaH o terc-butoxido de potasio.

En el procedimiento (e) se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o hexano o mezclas de los mismos, por tratamiento con una base adecuada tal como diisopropilamida de litio, seguido de la adición de hexafluoroetano, a una temperatura en el intervalo de  $-78$  a  $0^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos de las fórmulas (II), (III) o (V) o bien están disponibles en el mercado, o bien son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar usando técnicas conocidas. En los ejemplos de la presente memoria, más adelante, se dan ejemplos de métodos de preparación para ciertos de estos compuestos. Se pueden preparar otros ejemplos por métodos análogos.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (II) en la que  $R^6$  es  $\text{NH}_2$  y  $R^7$  es hidrógeno se pueden preparar según el Esquema 1, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I).

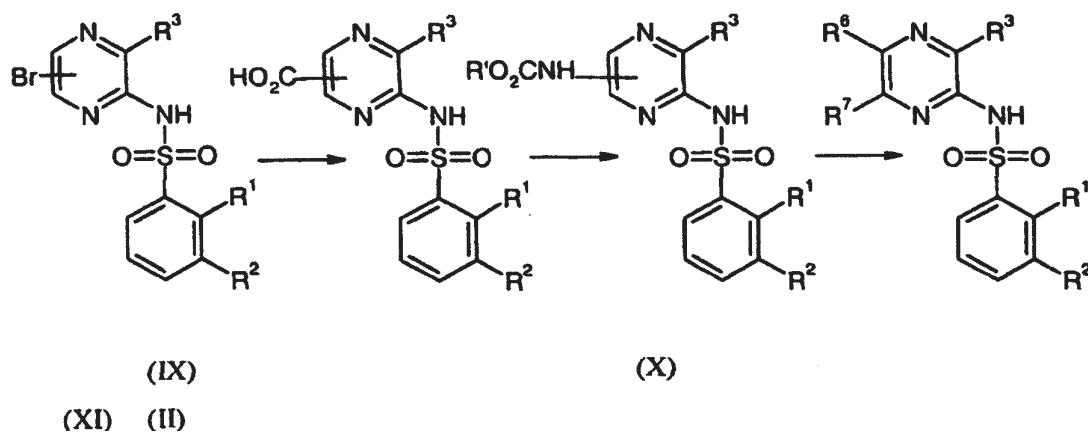
## Esquema 1



Según el Esquema 1, los compuestos de la fórmula (VII) se convierten en compuestos de la fórmula (VIII) haciendo reaccionar (VII) con ácido nítrico fumante en un disolvente adecuado tal como ácido acético a una temperatura de entre 50 y 100°C, o, alternativamente, haciendo reaccionar (VII) con tetrafluoroborato de nitronio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o sulfolano a una temperatura de entre 0 y 50°C. Posteriormente, (VIII) se convierte en un compuesto de la fórmula (II) en la que R<sup>6</sup> es NH<sub>2</sub> y R<sup>7</sup> es hidrógeno, por hidrogenación (100-300 kPa) en un disolvente adecuado tal como ácido acético o mezclas de ácido acético/acetato de etilo con un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio al 5-10% en carbón vegetal a una temperatura de entre 20 y 70°C, o, alternativamente, haciendo reaccionar (VIII) con un metal tal como hierro en polvo en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo que contiene ácido clorhídrico concentrado calentado a una temperatura de entre 50 y 100°C. Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar por métodos acordes o análogos a los descritos en la solicitud de patente internacional WO 03/059893.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar según el Esquema 2, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I).

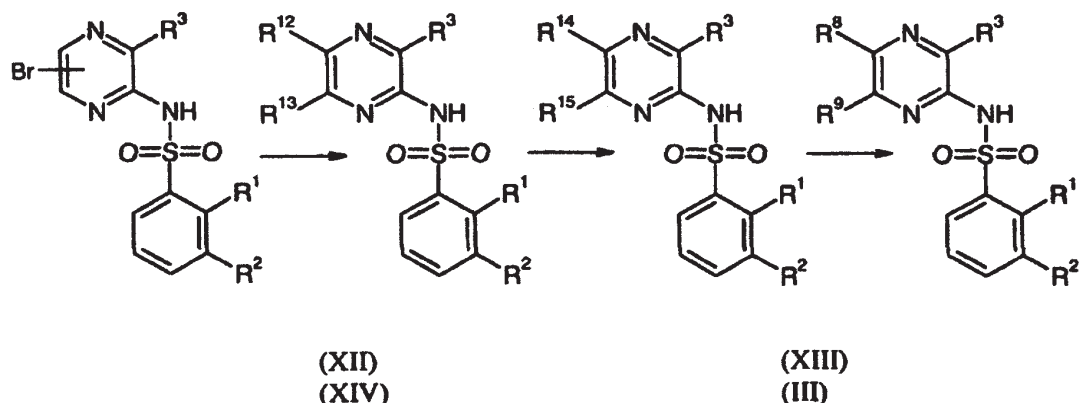
## Esquema 2



Según el Esquema 2, (IX) se convierte en (X) haciendo reaccionar (IX) con monóxido de carbono (300-700 kPa) en un disolvente adecuado tal como metanol en presencia de una base de amina terciaria adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina y un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano a una temperatura de entre 60 y 100°C, seguido de hidrólisis del éster de metilo para dar (X). (X) se convierte en el carbamato (XI) haciendo reaccionar (X) con difenilfosforilazida y alcohol parametoxibencílico o butanol terciario, en presencia de una base de amina adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano calentado a reflujo. El carbamato (XI) se convierte en (II) por tratamiento con un ácido adecuado tal como HCl (p.ej. 4M) en dioxano. Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden preparar por métodos acordes o análogos a los descritos en la solicitud de patente internacional WO 03/059893.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar, por ejemplo, como se representa en el Esquema 3, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la fórmula (I).

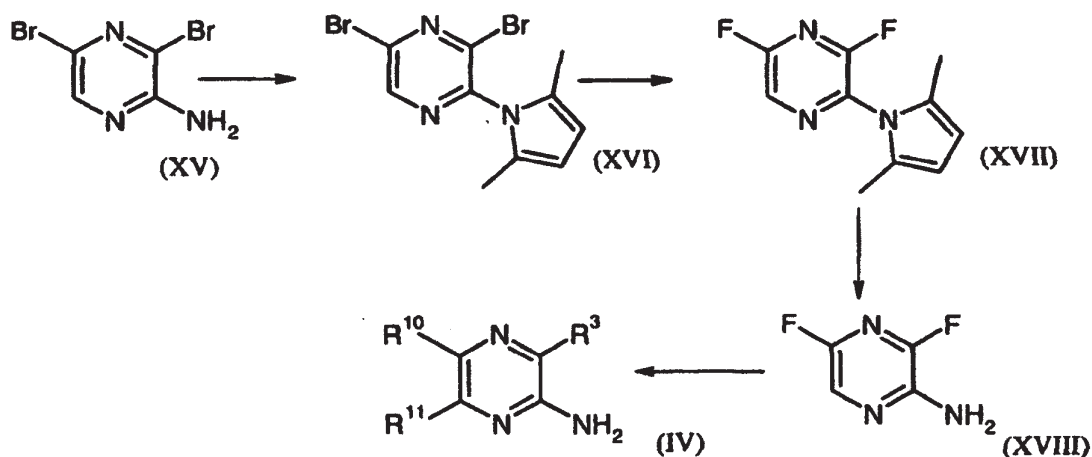
Esquema 3



Según el Esquema 3, los compuestos de la fórmula (XII) se convierten en compuestos de la fórmula (XIII), en la que uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es NO<sub>2</sub> y el otro de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es bromo, haciendo reaccionar (XII) con ácido nítrico fumante en un disolvente adecuado tal como ácido acético a una temperatura de entre 50 y 100°C, o alternatively haciendo reaccionar (XII) con tetrafluoroborato de nitronio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o sulfolano a una temperatura de entre 0 y 50 °C. Posteriormente, (XIII) se convierte en (XIV), en el que uno de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es NH<sub>2</sub> y el otro de R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> es bromo, por hidrogenación (100-300 kPa) en un disolvente adecuado tal como ácido acético o mezclas de ácido acético/acetato de etilo con un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio al 5-10% en carbón vegetal a una temperatura de entre 20 y 70°C, o, alternatively, tratando (XIII) con un metal tal como hierro en polvo en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo que contiene ácido clorhídrico concentrado calentado a una temperatura de entre 50 y 100°C. (XIV) se puede convertir después en (III) haciendo reaccionar (XIV) con una sal de nitrito en presencia de un agente de fluoración en un método análogo al descrito en el procedimiento (a) anterior. Los compuestos de la fórmula (XII) se pueden preparar por métodos acordes o análogos a los descritos en la solicitud de patente internacional WO 03/059893.

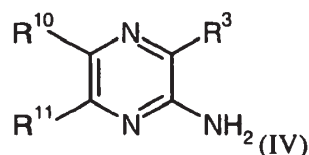
Los compuestos de la fórmula (IV) en los que R<sup>10</sup> es flúor y R<sup>11</sup> es hidrógeno se pueden preparar como se representa en el Esquema 4.

Esquema 4



Según el Esquema 4, el compuesto (XV) se convierte en (XVI) haciendo reaccionar (XV) con acetilacetona en presencia de ácido paratoluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de entre 80 y 110°C. Después (XVI) se convierte en (XVII) por reacción de (XVI) con fluoruro de potasio en presencia de 18-corona-6 en un disolvente adecuado tal como éter 2-metoxietílico a una temperatura de entre 100 y 130°C. El tratamiento de (XVII) con ácido clorhídrico en agua y un disolvente adecuado tal como dioxano a una temperatura de entre 40 y 60°C da (XVIII), que se convierte en un compuesto de la fórmula (IV), en el que R<sup>10</sup> es flúor y R<sup>11</sup> es hidrógeno, haciendo reaccionar (XVIII) con metóxido de sodio en metanol a una temperatura de entre 0 y 30 °C. Los compuestos de la fórmula (IV) en los que R<sup>11</sup> es flúor y R<sup>10</sup> es hidrógeno se pueden preparar por química análoga.

No se han preparado previamente compuestos intermedios de la fórmula (IV). Por consiguiente, en un aspecto adicional la presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula (IV),



en la que R<sup>3</sup> es metoxi; uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es flúor y el otro de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es hidrógeno. En una realización de la invención R<sup>10</sup> es flúor y R<sup>11</sup> es hidrógeno. En otra realización de la invención R<sup>11</sup> es flúor y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (VI) se pueden preparar, por ejemplo, por métodos análogos a los descritos anteriormente en la presente memoria para la formación de los compuestos de la fórmula (I).

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como los grupos hidroxilo, carboxilo o amino en los reactivos de partida o los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por tanto, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede implicar en una cierta etapa la adición/retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991), y 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen actividad como compuestos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de los receptores de quimiocina (especialmente CCR4). Las enfermedades y dolencias que se pueden tratar con los compuestos incluyen:

1. *tracto respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (que incluye inducido por aspirina y por NSAID) y asma inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda, que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus;

2. *huesos y articulaciones*: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de la parte baja de la espalda y del cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos de los huesos tales como tuberculosis, que incluyen enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica, que incluye gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación de los tendones, bursal y sinovial relacionada con la apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad del tejido conectivo no diferenciada; miopatías inflamatorias, que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil, que incluye artritis inflamatorias idiopáticas del cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis, que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la parte baja de la espalda; fiebre familiar mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberna, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;

3. *dolor y remodelación del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedades*: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otra enfermedad de las articulaciones (tal como degeneración de los discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad relacionada con la remodelación de los huesos (tal

como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. *piel*: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, pénfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectivas como no infectivas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, que incluyen erupciones fijas por fármacos;
5. 5. *ojos*: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis, que incluye oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;
6. *tracto gastrointestinal*: glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, que incluye reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, y alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos remotos al intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
7. *abdominal*: hepatitis, que incluye autoinmune, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. *genitourinario*: nefritis, que incluye nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
9. *rechazo a los aloinjertos*: agudo y crónico después, por ejemplo, de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped;
10. SCN: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos creadores de demencia, que incluyen CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente persistente, ya sea de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de las articulaciones y de los huesos, dolor que es producido por el cáncer y la invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático, que incluyen neuropatías diabéticas, post-herpéticas y asociadas con el HIV; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos, que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;
13. *cardiovascular*: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes, que incluyen sarcoide miocardial; lesiones por reperusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, que incluyen infectivas (por ejemplo sífilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas;
14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes, que incluyen tumores de próstata, mama, pulmón, ováricos, pancreáticos, de intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y malignidades que afectan a la médula ósea (que incluyen las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de las enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,
15. *tracto gastrointestinal*: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminante, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos al intestino, p.ej., migraña, rinitis y eccema.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, para uso en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades modulando la actividad de una subfamilia del receptor de quimiocina CC, en particular, modulando la actividad del receptor CCR4. Las dolencias particulares que se pueden tratar con los compuestos de la invención son asma, rinitis y trastornos inflamatorios de la piel, enfermedades en las que hay niveles aumentados de TARC, MDC o CCR4.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

10 En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o dolencias humanas en las que la modulación de la actividad de los receptores de quimiocinas, particularmente la actividad del CCR4, es beneficiosa.

15 En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o dolencias humanas en las que la modulación del receptor CCR4 es beneficiosa.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

20 En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas a lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera correspondiente.

25 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

30 El compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden usar por sí solos, pero se administrarán, de manera general, en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de la fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (tanto por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (p.ej. al pulmón y/o las vías respiratorias o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones de polvo seco; o por vía sistémica, p.ej. por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o por vía transdérmica. Convenientemente, el compuesto de la invención se administra por vía oral.

50 La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra de manera concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las dolencias enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención se pueden combinar con los agentes enumerados a continuación.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (en adelante NSAIDs) que incluyen inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2, ya sean aplicados por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sean administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citocina o agonista o antagonista de la función de las citocinas, (que incluyen agentes que actúan sobre las rutas de señalización de las citocinas tales como moduladores del sistema SOCS) que incluyen alfa-, beta- y gamma-interferones; factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I (IGF-1); interleucinas (IL), que incluyen IL1 a 17, y antagonistas de interleucinas o inhibidores tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab, adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF, que incluyen moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que tiene como diana los linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R, y los linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1-15).

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función de los receptores de quimiocinas, tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR 10 y CCR11 (por la familia C-C); CXCR 1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (por la familia C-X-C) y CX<sub>3</sub>CR1 por la familia C-X<sub>3</sub>-C.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de las metaloproteasas matriciales (MMPs), es decir, las estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10) y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como la doxiciclina.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), tales como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista de receptor para los leucotrienos (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> seleccionado del grupo que consiste en la fenotiazin-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantina, que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de la PDE, que incluye un inhibidor de la PDE<sub>4</sub>, un inhibidor de la isoforma PDE<sub>4D</sub>, o un inhibidor de PDE<sub>5</sub>.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de la histamina de tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor de la histamina tipo 2.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de la histamina tipo 4.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoreceptores alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico, que incluye un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del beta-adrenoceptor (que incluye los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor nuclear de hormonas, tal como los PPARs.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig, tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio aplicado por vía sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal del calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre, tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del SCN tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de la comP tal como tasmar, un inhibidor de la A-2, un inhibidor de la reabsorción de dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-2, sintopofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de actuación central o periférica (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (que incluye inhalación), tal como lignocaina o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis, que incluye un agente hormonal tal como raloxifena, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de la triptasa; (ii) antagonista del factor activador de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de las enzimas convertidoras de las interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de la IMPDH; (v) inhibidores moleculares de la adhesión, que incluyen un antagonista del VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de las cinasas, tal como un inhibidor de la tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK), o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor quinina-B1 o B2; (x) agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF $\beta$ ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas de los receptores NK1 o NK3 de las taquicinas, tales como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora del TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga a receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente que modula la función de receptores semejantes a Toll (TLR); (xxvi) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos, tales como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API o STATS.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, usado en oncología médica, tal como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfámid, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador en descenso de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de la LHRH o agonista de la LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa tal como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina cinasa o un inhibidor de la serina/treonina cinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina cinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la

familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en las solicitudes de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina  $\alpha\beta 3$  o una angiostatina);

(vi) un agente que causa daño vascular, tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

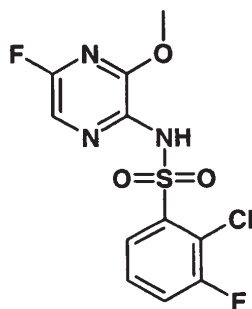
(vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) un agente usado en un método de terapia génica, por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, métodos GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigida a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a multifármacos; o (ix) un agente usado en un método inmunoterapéutico, por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

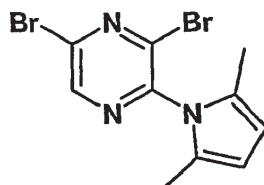
La presente invención se explicará ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. En los ejemplos los espectros de NMR se midieron en un espectrómetro Varian Unity a una frecuencia de protón bien de 300 o bien de 400 MHz. Los espectros de MS se midieron o bien en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o bien en un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron usando una columna Waters Symmetry® o Xterra® usando ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%: acetonitrilo, amoníaco acuoso al 0,1%: acetonitrilo o acetato de amonio al 0,1%: acetonitrilo como eluyente.

### Ejemplo 1

#### 2-Cloro-3-fluoro-N-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida



#### a) 3,5-Dibromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina

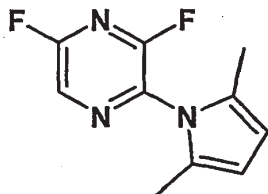


Se calentó a reflujo 3,5-dibromo-2-pirazinamina (Synthesis, 1990, p 659-660) (6,33 g), acetoniacetona (4,42 g) y ácido p-toluenosulfónico (0,4 g) en tolueno (100 ml), usando una trampa Dean and Stark. Después de 2 h, se dejó

enfriar la mezcla de reacción, se evaporó a presión reducida hasta aproximadamente 15 ml. La disolución se diluyó con diclorometano y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano. Después de la evaporación del disolvente, el producto cristalizó al reposar. Rendimiento 8,00 g.

m/e 330/332/334 (M+1)

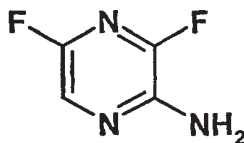
5 **b) 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3,5-difluoro-pirazina**



10 Se calentó en atmósfera de nitrógeno 3,5-dibromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-pirazina (producto de la etapa a) (7,3 g), fluoruro de potasio anhidro (4,2 g) y 18-corona-6 (0,2 g) en éter 2-metoxietílico anhidro (30 ml), a 120°C durante 16 h. Después de enfriar, se repartió la mezcla entre agua y diclorometano. La disolución de diclorometano se lavó con agua y después se hizo pasar a través de una almohadilla grande de gel de sílice, eluyendo con diclorometano. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 4,5 g.

<sup>1</sup>H NMR (D6-DMSO) δ 8,37 (1H, dd), 5,96 (2H, s), 2,07 (6H, s).

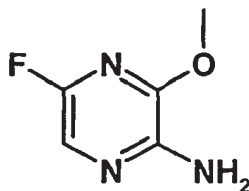
**c) 3,5-Difluoro-2-pirazinamina**



15 Se calentó 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3,5-difluoro-pirazina (producto de la etapa b) (0,4 g) en agua (6 ml) y HCl en dioxano (20 ml de una disolución 4M) a 50°C durante 16 h. Después se concentró la disolución hasta aproximadamente 8 ml y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:3. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,09 g.

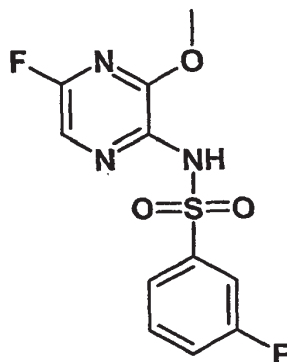
20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (1H, dd), 4,70 (2H, s a).

**d) 5-Fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina**



25 Se agitó a temperatura ambiente 3,5-difluoro-2-pirazinamina (producto de la etapa c) (0,09 g) y metóxido de sodio (0,3 ml de una disolución al 25% en metanol) en metanol (2 ml). Después de 0,5 h, se repartió la disolución entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el producto. Rendimiento 0,06 g.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (1H, d), 4,65 (2H, s a), 4,00 (3H, s).

**e) 3-Fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

Se añadió gota a gota terc-butoxido de potasio (4 ml de una disolución 1M en tetrahidrofurano) a una disolución agitada de 5-fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina (producto de la etapa d) (0,25 g) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (0,43 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 2M (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:3. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,42 g.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,27 (1H, s a), 7,73-7,90 (3H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 3,92 (3H, s).

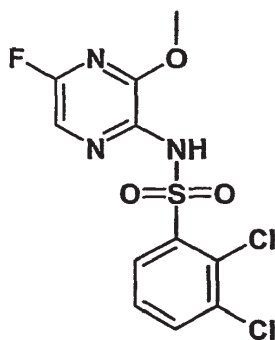
**f) 2-Cloro-3-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

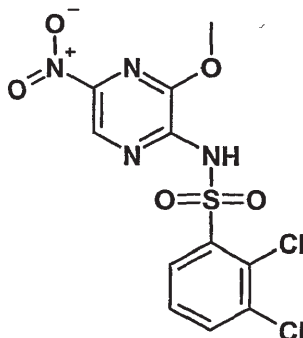
Se añadió gota a gota 3-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida (producto de la etapa e) (0,19 g) en tetrahidrofurano seco (3 ml) a una disolución agitada de LDA (preparada añadiendo 0,56 ml de BuLi 2,5M en hexanos a diisopropilamina (0,18 g)) en tetrahidrofurano seco (7 ml) a -78°C. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota hexacloroetano (0,6 g) en tetrahidrofurano seco (3 ml). Después de 1 h, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la disolución hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2M. La capa orgánica se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:3. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,13 g.

m/e 336/338 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,54 (1H, s a), 7,91 (1H, dd), 7,7-7,8 (2H, m), 7,61 (1H, dt), 3,90 (3H, s).

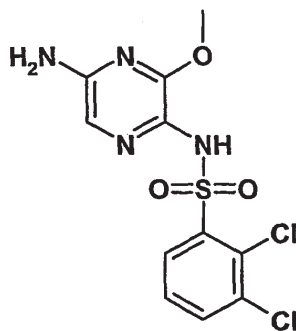
<sup>13</sup>C NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 157,9 (d, J 249 Hz), 154,7 (d, J 248 Hz), 149,4 (d, J 8,8 Hz), 140,4, 134,1 (d, J 3,6 Hz), 128,7 (d, J 8,2 Hz), 126,7 (d, J 3,2 Hz), 121,0 (d, J 21,8 Hz), 118,1 (d, J 38,3), 117,8 (d, 20,4 Hz), 54,7.

**Ejemplo 2****2,3-dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

**a) 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-nitropirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1,26 g) a una suspensión agitada de 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida (solicitud de patente internacional WO2003059893, ejemplo 30) (4,5 g) en ácido acético (45 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la reacción cuidadosamente hasta 75°C. Después de 1 h, se dejó enfriar la mezcla de reacción y el producto cristalino blanco se recogió por filtración. Rendimiento 3,94 g.

<sup>1</sup>H NMR (D6-DMSO) δ 8,53 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,61 (1H, t), 4,02 (3H, s).

**b) *N*-(5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida**

La 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-nitropirazin-2-il)-bencenosulfonamida (producto de la etapa 2a) (4 g) y paladio al 5% en carbón vegetal (pasta de Johnson Matthey de tipo 440) (0,8 g) en ácido acético (40 ml) se calentó a 60°C en una atmósfera de hidrógeno (100 kPa) hasta que la absorción de hidrógeno cesó (16 h). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto precipitado y el catalizador de paladio se recogieron por filtración y se lavaron con un poco de ácido acético. El sólido se suspendió en tetrahidrofurano (500 ml) y se agitó durante 1 h. El catalizador de paladio se retiró por filtración a través de celite. La disolución de tetrahidrofurano se evaporó a sequedad y se añadió tolueno al sólido y se evaporó a presión reducida para dar un sólido marrón claro. Rendimiento 2,6 g

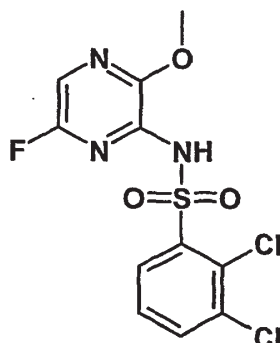
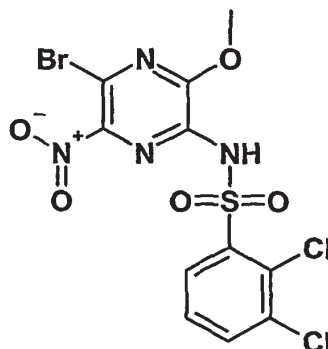
<sup>1</sup>H NMR (D6-DMSO) δ 10,04 (1H, s), 7,91-7,88 (2H, m), 7,50 (1H, t), 7,08 (1H, s), 6,43 (2H, s), 3,59 (3H, s).

**c) 2,3-dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

Se añadió en porciones nitrito de sodio (0,44 g) a una disolución agitada de *N*-(5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto de la etapa 2b) (2 g) en acetonitrilo (10 ml) y HBF<sub>4</sub> acuoso al 48% (25 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de 1 h, se vertió la mezcla de reacción en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se evaporó a sequedad y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:4. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,4 g. m/e 350/352/354 (M-1)

<sup>1</sup>H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,59 (1H, t), 3,90 (3H, s)

<sup>13</sup>C NMR (D6-DMSO) δ 154,2 (d, J 256 Hz), 149,0 (d, J 7,9 Hz), 140,3, 134,1, 133,6, 133,2, 129,4, 128,1, 127,9, 117,5 (d, J 37,5 Hz), 54,2

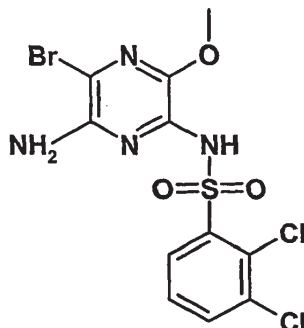
**Ejemplo 3****2,3-Dicloro-*N*-(6-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida****a) *N*-(5-Bromo-3-metoxi-6-nitropirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida**

5

Se añadió en porciones tetrafluoroborato de nitronio (7,5 g) a lo largo de aproximadamente 15 minutos a una suspensión agitada de *N*-(5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (solicitud de patente internacional WO2003059893, ejemplo 8) (10,0 g) en acetonitrilo (100 ml). Después de 2 h, se añadió tetrafluoroborato de nitronio adicional (0,75 g). Después de 1 h adicional, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:1. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 8,4 g.

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,49 (1H, t), 4,18 (3H, s).

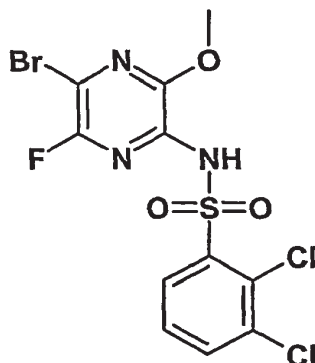
**b) *N*-(6-Amino-5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida**

15

La *N*-(5-bromo-3-metoxi-6-nitropirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto de la etapa 3a) (7,4 g) en acetato de etilo (100 ml) y ácido acético (50 ml) que contenía paladio al 5% en carbón vegetal (pasta de Johnson Matthey de tipo 39) (3,2 g) se puso en una atmósfera de hidrógeno (100 kPa) con agitación vigorosa. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó. Rendimiento 6,5 g.

m/e 427/429 (M+1)

**c) *N*-(5-Bromo-6-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida**



- 5 Se añadió en porciones nitrito de sodio (2,4 g) a lo largo de aproximadamente 20 minutos a una disolución agitada de *N*-(6-amino-5-bromo-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto de la etapa 3b) (7,4 g) en fluoruro de hidrógeno-piridina (poli(fluoruro de hidrógeno)piridinio) (30 ml) enfriado a -10°C. Después de 0,5 h, se añadió agua y se extrajo la disolución con diclorometano (x2). Los extractos combinados se lavaron con agua y después se hicieron pasar a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con metanol al 1,25% en diclorometano. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol: diclorometano 1:100. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 4,1 g.

m/e 430/432 (M+1)

**d) 2,3-Dicloro-*N*-(6-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

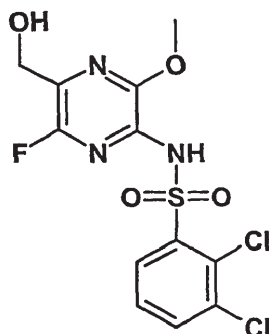
- 15 La *N*-(5-bromo-6-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto de la etapa 3c) (0,2 g) en acetato de etilo (10 ml) y trietilamina (1 ml) que contenía paladio al 5% en carbón vegetal (pasta de Johnson Matthey de tipo 39) (0,4 g) se puso en una atmósfera de hidrógeno (100 kPa) con agitación vigorosa. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:4. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,06 g. m/e 352/354/356 (M+1)

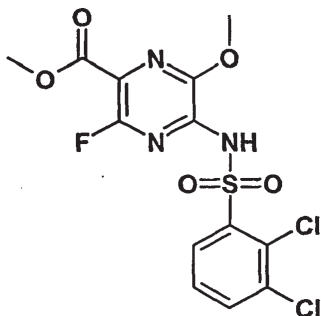
<sup>1</sup>H NMR (D6-DMSO) δ 8,13 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, t), 3,91 (3H, s)

- 20 <sup>13</sup>C NMR (D6-DMSO) δ 152,7 (d, J 240,4 Hz), 147,7 (d, J 147,7 Hz), 140,0, 134,9, 134,1 (d, J 10,3Hz), 133,8, 130,6, 128,8, 128,4, 118,9 (d 39 Hz), 54,5.

**Ejemplo 4**

**2,3-Dicloro-*N*-[6-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-bencenosulfonamida**



**a) 5-[[2,3-Diclorofenil]sulfonil]amino}-3-fluoro-6-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo**

La *N*-(5-bromo-6-fluoro-3-metoxipiraz-2-inil)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto del ejemplo 3c) (0,4 g) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II), aducto con diclorometano (0,06 g) en metanol (15 ml) y trietilamina (5 ml) se calentó a 90-100°C en una atmósfera de monóxido de carbono (600 kPa). Después de 3 h, se dejó enfriar la reacción y se evaporó la disolución. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,25 g.

m/e 410/412 (M+1)

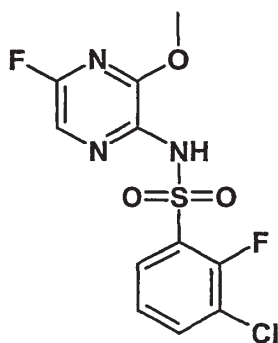
**b) 2,3 Dicloro-*N*-[6-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-bencenosulfonamida**

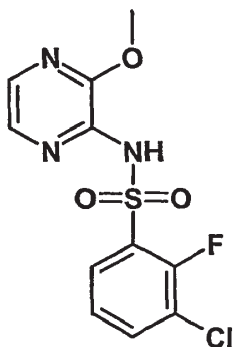
Se añadió trietilborohidruro de litio (Superhydride, 2 ml de disolución 1M en tetrahidrofurano) a lo largo de 1 minuto a una disolución agitada de 5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino}-3-fluoro-6-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo (producto de la etapa 4a) (0,17 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso saturado. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:1. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,035 g.

m/e 382/384/386 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,11 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,61 (1H, t), 4,37 (2H, s), 3,91 (3H, s)

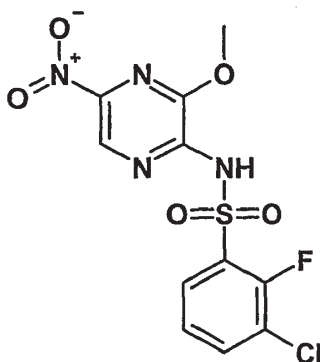
<sup>13</sup>C NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 150,1 (d, J 241,1 Hz), 147,1 (d, J 2 Hz), 140,0, 134,9, 133,8, 132,8 (d, J 10,1 Hz), 130,9 (d, J 30,4 Hz), 130,6, 128,7, 128,4, 58,2, 54,5

**Ejemplo 5****3-Cloro-2-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

**a) 3-Cloro-2-fluoro-*N*-(3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

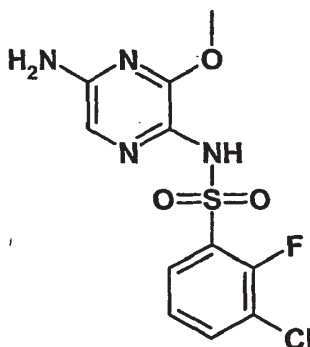
5 Preparado por el método del ejemplo 1, etapa e, usando cloruro de 3-cloro-2-fluorobencenosulfonilo (2,5 g) y 3-metoxi-2-pirazinamina (1,25 g). Después del tratamiento de aislamiento final, los extractos de acetato de etilo combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron para dar un sólido marrón claro. Rendimiento 3,3 g.

m/e 318/320 ( $\text{M}+1$ )

**b) 3-Cloro-2-fluoro-*N*-(3-metoxi-5-nitropirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

10 Se añadió 3-cloro-2-fluoro-*N*-(3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida (producto de la etapa 5a) (2,5 g) a tetrafluoroborato de nitronio en sulfolano (50 ml de disolución 0,5M) y la mezcla se calentó a 50°C. Después de 6 h, se añadió más tetrafluoroborato de nitronio en sulfolano (20 ml). Después de 3 h adicionales, la mezcla se enfrió y se vertió en hielo/agua. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo y se separó. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron a sequedad para dar un aceite naranja. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano para retirar el sulfolano, después con acetato de etilo para recoger el producto. El producto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua para retirar el sulfolano residual. La disolución orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. Rendimiento 1,2 g.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,53 (1H, s), 7,95 (1H, t), 7,88 (1H, t), 7,42 (1H, t), 3,99 (3H, s)

**c) *N*-(5-Amino-3-metoxipirazin-2-il)-3-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida**

5 La 3-cloro-2-fluoro-*N*-(3-metoxi-5-nitropirazin-2-il)-bencenosulfonamida (producto de la etapa 5b) (0,8 g), hierro en polvo (0,8 g) y cloruro de amonio (0,8 g) en etanol (40 ml) y agua (40 ml) se calentó a reflujo. Después de 1 h, se dejó enfriar la reacción y se filtró a través de celite, lavando bien con metanol. La disolución se evaporó a sequedad, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,28 g.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,87 (1H, t), 7,67 (1H, t), 7,35 (1H, t), 7,11 (1H, s), 6,47 (2H, s), 3,58 (3H, s)

**d) 3-Cloro-2-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

10 El compuesto del título se preparó usando el método del ejemplo 2, etapa c, usando *N*-(5-amino-3-metoxipirazin-2-il)-3-cloro-2-fluoro-bencenosulfonamida (producto de la etapa 5c) (0,27 g). La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:3. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,11 g.

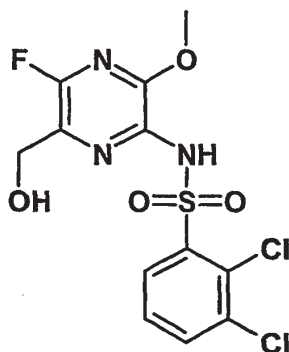
m/e 336/338 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,92 (1H, t), 7,86 (1H, t), 7,76 (1H, d), 7,43 (1H, t), 3,90 (3H, s)

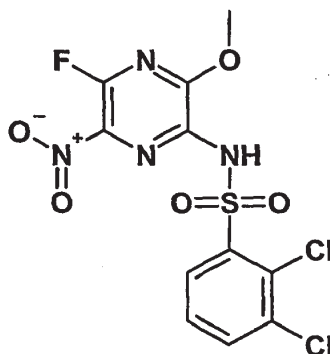
15 <sup>13</sup>C NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 154,8 (d, J 249 Hz), 153,5 (d, J 258 Hz), 149,7 (d, J 9,1 Hz), 135,4, 133,9 (d, J 3,9 Hz), 130,7 (d, 13,4 Hz), 129,1, 125,5 (d, J 5,0 Hz), 121,1 (d, J 17,2 Hz), 118,1 (d, J 38,3 Hz), 54,7

**Ejemplo 6**

**2,3-Dicloro-*N*-(5-fluoro-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida**

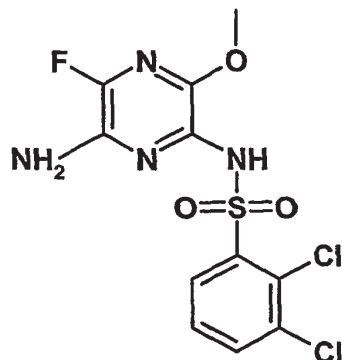


20 **a) 2,3-Dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxi-6-nitropirazin-2-il)-bencenosulfonamida**



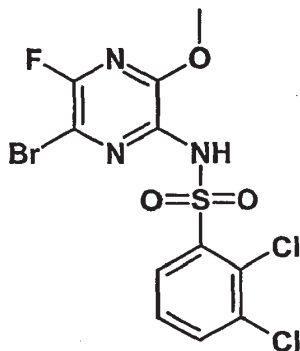
25 Se añadió en porciones tetrafluoroborato de nitronio (0,4 g) a una suspensión agitada de 2,3-dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 2) (0,5 g) en acetonitrilo (10 ml). Después de 2 h, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto de acetato de etilo se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 1:1. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,3 g.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,25 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,61 (1H, t), 4,03 (3H, s)

b) *N*-(6-Amino-5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida

5 La 2,3-dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxi-6-nitropirazin-2-il)-bencenosulfonamida (producto de la etapa 6a) (0,95 g) en acetato de etilo (10 ml) y ácido acético (5 ml) que contenía paladio al 5% sobre carbón vegetal (pasta de Johnson Matthey de tipo 39) (0,3 g) se puso en una atmósfera de hidrógeno (100 kPa) con agitación vigorosa. Después de 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó. Rendimiento 0,75 g.

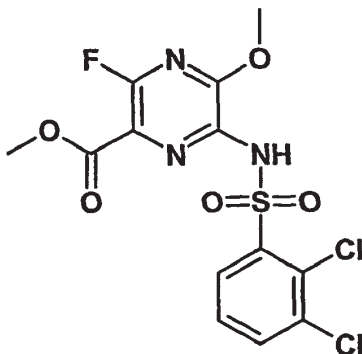
m/s 367/369/371 (M+1)

c) *N*-(6-Bromo-5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida

10 Se añadió en porciones nitrito de sodio (0,2 g) a una disolución agitada de *N*-(6-amino-5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto de la etapa 6b) (0,5 g) en acetonitrilo (5 ml) y HBr acuoso al 48% (5 ml) enfriado a -10°C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,15 g.

15 m/s 430/432 (M+1)

## d) 6-[[[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-3-fluoro-5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo



La *N*-(6-bromo-5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida (producto del ejemplo 6c) (0,14 g) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II), aducto con diclorometano (0,2 g) en metanol (10 ml) y trietilamina (5 ml) se calentó a 90-100°C en una atmósfera de monóxido de carbono (600 kPa). Después de 16 h, se dejó enfriar la reacción y se evaporó la disolución. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2M. La

m/e 410/412 (M+1)

#### e) 2,3-Dicloro-*N*-[5-fluoro-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida

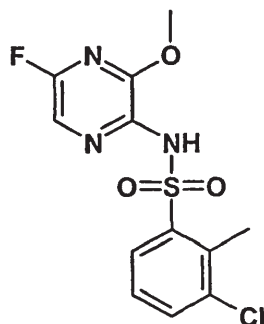
Se añadió trietilborohidruro de litio (Superhydride, 1,5 ml de disolución 1M en tetrahydrofurano) a lo largo de 1 minuto a una disolución agitada de 6-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-3-fluoro-5-metoxipirazina-2-carboxilato de metilo (producto de la etapa 6d) (0,1 g) en tetrahydrofurano seco (2 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 2M. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexanos 2:1. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,02 g.

m/e 382/384/386 (M+1)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,49 (1H, s a), 8,10 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,59 (1H, t), 4,25 (2H, s), 3,85 (3H, s)

#### Ejemplo 7

#### 3-Cloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0,18 g) y 5-fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina (producto del ejemplo 2, etapa d) (0,1 g) usando el método del ejemplo 1, etapa e. La purificación fue por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: iso-hexanos 1:4. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto. Rendimiento 0,15 g.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,34 (1H, s a), 7,95 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,43 (1H, t), 3,92 (3H, s), 2,66 (3H, s)

#### Datos farmacológicos

#### Ensayo de unión a células enteras FMAT

##### Células

Se cultivaron células CHO-K1 que expresaban de manera estable el receptor humano recombinante CCR4 (Euroscreen; Bruselas, Bélgica) en medio NUT.MIX.F<sub>12</sub>(HAM) con glutamax-1, que contenía 10% (en volumen) de suero bovino fetal y 400 µg ml<sup>-1</sup> de geneticina.

Las células se recolectaron a aproximadamente 70% de confluencia por tratamiento con un tampón de disociación celular, y se sembraron a 5 x 10<sup>3</sup> células/100 µl de medio de cultivo en los pocillos de placas negras de microtitulación de 96 pocillos de fondo transparente Costar. Se incubaron las placas durante una noche a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> y se usaron al día siguiente.

#### Ensayo

Antes de su uso, las placas de las células se lavaron dos veces con 100 µl de una disolución salina equilibrada de Hank (HBSS). A cada pocillo se le añadieron después 65 µl de HBSS, 10 µL de DMSO al 10% en HBSS ±

compuesto de ensayo y después 25 µl de FB-MDC 2,8 nM (Applied Biosystems). Esta sonda fluorescente se preparó a partir de una solución madre de 10 µM en 0,08% (en volumen) de TFA/16% (en volumen) de acetonitrilo, diluida en HBSS.

- 5 Después de dos horas de incubación en la oscuridad a temperatura ambiente, las placas se analizaron en un lector FMAT8100 (Applied Biosystems) para medir la fluorescencia que estaba asociada con la unión de FB-MDC a las células. La actividad de los compuestos se determinó como un  $plC_{50}$  [-log(concentración de compuesto que da como resultado un 50% de inhibición)], comparando la fluorescencia en los pocillos de control y de fondo.

#### Medición de la unión a proteínas del plasma

- 10 El grado de unión a proteínas del plasma se determinó por diálisis de equilibrio de un compuesto entre plasma humano y tampón acuoso a 37°C y determinación de la concentración del compuesto en el plasma y en el tampón por HPLC-MS/MS.

#### Método

- 15 Se prepararon células para diálisis (corte por peso molecular 5000) enjuagando con agua seguido de inmersión en el tampón de diálisis durante un mínimo de 1 hora. El tampón de diálisis fue suero salino tamponado isotónico, de pH 7,4. Se prepararon disoluciones madre de compuesto en dimetilsulfóxido a una concentración de 1mM. Se obtuvo plasma humano reunido congelado de voluntarios.

La disolución madre en DMSO de un compuesto se añadió al plasma a una relación de 10 µl de DMSO a cada ml de plasma. Esto dio un 1% de DMSO en disolución de plasma con cada compuesto a una concentración de 10 µM.

- 20 Después se prepararon celdas de diálisis y una mitad de la celda se llenó con 750 µl de tampón de diálisis y la otra mitad de la celda con 750 µl de disolución en plasma de compuesto. Una vez preparadas, las celdas se sellaron y se sumergieron en un baño de agua a 37°C. Estas células se sometieron entonces a rotación durante un mínimo de 4 horas para equilibrar.

- 25 Después de la equilibración, se retiraron 500 µl de las muestras de tampón y se añadieron a viales de HPLC junto con 100 µl de plasma (muestra en plasma diluido 6 veces), y 100 µl de las muestras de plasma se retiraron y se añadieron a viales de HPLC junto con 500 µl de tampón de diálisis (muestra en plasma diluido 6 veces).

Después las muestras se analizaron usando HPLC-MS/MS. Se obtuvo una curva de calibración de cuatro puntos por diluciones de las disoluciones madre con plasma diluido 6 veces a concentraciones de 0,05 µM, 0,15 µM, 0,5 µM y 2,5 µM, que se inyectaron en este orden seguido de la muestra de tampón y después la muestra de plasma.

#### Cálculo

- 30 La concentración de compuesto en las muestras se determinó usando el software MassLynx versión 4.0 (producido por Waters/Micromass) que calculó automáticamente una curva de calibración y la concentración de compuesto en las células. La unión a proteínas del plasma se determinó a partir de la curva de calibración como el porcentaje de compuesto unido en el plasma humano (% unido) usando la siguiente ecuación, en la que el factor en el numerador representa la pequeña dilución de las muestras acuosas con plasma y el factor de 6 en el denominador sirve para corregir la dilución de 6 veces de las muestras de plasma con tampón;
- 35

$$\% \text{ unido} = 100 - 100 \left( \frac{1,2 \left( \frac{\text{Concentración tampón} \times \text{vol. Inyecc. Estándar}}{\text{vol. de inyección de tampón}} \right)}{6 \left( \frac{\text{Concentración plasma} \times \text{vol. Inyección Estándar}}{\text{vol. de inyección de plasma}} \right)} \right)$$

#### Potencia en sangre entera

- 40 La potencia en sangre entera predicha es una medida de los efectos combinados de la actividad de CCR4 y la unión a proteínas del plasma, y se calcula por la fórmula: Potencia en sangre entera =  $plC_{50}$  de CCR4 + Log ((100 - % Unido)/100).

#### Resultados

- 45 La **Tabla 1** muestra el  $plC_{50}$  de CCR4, las cifras de unión a proteínas del plasma (% unido) y la potencia en sangre entera predicha para los Ejemplos 1-7 acordes con la presente invención y los compuestos comparativos de la solicitud de patente internacional WO 03/059893. Los compuestos comparativos son los compuestos análogos que contienen cloro y que contienen bromo ejemplificados en la solicitud de patente internacional WO 03/059893

(Ejemplo 5, 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida; y Ejemplo 8, 2,3-dicloro-N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida) y el Ejemplo 30 (2,3-dicloro-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida).

**Tabla 1**

| Compuesto del Ejemplo N°                      | plC <sub>50</sub> de CCR4 del FMAT | % unido en plasma humano | Potencia en sangre entera |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1                                             | 8,3                                | 99,0                     | 6,3                       |
| 2                                             | 8,5                                | 99,4                     | 6,3                       |
| 3                                             | 8,5                                | 99,7                     | 6,0                       |
| 4                                             | 7,8                                | 98,7                     | 5,9                       |
| 5                                             | 8,0                                | 98,9                     | 6,0                       |
| 6                                             | 8,2                                | 99,5                     | 5,9                       |
| 7                                             | 8,4                                | 99,6                     | 6,0                       |
| Ej. 5<br>solicitud pat. int.<br>WO 03/059893  | 7,9                                | 99,8                     | 5,2                       |
| Ej. 8<br>solicitud pat. int.<br>WO 03/059893  | 8,3                                | 99,8                     | 5,6                       |
| Ej. 30<br>solicitud pat. int.<br>WO 03/059893 | 7,7                                | 98,9                     | 5,7                       |

- 5 La potencia en sangre entera de los compuestos de la presente invención, en los que el anillo de pirazina está sustituido con flúor en las posiciones 5 o 6, es significativamente más alta que la de los compuestos comparativos en los que la pirazina está sustituida con cloro o bromo. La combinación de potencia muy alta y baja unión a proteínas plasmáticas del plasma humano hace a los compuestos que contienen flúor de la presente invención más eficaces in vivo.

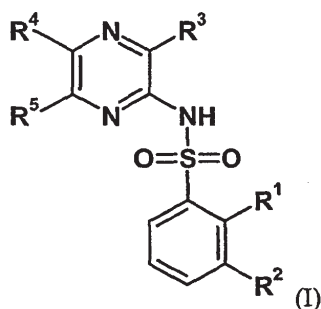
## 10 Ensayo de metabolitos

Se ensayó la 5-fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina y la 6-fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina en cuanto a su mutagenicidad según el procedimiento de ensayo de Maron y Ames descrito en Mutation Res. 1983; 113:173-215 usando *salmonella typhimurium* LT2, cepas TA98 y TA100. Para la activación metabólica, se añadió un homogenato de hígado de ratas tratadas con Aroclor 1254 (fracción post-mitocondrial (S9) adquirida en Molecular Toxicology Inc., Boone, Carolina del Norte, EE.UU.) a placas de agar (sin histidina) junto con el compuesto de ensayo y las cepas de prueba bacterianas; el sistema de activación completo empleado fue: tampón fosfato (0,1 mol/L, pH 7,4): 100 mmol/L; cloruro de magnesio: 8 mmol/L; cloruro de potasio: 33 mmol/L; nicotinamida adenina dinucleótido fosfato: 4 mmol/L; glucosa-6-fosfato: 5 mmol/L; y homogenato de hígado de rata (fracción S9): 10 % en volumen. El número medio de colonias revertientes y la desviación estándar de las muestras (respecto a placas de control) se calculó para cada grupo de ensayo. Se consideró que un compuesto de ensayo era mutagénico cuando se satisficieron los siguientes criterios: i) el número de colonias revertientes en cualquier cepa aumentó en presencia de una o más dosis del compuesto de ensayo, con o sin activación metabólica; ii) hubo un aumento relacionado con la dosis en el número de colonias revertientes, y iii) cualquier aumento fue reproducible.

25 Tanto para la 5-fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina como la 6-fluoro-3-metoxi-2-pirazinamina el resultado del ensayo fue negativo, lo que indica que los compuestos no son mutagénicos en las condiciones del ensayo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

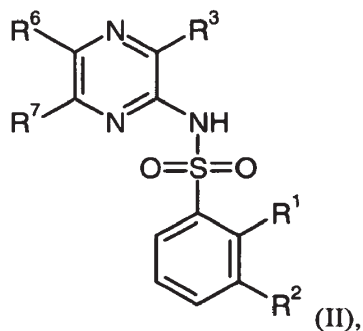


en la que

- 5             $R^1$  se selecciona de metilo, cloro y flúor;  
                $R^2$  se selecciona de metilo, cloro y flúor;  
                $R^3$  es metoxi;  
               uno de  $R^4$  y  $R^5$  es flúor y el otro de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona de hidrógeno e hidroximetilo.
- 10           2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona de cloro y flúor, y  $R^2$  se selecciona de cloro y flúor.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es flúor y  $R^5$  se selecciona de hidrógeno e hidroximetilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es flúor y  $R^4$  se selecciona de hidrógeno e hidroximetilo.
- 15           5. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de  $R^4$  y  $R^5$  es flúor y el otro de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de  $R^4$  y  $R^5$  es flúor y el otro de  $R^4$  y  $R^5$  es hidroximetilo.
- 20           7. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de 2-cloro-3-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida, 2,3-Dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida, 2,3-Dicloro-*N*-(6-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida, 2,3-Dicloro-*N*-[6-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-bencenosulfonamida, 3-Cloro-2-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida, 2,3-Dicloro-*N*-[5-fluoro-6-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]-bencenosulfonamida, 3-Cloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-2-metil-bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25           8. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2-Cloro-3-fluoro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 2,3-Dicloro-*N*-(5-fluoro-3-metoxipirazin-2-il)-bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30           10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.
- 35           12. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento del asma.
13. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento del asma.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

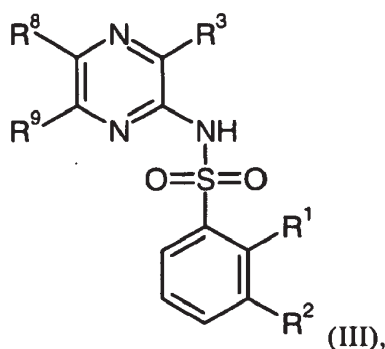
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I) y uno de  $R^6$  y  $R^7$  es hidrógeno y el otro de  $R^6$  y  $R^7$  es  $NH_2$ , con una sal de nitrito en presencia de un agente de fluoración,



5

o

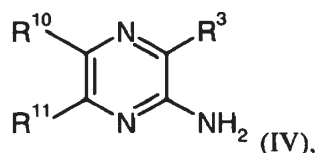
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se define en la fórmula (I) y uno de  $R^8$  y  $R^9$  es flúor y el otro de  $R^8$  y  $R^9$  es bromo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio,



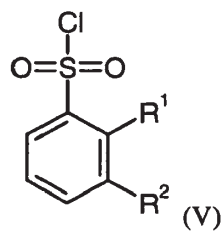
10 o

(c) donde uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidroximetilo, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como el descrito en (b), con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio, y posteriormente tratar el ácido resultante (o éster de alquilo  $C_{1-4}$  del mismo) con un agente reductor adecuado, o

15 (d) donde uno de  $R^4$  y  $R^5$  es flúor y el otro de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV), en la que  $R^3$  es como se define en la fórmula (I) y donde uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es flúor y el otro de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es hidrógeno,

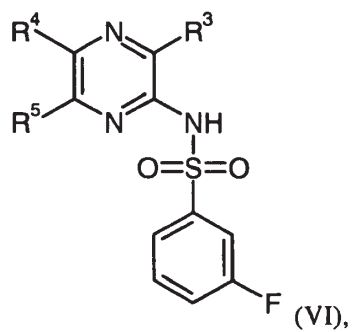


con un compuesto de la fórmula (V), en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se define en la fórmula (I)



o

(e) donde  $R^2$  es flúor y  $R^1$  es cloro, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en la fórmula (I), con hexacloroetano en presencia de una amida de litio o base de alquil-litio,

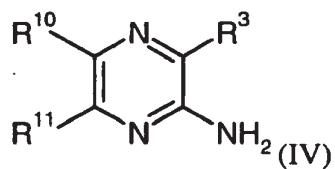


5

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d) o (e) llevar a cabo uno o más de lo siguiente:

- convertir el compuesto en un compuesto adicional de la invención o
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

**15.** Un compuesto de la fórmula (IV),



10

en la que  $R^3$  es metoxi; uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es flúor y el otro de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es hidrógeno.