

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 163**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06816540 .6**  
96 Fecha de presentación: **10.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1937666**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos sustituidos con actividad antagonista de CXCR3**

30 Prioridad:  
**11.10.2005 US 725483 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.06.2012**

73 Titular/es:  
**SCHERING CORPORATION  
2000 GALLOPING HILL ROAD  
KENILWORTH, NJ 07033-0530, US**

72 Inventor/es:  
**KIM, Seong, Heon;  
SHANKAR, Bandarpalle, B.;  
KOZLOWSKI, Joseph, A.;  
ROSENBLUM, Stuart, B. y  
SHIH, Neng-Yang**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 382 163 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

Compuestos heterocíclicos sustituidos con actividad antagonista de CXCR3

**Campo de la invención**

5 La presente invención significa compuestos heterocíclicos sustituidos con actividad antagonista de CXCR3, a  
 composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de tales antagonistas, uno o más de tales antagonistas en  
 combinación con otros compuestos con actividad de quimiocina, uno o más de tales antagonistas en combinación con  
 agentes inmunosupresores conocidos (incluyendo como ejemplo, o como ejemplos, no limitantes metotrexato,  
 interferón, ciclosporina, FK-506 y FTY720), a procedimientos para preparar tales antagonistas y a procedimientos para  
 10 usar tales antagonistas para modular la actividad de CXCR3. La presente invención también desvela procedimientos  
 de uso de tales antagonistas de CXCR3 para el tratamiento (incluyendo, como ejemplos no limitativos, terapias  
 paliativas, curativas y profilácticas) de enfermedades y afecciones en las que el CXCR3 está implicado. Las  
 enfermedades y afecciones en las que el CXCR3 está implicado incluyen, pero sin limitación, afecciones inflamatorias  
 (soriasis y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide),  
 15 erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, diabetes de tipo I,  
 meningitis vírica y lepra tuberculoide. La actividad antagonista de CXCR3 también se ha indicado como una terapia  
 para la supresión del crecimiento tumoral así como para el rechazo de injertos (rechazos de aloinjertos y zenoinjertos,  
 por ejemplo).

**Antecedentes de la invención**

20 Las quimiocinas constituyen una familia de citocinas que se producen durante la inflamación y regulan el reclutamiento  
 de leucocitos (Baggiolini, M. y col., Adv. Immunol., 55: 97-179 (1994); Springer, T. A., Annual Rev. Physiol., 57:  
 827-872 (1995); y Schall, T. J. y K. B. Bacon, Curr. Opin. Immunol., 6: 865-873 (1994)). Las quimiocinas pueden inducir  
 selectivamente la quimiotaxis de los elementos formados de la sangre (distintos de los glóbulos rojos), incluyendo  
 leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, tales como  
 25 células T y células B. Además de estimular la quimiotaxis, las quimiocinas pueden inducir selectivamente otros  
 cambios en células que responden a ellas, incluyendo cambios en la forma celular, aumentos transitorios de la  
 concentración de iones de calcio libre intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ), exocitosis de gránulos, regulación por incremento de  
 integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos) y explosión respiratoria, asociada con la  
 activación de leucocitos. Por lo tanto, las quimiocinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria,  
 provocando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a los sitios de infección o  
 30 inflamación.

Las quimiocinas se relacionan en la estructura primaria y comparten cuatro cisteínas conservadas, que forman enlaces  
 disulfuro. Basándose en este motivo de cisteína conservado, la familia puede dividirse en distintas ramas, incluyendo  
 las quimiocinas C-X-C ( $\alpha$ -quimiocinas) en las que las dos primeras cisteínas conservadas se separan por un resto  
 intermedio (por ejemplo, IL-8, IP-10, Mig, I-TAC, PF4, ENA-78, GCP-2, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\delta$ , NAP-2, NAP-4), y las  
 35 quimiocinas C-C ( $\beta$ -quimiocinas), en la que las dos primeras cisteínas conservadas son restos adyacentes (por  
 ejemplo, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, I-309 (Baggiolini, M. y Dahinden, C. A., Immunology  
 Today, 15: 127-133 (1994)). La mayoría de las quimiocinas CXC atraen leucocitos neutrófilos. Por ejemplo, las  
 quimiocinas CXC, interleucina-8 (IL-8), GRO alfa (GRO $\alpha$ ) y péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2) son potentes  
 quimioatrayentes y activadores de neutrófilos. Las quimiocinas CXC denominadas Mig (monocina inducida por  
 40 interferón gamma) e IP-10 (proteína de 10 kDa inducible por interferón-gamma) son particularmente activas en la  
 inducción de la quimiotaxis de linfocitos de sangre periférica activados.

Las quimiocinas CC generalmente son menos selectivas y pueden atraer diversos tipos celulares de leucocitos  
 incluyendo monocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales. Las quimiocinas CC tales  
 como las proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MPC-3), RANTES (Regulada por  
 45 Activación, Expresada y Secretada por células T Normales) y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1 $\alpha$  y 1 $\beta$   
 (MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ ) se han caracterizado como quimioatrayentes y activadores de monocitos o linfocitos, pero no  
 parecen ser quimioatrayentes para los neutrófilos.

Un receptor de quimiocinas que se une a las quimiocinas CXC, IP-10 y Mig, se ha clonado, caracterizado (Loetscher,  
 M. y col., J. Exp. Med., 184: 963-969 (1996)) y se ha denominado CXCR3. El CXCR3 es un receptor acoplado a  
 50 proteínas G con siete dominios transmembrana y se ha demostrado que se expresa de manera restrictiva en células T  
 activadas, preferentemente en células Th1 humanas. Uniéndose al ligando apropiado, los receptores de quimiocinas  
 transducen una señal intracelular a través de las proteínas G asociadas dando como resultado un rápido aumento de  
 la concentración de calcio intracelular.

El receptor CXCR3 media la movilización y la quimiotaxis de  $Ca^{2+}$  (ión calcio) en respuesta a IP-10 y Mig. Las células  
 55 que expresan CXCR3 no muestran ninguna respuesta significativa a las quimiocinas CXC, IL-8, GRO $\alpha$ , NAP-2, GCP-2  
 (proteína quimiotáctica de granulocitos 2), ENA78 (péptido activador de neutrófilos derivado de epitelio 78), PF4 (factor  
 plaquetario 4), ni a las quimiocinas CC, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, 1309, eotaxina o  
 linfotactina. Además, también se ha descubierto que un tercer ligando para CXCR3, I-TAC (Quimioatrayente Alfa de

células T inducible por Interferón), se une al receptor con alta afinidad y media respuestas funcionales (Cole, K. E. y col., J. Exp. Med., 187: 2009-2021 (1998)).

5 Cabe destacar la expresión restringida de CXCR3 humano en linfocitos T activados y la selectividad del ligando de CXCR3. El receptor humano se expresa mucho en linfocitos T activados por IL-2, pero no se detectó en linfocitos T en reposo, monocitos o granulocitos (Qin, S. y col., J. Clin. Invest., 101: 746-754 (1998)). Estudios adicionales de la distribución del receptor indican que la mayoría de las células CD3<sup>+</sup> expresan CXCR3, incluyendo las células que son CD95<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup> y CD45RA<sup>low</sup>, un fenotipo que concuerda con activación previa, aunque una proporción de células CD20<sup>+</sup> (B) y células CD56<sup>+</sup> (NK) también expresan este receptor. La expresión selectiva en linfocitos T activados es de interés, debido a que otros receptores de quimiocinas que se han notificado que atraen linfocitos (por ejemplo, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$ , RANTES) también se expresan por granulocitos, tales como neutrófilos, eosinófilos y basófilos, así como monocitos. Estos resultados sugieren que el receptor de CXCR3 está implicado en el reclutamiento selectivo de células T efectoras.

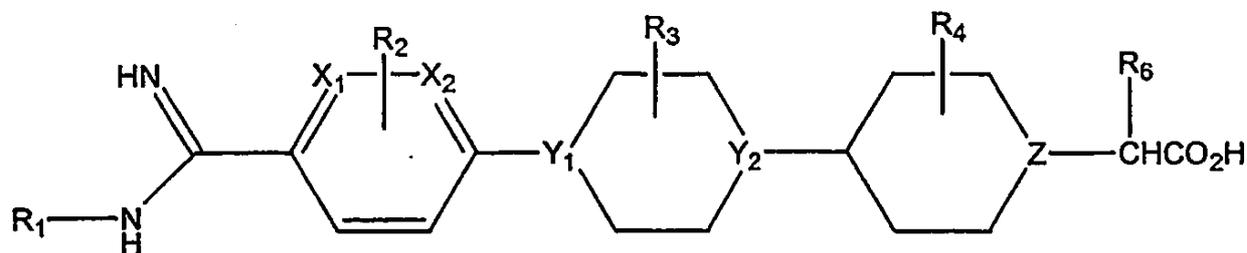
15 El CXCR3 reconoce quimiocinas CXC no habituales, denominadas IP-10, Mig e I-TAC. Aunque estas pertenecen a la subfamilia de CXC, al contrario que IL-8 y otras quimiocinas CXC que son potentes quimioatrayentes para los neutrófilos, las dianas primarias de IP-10, Mig e I-TAC son los linfocitos, particularmente las células efectoras tales como linfocitos T activados o estimulados y los linfocitos citolíticos naturales (NK) (Taub, D. D. y col., J. Exp. Med., 177: 2009-1814 (1993); Taub, D. D. y col., J. Immunol., 155: 3877-3888 (1995); Cole, K. E. y col., J. Exp. Med., 187: 2009-2021 (1998)). (Las células NK son linfocitos granulares grandes que carecen de un receptor de células T específico para el reconocimiento antigénico, pero poseen actividad citolítica contra células tales como células tumorales y células infectadas por virus). Consecuentemente, IP-10, Mig e I-TAC carecen del motivo ELR, un epítipo de unión esencial en las quimiocinas CXC que inducen eficazmente la quimiotaxis de los neutrófilos (Clark-Lewis, I. y col., J. Biol. Chem. 266: 23128-23134 (1991); Hebert, C. A. y col., J. Biol. Chem., 266: 18989-18994 (1991); y Clark-Lewis, I. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 3574-3577 (1993)). Además, se ha notificado que tanto la Mig humana recombinante como la IP-10 humana recombinante se han descrito que inducen el flujo de calcio en linfocitos que se infiltran en tumores (TIL) (Liao, F. y col., J. Exp. Med., 182: 1301-1314 (1995)). Mientras que se ha notificado que la IP-10 induce la quimiotaxis de monocitos *in vitro* (Taub, D. D. y col., J. Exp. Med., 177: 1809-1814 (1993), no se ha identificado el receptor responsable) la Mig humana e I-TAC parecen ser altamente selectivas y no muestran tal efecto (Liao, F. y col., J. Exp. Med., 182: 1301-1314 (1995); Cole, K. E. y col., J. Exp. Med., 187: 2009-2021 (1998)). La expresión de IP-10 se induce en diversos tejidos en estados inflamatorios tales como soriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, y lepra tuberculoide, así como tumores y en estudios de modelos animales, por ejemplo, glomerulonefritis experimental y encefalomielititis alérgica experimental. IP-10 tiene un potente efecto antitumoral *in vivo* que es dependiente de células T, se ha notificado que es un inhibidor de la angiogénesis *in vivo* y puede inducir quimiotaxis y desgranulación de células NK *in vitro*, lo que sugiere un papel como mediador en el reclutamiento y desgranulación de células NK (en destrucción de células tumorales, por ejemplo) (Luster, A. D. y P. Leder, J. Exp. Med., 178: 1057-1065 (1993); Luster, A. D. y col., J. Exp. Med. 182: 219-231 (1995); Angiolillo, A. L. y col., J. Exp. Med., 182: 155-162 (1995); Taub, D. D. y col., J. Immunol., 155: 3877-3888 (1995)). Los patrones de expresión de IP-10, Mig e I-TAC también son distintos de las otras quimiocinas CXC ya que la expresión de cada una se induce por interferón-gamma (IFN- $\delta$ ), mientras que la expresión de IL-8 la regula IFN- $\delta$  por disminución (Luster, A. D. y col., Nature, 315 : 672-676 (1985); Farber, J. M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 5238-5242 (1990); Farber, J. M., Biochem. Biophys. Res. Commun., 192(1): 223-230 (1993); Liao, F. y col., J. Exp. Med., 182: 1301-1314 (1995); Seitz, M. y col., J. Clin. Invest., 87: 463-469 (1991); Galy, A. H. M. y H. Spits, J. Immunol., 147: 3823-3830 (1991); Cole, K. E. y col., J. Exp. Med., 187: 2009-2021 (1998)).

45 Las quimiocinas se reconocen como mediadores tanto tiempo buscados para el reclutamiento de linfocitos. Se ha encontrado que varias quimiocinas CC provocan la quimiotaxis de los linfocitos (Loetscher, P. y col., FASEB J., 8: 1055-1060 (1994)), sin embargo, también son activas sobre granulocitos y monocitos (Uguccioni, M. y col., Eur. J. Immunol., 25: 64-68 (1995); Baggiolini, M. y C. A. Dahinden, Immunol. Today, 15: 127-133 (1994)). La situación es diferente para IP-10, Mig e I-TAC, que son selectivos en su acción sobre linfocitos, incluyendo linfocitos T activados y células NK y que se unen a CXCR3, un receptor que no reconoce otras numerosas quimiocinas y que presenta un patrón de expresión selectivo.

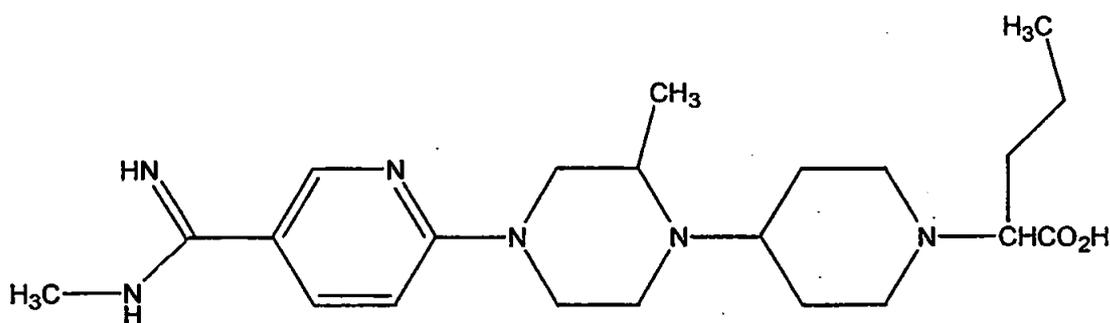
50 En vista de estas observaciones, es razonable concluir que la formación de los infiltrados característicos en las lesiones inflamatorias tales como, por ejemplo, lesiones de hipersensibilidad de tipo retardado, sitios de infección vírica y determinados tumores es un proceso mediado por CXCR3 y regulado por la expresión de CXCR3. Los linfocitos, particularmente los linfocitos T, que llevan un receptor CXCR3 como resultado de la activación, pueden reclutarse en las lesiones inflamatorias, sitios de infección y/o tumores mediante IP-10, Mig y/o I-TAC, que pueden inducirse localmente por interferón gamma. De esta manera, CXCR3 desempeña un papel en el reclutamiento selectivo de linfocitos, particularmente células efectoras tales como linfocitos T activados o estimulados. Por consiguiente, las células T activadas y efectoras se han implicado en numerosas patologías tales como rechazo de injerto, inflamación, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria y soriasis. De esta manera, CXCR3 representa una prometedor diana para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

60 Se hace referencia al documento EP1048652A1 (publicado el 2 de noviembre de 2000), que significa compuestos aromáticos que poseen amino cíclicos o sales de los mismos, que inhiben específicamente FXa, que ejercen un potente efecto anticoagulante y son por tanto útiles como composiciones medicinales.

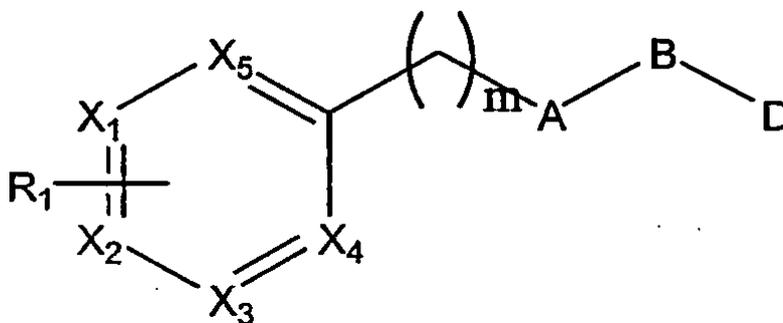
Se hace referencia a la Publicación PCT N° WO 93/10091 (Solicitante: Glaxo Group Limited, Publicada el 27 de mayo de 1993) que desvela derivados del ácido piperidín acético como inhibidores de la agregación plaquetaria sanguínea dependiente de fibrinógeno que poseen la fórmula:



5 Un compuesto ilustrativo de esta serie es:



También se hace referencia a la Publicación PCT N° WO 99/20606 (Solicitante: J. Uriach & CIA. S.A., publicada el 29 de abril de 1999) que desvela piperazinas como inhibidores de la agregación plaquetaria que poseen la fórmula:

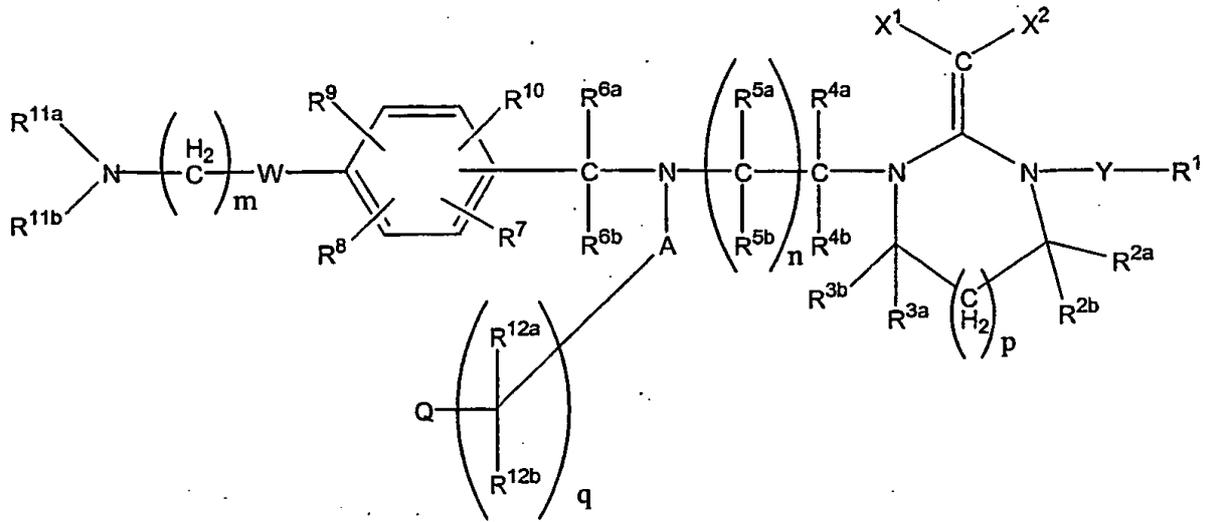


10 También se hace referencia a la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US2002/0018776 A1 (Solicitante: Hancock, y col., publicada el 14 de febrero de 2002) que desvela procedimientos de tratamiento de rechazo de injertos.

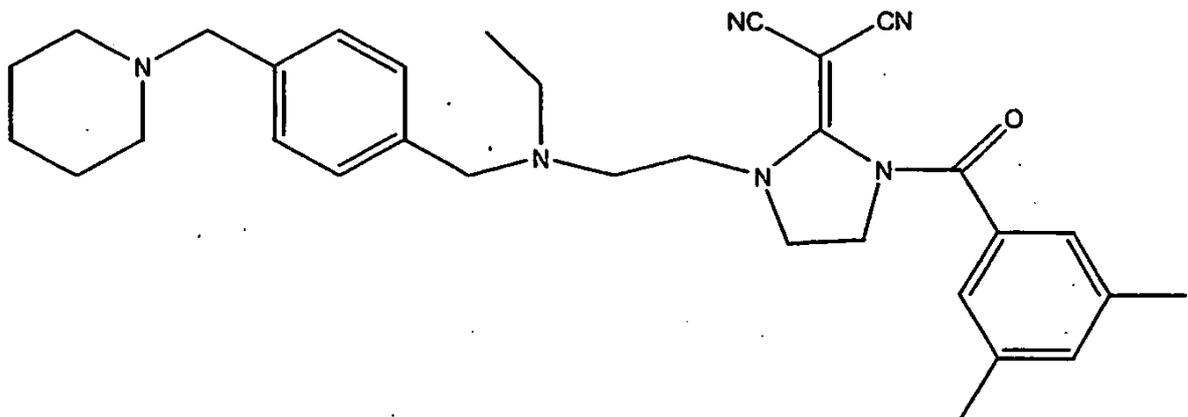
También se hace referencia a la Publicación PCT N° WO 03/098185 A2 (Solicitante: Renovar, Inc., publicada el 27 de noviembre de 2003) que desvela procedimientos de diagnóstico y predicción de rechazo de trasplante de órganos por detección de quimiocinas, por ejemplo, quimiocinas CXCR3 y CCL en orina.

15 También se hace referencia a la Publicación PCT N° WO 03/082335 A1 (Solicitante: Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd., publicada el 9 de octubre de 2003), que desvela procedimientos de exploración de un ligando de CXCR3 y procedimientos para el diagnóstico para la diabetes de tipo 2 detectando la dosis de expresión de un ligando de CXCR3 en una muestra biológica.

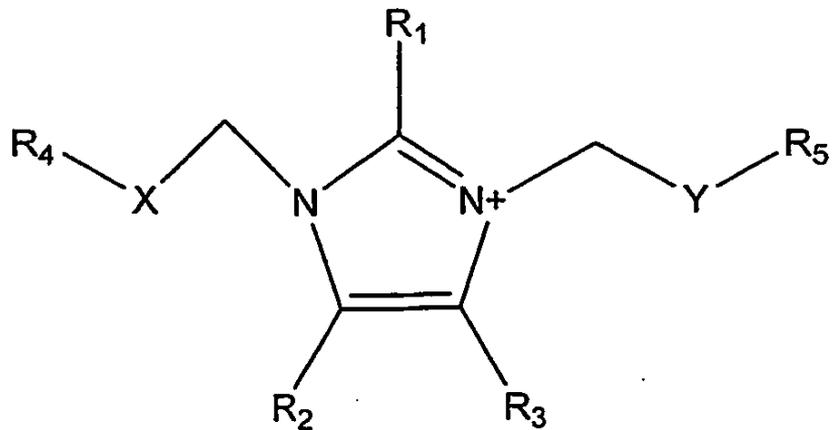
20 También se hace referencia a la Publicación PCT N° WO 02/085861 (Solicitante: Millennium Pharmaceuticals, Inc. publicada el 31 de octubre de 2002) que desvela compuestos de imidazolidina y su uso como antagonistas de CXCR3 que poseen la fórmula:



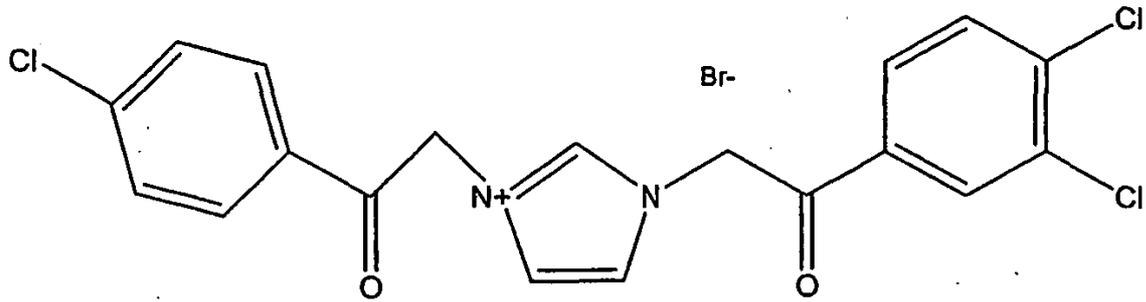
Un compuesto ilustrativo de esta serie es:



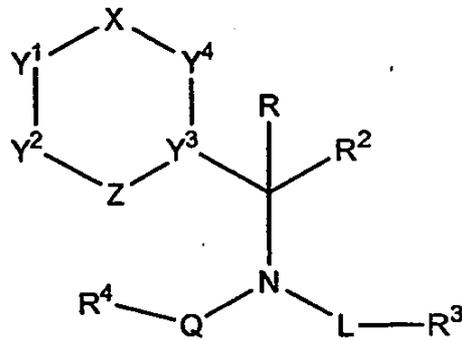
5 También se hace referencia a la Publicación PCT N° WO 03/101970 (Solicitante: Smithkline Beecham Corporation, publicada el 11 de diciembre de 2003) que desvela compuestos de imidazolio y su uso como antagonistas de CXCR3 que poseen la fórmula:



Un ejemplo ilustrativo de esta serie es:

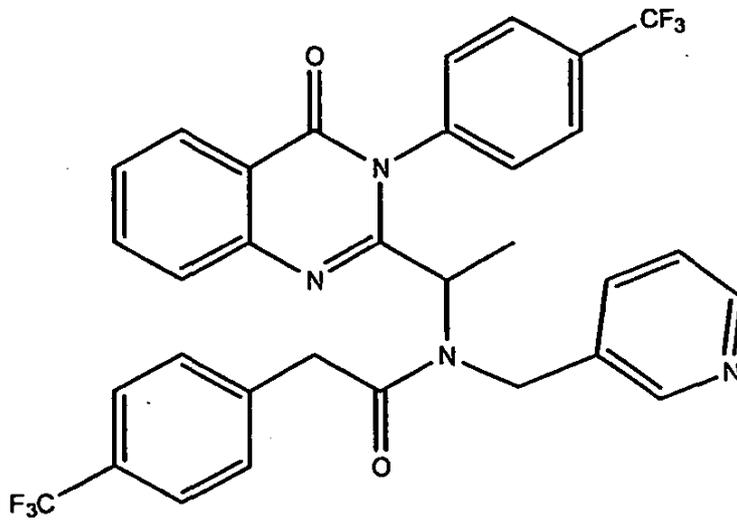


También se hace referencia a la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0055054 A1 (Solicitante: Medina y col, publicada el 20 de marzo de 2003) y Patente relacionada US 6 794 379 B2 (Solicitante: Medina y col, publicada el 21 de septiembre de 2004) que desvela compuestos con actividad de CXCR3 que poseen la fórmula:



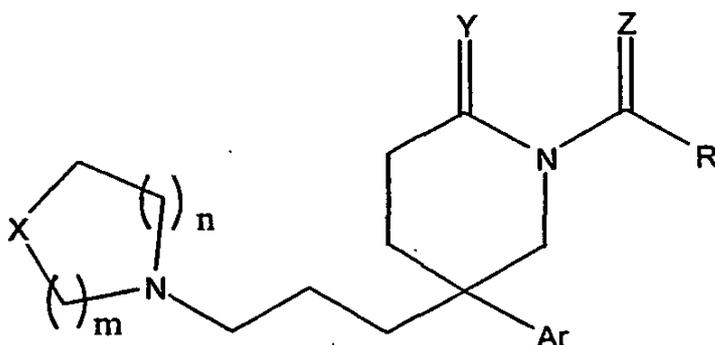
5

Un compuesto ilustrativo de esta serie es:

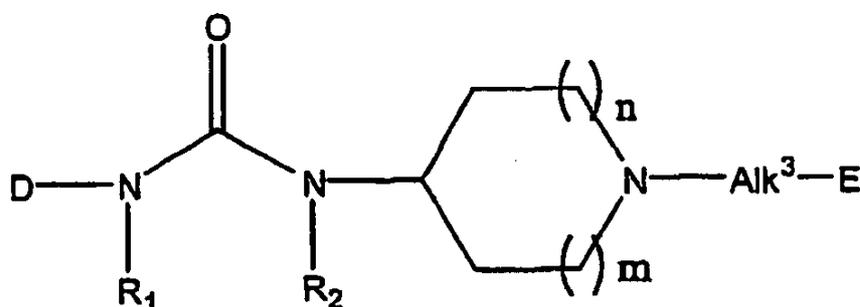


También se hace referencia a la Patente de Estados Unidos N° 6.124.319 (Solicitante: MacCoss y col., presentada el 6 de septiembre de 2000) que desvela compuestos útiles como moduladores de receptores de quimiocinas que poseen la fórmula:

10

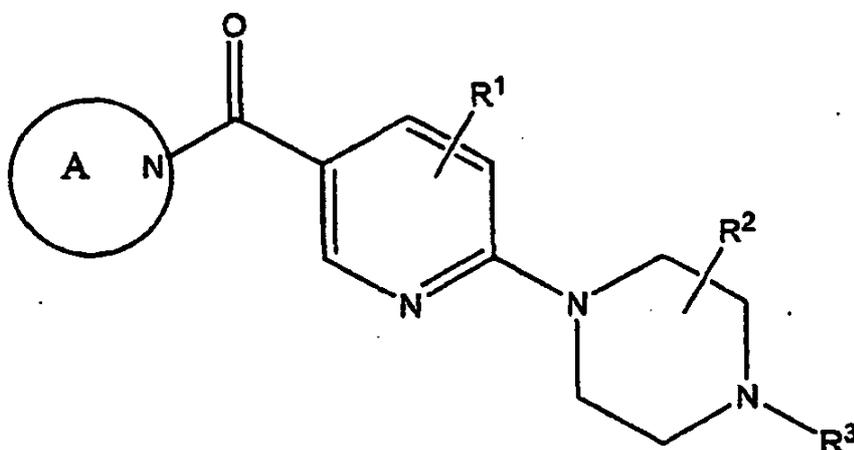


También se hace referencia a la Publicación PCT WO 03/070242 A1 (Solicitante: CELLTECH R&D limited, publicada el 28 de agosto de 2003) que desvela compuestos útiles como “inhibidores de receptores de quimiocinas para tratamiento de enfermedades inflamatorias” que poseen la fórmula:



5

También se hace referencia a la Publicación PCT WO 04/074287 A1, WO 04/074273 A1, WO 04/74278 (Solicitante: AstraZeneca R & D publicada el 19 de febrero de 2004) que desvela derivados de piridina, procesos para su preparación y su uso en la modulación de enfermedades autoinmunes que poseen la fórmula:



10 en la que  $R^3$  es fenilo, o un anillo aromático de 5 ó 6 miembros con 1 o más átomos de nitrógeno.

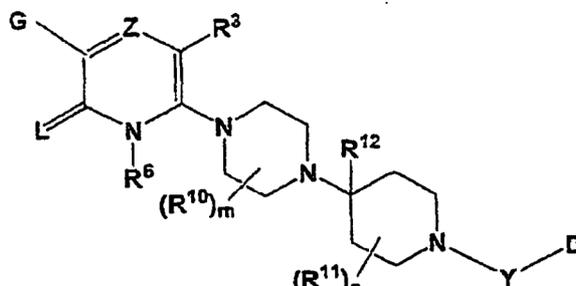
También se hace referencia al documento US 6.391.865 B1 que desvela derivados de piperazina útiles como antagonistas de CCR<sup>5</sup>.

15 Existe necesidad de compuestos que sean capaces de modular la actividad de CXCR3. Por ejemplo, existe una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para enfermedades y afecciones asociadas con CXCR3 tales como afecciones inflamatorias (soriasis y enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide) y rechazo de injerto (rechazo de aloinjerto y zenoinjerto, por ejemplo) así como enfermedades infecciosas, cánceres y tumores, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, diabetes de tipo I, meningitis vírica y lepra tuberculoide.

20 Existe necesidad de procedimientos de tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades y afecciones asociadas con CXCR3. Existe una necesidad de procedimientos para modular la actividad de CXCR3 usando los compuestos proporcionados en el presente documento.

**Resumen de la invención**

En sus muchas realizaciones, la presente invención desvela un compuesto que tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula 1:



Fórmula 1

5 o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables, en la que:

G se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, alcoxi,  $R^2R^1N$ -,  $R^2R^1X-C(R^{14})(R^1S)$ - y un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene

al menos un resto  $-C=N-$  como parte de dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo y que se selecciona entre el grupo que consiste en dihidroimidazol, imidazol, dihidrooxazol, oxazol, dihidrooxadiazol, oxadiazol, triazol y tetrazol, en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo puede estar tanto (i) sin sustituir, como (ii) opcionalmente sustituido independientemente en uno o más átomos de carbono en el anillo con uno o más sustituyentes  $R^9$ , o en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con uno o más sustituyentes  $R^8$ , en el que dichos sustituyentes  $R^8$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes;

L es O

Z es N o  $CR^4$ ;

$R^1$  y  $R^2$  están ausentes o presente independientemente, y si están presentes, cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, carbonilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilarilo, arilalquilo, arilo, amino, alquilamino, amidinilo, carboxamido, ciano, hidroxilo, urea,  $-N\equiv CH$ ,  $=NCN$ ,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $(CH_2)_qN(R^{31})_2$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNHSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ ,  $C(=S)N(H)alquilo$ ,  $-N(H)-S(O)_2alquilo$ ,  $-N(H)C(=O)N(H)alquilo$ ,  $-S(O)_2alquilo$ ,  $-S(O)_2N(H)alquilo$ ,  $-S(O)_2N(alquilo)_2$ ,  $-S(O)_2arilo$ ,  $-C(=S)N(H)cicloalquilo$ ,  $-C(=O)N(H)NH_2$ ,  $-C(=O)alquilo$ , heteroarilo, heterocicliilo y heterociclenilo; o como alternativa, cuando X es N, el N tomado junto con  $R^1$  y  $R^2$  forma un heterocicliilo, heteroarilo o  $N=C(NH_2)_2$ ;  $R^3$  se selecciona entre  $-H$ ,  $-Cl$  y  $-CH_3$  los restos  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, aralquilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicliilo,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-N=CH-(R^{31})$ ,  $-C(=O)N(R^{30})_2$ ,  $-N(R^{30})_2$ ,  $-OR^{30}$ ,  $-SO_2(R^{31})$ ,  $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$  y  $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$ ;

$R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo,

X se selecciona entre el grupo que consiste en N, O, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicliilo y heterociclenilo; los restos  $R^8$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicliilo,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$  y  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ ;

los restos  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en  $-NH_2$  y  $-N(H)CH_2CH_3$

los restos  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y  $-CH_2CH_2CH_3$

los restos  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y  $CH_3$

los restos  $R^{12}$  son  $-H$

el anillo D se selecciona entre fenilo y piridinilo, en el que el anillo D está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1-5 restos  $R^{20}$  seleccionados independientemente;

los restos  $R^{20}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno y amino.

los restos  $R^{21}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquilarilo, alquiniilo, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralquenilo, aralcoxi, aralcoxycarbonilo, aralquiltio, arilo, ariloxi, carboxamido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicliilo, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ ,  $-alquiniilC(R^{31})_2-OR^{31}$ ,  $-C(=O)R^{30}$ ,  $-C(=O)N(R^{30})_2$ ,

-C(=NR<sup>30</sup>)NHR<sup>30</sup>, -C(=NOH)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NOR<sup>31</sup>)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OR<sup>31</sup>, -N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>30</sup>)C(=O)R<sup>31</sup>, -NHC(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(=O)OR<sup>31</sup>, -N(R<sup>30</sup>)C(=NCN)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(=O)N(R<sup>30</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -N(R<sup>30</sup>)C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -N(R<sup>30</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>30</sup>, -OC(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>30</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -OSO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>) y -OSi(R<sup>30</sup>)<sub>3</sub>;

5 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub> - y -C(=O)-

los restos R<sup>13</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, espiralquilo, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)R<sup>30</sup>, -C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>OH, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>31</sup>, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>NHR<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHR<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHR<sup>31</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -OH, OR<sup>30</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>);

10 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, heteroarilo, hidroxilo, -CN, alcoxi, alquilamino, -N(H)S(O)<sub>2</sub>alquilo y -N(H)C(=O)N(H)alquilo; o como alternativa R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> tomados juntos son =O, =S, =NH, =N(alquilo), =N(Oalquilo), =N(OH) o cicloalquilo;

15 los restos R<sup>30</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(alquil)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N-Haralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)N(alquil)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>aralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>aralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHarilo,

20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHcicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo; los restos R<sup>31</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(alquil)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N-Haralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)N(alquil)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>aralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>aralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHarilo,

25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHcicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

m es de 0 a 2;

n es de 0 a 4; y

30 cada q puede ser igual o diferente, seleccionándose cada vez independientemente de 1 a 5;

35 en la que se aplican las siguientes definiciones:

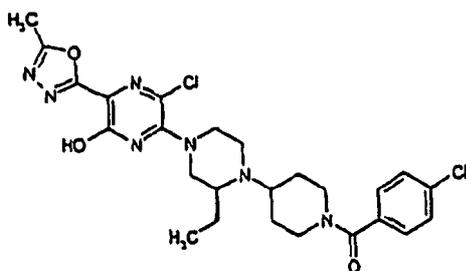
"heteroarilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono; el "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido;

40 "heterociclenilo" significa un sistema de anillo monocíclico parcialmente insaturado o multicíclico parcialmente insaturado que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono; el "heterociclenilo" puede estar opcionalmente sustituido;

45 "heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillos monocíclico no aromático saturado o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido;

con la condición de que no haya dos dobles enlaces adyacentes en ningún anillo, y de que cuando un nitrógeno esté sustituido con dos grupos alquilo, dichos dos grupos alquilo puedan unirse opcionalmente entre sí para formar un anillo.

50 y con la condición de que el compuesto no sea



Una característica adicional de la invención es una composición farmacéutica que contiene como principio activo, al menos un compuesto de Fórmula 1, junto con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona procedimientos de preparación de compuestos de la Fórmula 1, así como procedimientos

5 para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, tratamiento (por ejemplo, terapia paliativa, terapia curativa, terapia profiláctica) de ciertas enfermedades y afecciones, por ejemplo, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, psoriasis), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple), rechazo de injerto (por ejemplo, rechazo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto), enfermedades infecciosas y tumores. La invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por quimiocina CXCR3, en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptables.

10 La invención proporciona procedimientos para tratar enfermedades, por ejemplo, tratamiento (por ejemplo, terapia paliativa, terapia curativa, terapia profiláctica) de ciertas enfermedades o trastornos, tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, psoriasis), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple), rechazo a injerto (por ejemplo, rechazo a aloinjerto, rechazo a xenoinjerto), enfermedades infecciosas, así como cánceres y tumores, erupciones fijadas por medicamento, respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado cutáneas, diabetes tipo I, meningitis vírica y lepra tuberculoide que comprende administrar: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables al mismo tiempo o secuencialmente con (b) al menos un medicamento seleccionado entre el grupo que consiste en: medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, otros inhibidores de quimiocina, tales como CCR2 y CCR5, inhibidores selectivos de CB2 y otras clases de compuestos indicadas para el tratamiento de artritis reumatoide.

15 La invención también proporciona un procedimiento de modulación (inhibición o promoción) de una respuesta inflamatoria en un individuo que necesite dicha terapia. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (por ejemplo, molécula orgánica pequeña) que inhiba o promueva la función CXCR3 en animales, en un individuo que lo necesite. También se desvela un procedimiento para inhibir o bloquear quimiotaxis mediada por linfocitos T, en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

20 También se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria del intestino, en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables.

También se desvela un procedimiento para tratar rechazo a implante, en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

35 También se desvela un procedimiento para tratar esclerosis múltiple, en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables a la vez o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: acetato de glatiramer, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrona e inhibidores selectivos de CB2.

40 También se desvela un procedimiento para tratar artritis reumatoide, en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, a la vez o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: inhibidores de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de cas-pase (ICE) y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoide.

45 También se desvela un procedimiento para tratar psoriasis, en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: a) al menos un compuesto de la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, a la vez o secuencialmente con (b) al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: inmunosupresores, esteroides y compuestos anti-TNF- $\alpha$ .

50 La invención también proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo a implante y psoriasis, en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo a implante, psoriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, diabetes de tipo I, meningitis vírica, lepra tuberculoide, así como tumores y cánceres en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farm, un solvato o un éster del mismoacéuticamente aceptables, a la vez o secuencialmente con (b) al menos un medicamento seleccionado entre el grupo que consiste en: medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, modificadores de la respuesta biológica; agentes antiinflamatorios y terapéuticos.

### **Descripción detallada de la invención**

Los términos usados en el presente documento tienen su significado habitual y el significado de dichos términos es independiente en cada aparición de los mismos. No obstante, y excepto cuando se indique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones. Pueden usarse nombre químicos, nombre comunes y estructuras químicas de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí solo o junto con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi", etc.

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de la memoria descriptiva, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, deberá interpretarse que tienen los siguientes significados:

"Acilo" significa un grupo H-C(=O)-, alquil-C(=O)-, alquenil-C(=O)-, alquinil-C(=O)-, cicloalquil-C(=O)-, cicloalquenil-C(=O)- o cicloalquinil-C(=O)-, en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace con el resto parental se realiza a través del átomo de carbono del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino, aminosulfonilo, halo, carboxilo, carboxialquilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen éster), alcocarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen cetona), -C(=O)heterociclilo, formilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen aldehído), carboxamido (es decir, amido, -C(=O)NH<sub>2</sub>), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(cicloalquilo), -NHC(=O)alquilo, urea (por ejemplo, -NH(C=O)NH<sub>2</sub>, -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(C=O)NH(heteroarilo); -NH(C=O)NH(heterociclilo)), guanidino, -NHC(=NCN)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NCN)N(alquilo)<sub>2</sub>, carbamoílo (es decir, -CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), NHC(=O)Oalquilo, -CO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=O))NH-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NHC(=O)N(alquil)<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>heteroarilo, -N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>arilo, -N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>arilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>NHalquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, alquiltiocarboxi, -S(O)<sub>2</sub>alquilo, -S(O)<sub>2</sub>arilo, -OS(O)<sub>2</sub>alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>arilo, sulfonil urea (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen NHC(=S)NHalquilo). Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal, ramificado o una combinación de los mismos, y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, amino, -NH(alquilo), -N(alquil)<sub>2</sub>, -NH(cicloalquilo), -N(cicloalquil)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -N(arilo)<sub>2</sub>, -NH(heteroarilo), -N(heteroaril)<sub>2</sub>, -NH(heterociclilo), N(heterociclii)<sub>2</sub>, halo, hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen éster), alcocarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen cetona), -C(=O)heterociclilo, formilo, carboxamido (es decir, amido, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(cicloalquilo)), -NHC(=O)alquilo, amidino, hidrazidilo, hidroxamato, -NHC(=O)H, -NHC(=O)alquilo, urea (por ejemplo, -NH(C=O)NH<sub>2</sub>, -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)<sub>2</sub>,

- 5 -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo), guanidinilo, -NHC(=NCN)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NCN)N(alquilo)<sub>2</sub>, carbamoilo (es decir, -CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), -NHC(=O)Oalquilo, -CO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, =NHC(=O)NH-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NHC(=O)N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>alquilo; -NH-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>heteroarilo, -N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>arilo, -N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>arilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>NHalquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, tio, alquiltio, alquiltiocarboxi, -S(O)alquilo, -S(O)<sub>2</sub>alquilo, -S(O)<sub>2</sub>arilo, -OS(O)<sub>2</sub>alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>arilo, sulfonil urea (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen -NHC(=S)NHalquilo) y OSi(alquilo)<sub>3</sub>. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.
- 10 "Alquilheteroarilo" significa un grupo alquil-heteroarilo- en el que el alquilo es como se ha descrito anteriormente y el enlace al resto molecular precursor es a través del grupo heteroarilo.
- "Alquilamino" significa un grupo -NH<sub>2</sub> o -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en el nitrógeno está reemplazado por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El enlace al compuesto precursor es a través del nitrógeno.
- 15 "Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo- en el que el alquilo y arilo son como se han descrito en el presente documento. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo. El enlace con el resto parental se realiza a través del arilo.
- "Alquiltio" significa un grupo alquil-S-, en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en el presente documento. Ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.
- 20 "Alquiltiocarboxi" significa un grupo alquil-S-C(=O)O-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del carboxi.
- "Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O)<sub>2</sub>-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfonilo.
- 25 "Alquilsulfino" significa un grupo alquil-S(O)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfino.
- 30 "Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a la cadena de alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. El grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el
- 35 grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciano, heteroarilo, heterociclilo, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(cicloalquilo), -N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -N(arilo)<sub>2</sub>, -NH(heteroarilo), -N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -NH(heterociclilo), N(heterociclilo)<sub>2</sub>, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, carbonilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen cetona), -C(=O)heterociclilo, carboxamido (es decir, amido, -C(=O)NH<sub>2</sub>), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(cicloalquilo), alquilC(=O)NH-, -NHC(=O)alquilo, urea (por ejemplo, -NH(C=O)NH<sub>2</sub>), -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>alquilo y -S(O)<sub>2</sub>arilo.
- 40 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, heptoxi y metilhidroxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.
- 45 "Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-C(=O)-. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.
- "Aminoalquilo" significa un grupo amina-alquilo-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los aminoalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aminoalquilo adecuados incluyen aminometilo y 2-Dimetilamino-2-etilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.
- 50 "Amidinilo" significa un grupo -C(=NR)NHR. Los grupos R se definen como H, alquilo, alquilarilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, amino, éster, -NHSO<sub>2</sub>alquilo, -NHSO<sub>2</sub>arilo, -NHC(=O)NHalquilo y -NHalquilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbono.
- 55 "Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo-, en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior unido al grupo arilo. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental

se realiza a través del alquilo.

"Aralquenilo" significa un grupo aril-alquenilo-, en el que el arilo y alquenilo son como se han descrito previamente. Los aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftilenilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquenilo.

- 5 "Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S-, en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

"Aralcoxi" significa un grupo aralquil-O-, en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace con el resto parental se realiza a través del grupo oxígeno.

- 10 "Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(=O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxicarbonilo adecuado es bencilcoxicarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

"Aroilo" significa un grupo aril-C(=O)-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo. Ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

- 15 "Ariilo" (algunas veces abreviado "Ar") significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. Ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

- 20 "Arioxi" significa un grupo aril-O-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

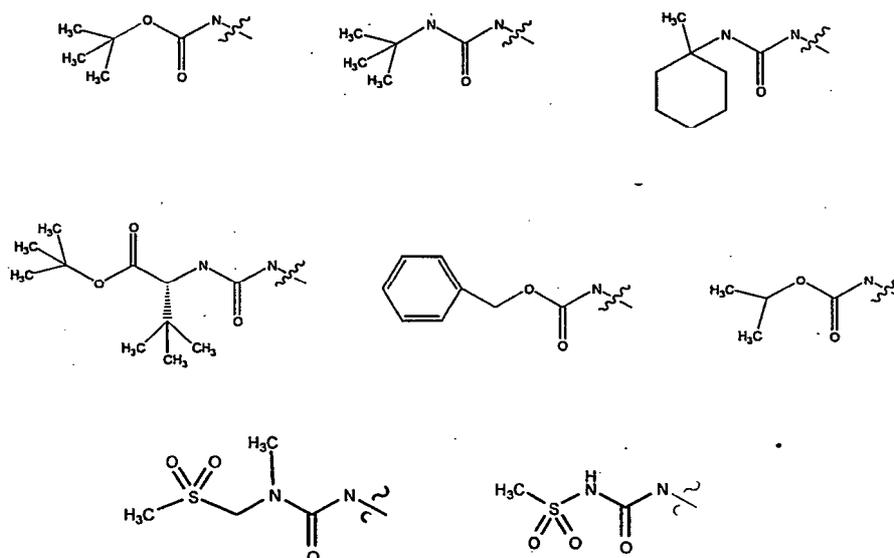
"Arisulfonilo" significa un grupo aril-S(O)<sub>2</sub>-. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfonilo.

"Arisulfinilo" significa un grupo aril-S(O)-. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfinilo.

- 25 "Arlitio" significa un grupo aril-S-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos arlitio adecuados incluyen fenilitio y naftilitio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

"Carboxialquilo" significa un grupo alquil-C(=O)O-. El enlace con el resto parental se realiza a través del carboxi.

Sustituyentes carbamatos y urea significan a grupos con oxígenos y nitrógenos respectivamente, adyacentes a una amida; los sustituyentes carbamato y urea representativos incluyen los siguientes:



- 30 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que

pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalino, norbornilo, adamantilo y similares.

5 "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenil multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Halógeno" (o halo) significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

"Haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de los hidrógenos en el alquilo está reemplazado por un grupo halo definido anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloropropilo y similares.

15 "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heteroarilo significa que la menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heteroarilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

30 "Heterociclenilo" significa un sistema de anillos monocíclico parcialmente insaturado o multicíclico parcialmente insaturado, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heterociclenilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y 1-3 dobles enlaces. Los heterociclenilos preferidos también contienen al menos un -C=N como parte del anillo. El "heterociclenilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes de la nombre raíz del heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heteroarilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de heterociclenilos adecuados incluyen dihidroimidazol, dihidrooxazol, dihidrooxadiazol, dihidrotiazol y similares.

45 "Heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heterociclicos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo; oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano y similares. También se incluyen sistemas de anillos que comprenden de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en los que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Ejemplos no limitantes de grupos azaheterocíclicos (es decir, azaheterociclilo) monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, dihidro-2-pirrolinilo, dihidro-3-pirrolinilo, dihidro-2-imidazolinilo, dihidro-2-pirazolinilo, dihidro-4,5-trizolilo y similares. Ejemplos no limitantes de grupos oxaheterocíclicos (es decir, oxaheterociclilo) adecuados incluyen

3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxa-heterocíclico multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo. Ejemplos no limitantes de anillos monocíclicos tiaheterocíclicos (es decir, tiaheterociclilo), incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

5 "Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo-, en el que el heteroarilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-(3-il)metilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

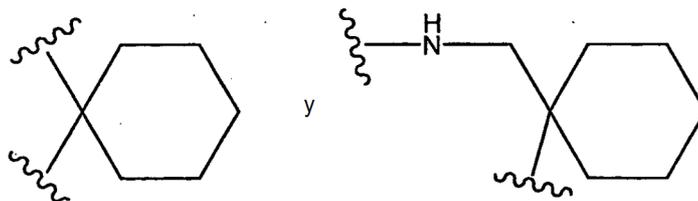
10 "Heteroaralqueno" significa un grupo heteroaril-alqueno-, en el que el heteroarilo y alqueno son como se han descrito previamente. Los heteroaralquenos preferidos contienen un grupo alqueno inferior. Ejemplos no limitantes de grupos heteroaralqueno preferidos incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alqueno.

"Hidroalquilo" significa un grupo HO-alquilo-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los hidroalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

15 "Hidroamato" significa un grupo alquil-C(=O)NH-O-. El enlace con el resto parental se realiza a través del grupo oxígeno.

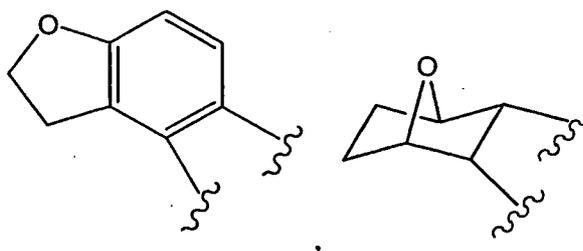
20 "Sustituyente del sistema de anillos" significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, aroilo, ariloxi, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralcoxi, aralcoxycarbonilo, amino, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(cicloalquilo), -N(cicloalquil)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -N(arilo)<sub>2</sub>, -NH(heteroarilo), -N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -NH(heterociclilo), N(heterociclilo)<sub>2</sub>, halo, hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen éster), ciano, alcoxycarbonilo, hidroalquilo, carbonilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen cetona), -C(=O)heterociclilo, formilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen aldehído), carboxamido (es decir, amido, -C(=O)NH<sub>2</sub>), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(cicloalquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)NH(cicloalquilo), alquilC(=O)NH-, -amidino, hidrazido, hidroxamato, -NHC(=O)H, -NHC(=O)alquilo, urea (por ejemplo, -NH(C=O)NH<sub>2</sub>), -NH(C=O)NH(alquilo), -NH(C=O)NH(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(C=O)NH(heteroarilo), -NH(C=O)NH(heterociclilo), guanidinilo, -NHC(=NCN)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NCN)N(alquilo)<sub>2</sub>, carbamoilo (es decir, -CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), -NHC(=O)Oalquilo, -CO<sub>2</sub>N(alquil)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NHC(=O)N(alquil)<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>heteroarilo, -N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>alquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>arilo, -N(alquil)-S(O)<sub>2</sub>arilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-S(O)<sub>2</sub>NHalquilo, -NH-S(O)<sub>2</sub>N(alquil)<sub>2</sub>, tio, alquiltiocarboxi, -S(O)<sub>2</sub>alquilo, -S(O)<sub>2</sub>arilo, -OS(O)<sub>2</sub>alquilo, -OS(O)<sub>2</sub>arilo, sulfonil urea (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen -NHC(=S)NHalquilo) y OSi(alquilo)<sub>3</sub>.

35 "Espiroalquilo" significa un grupo alquilo en el que dos átomos de carbono de un grupo alquilo están unidos a un átomo de carbono de un grupo molecular precursor, formando así un anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a once átomos. Las estructuras representativas incluyen ejemplos, tales como:



40 Los grupos espiroalquilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes del sistema de anillos, en los que el "sustituyente del sistema de anillos" es como se ha definido en el presente documento.

"Sustituyente del sistema de anillos" también significa un anillo cíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, que puede contener 1 ó 2 heteroátomos, unidos a un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo, por sustitución simultánea de dos átomos del anillo de hidrógeno en dicho anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo. Ejemplos no limitantes incluyen:



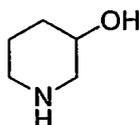
y similares.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados, en una posición o posiciones disponibles.

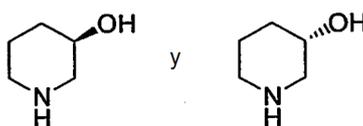
- 5 Con referencia al número de restos (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se indique otra cosa, las frases "uno o más" y "al menos uno" significan que, puede haber tantos restos como estén permitidos químicamente, y la determinación del número máximo de dichos restos entra dentro del conocimiento de los expertos en la materia. Preferentemente, hay de uno a tres sustituyentes, o más preferentemente, de uno a dos sustituyentes, con al menos uno en la posición para.
- 10 Como se usa en la presente memoria, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La línea continua – como un enlace, indica generalmente una mezcla de, o ambos de, los isómeros posibles, ejemplos no limitantes incluyen los que contienen estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,

15



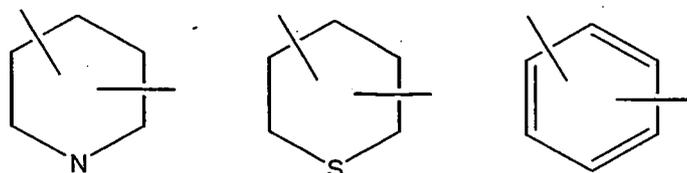
significa que contiene



Una línea de puntos (---) representa un enlace opcional.

Líneas dibujadas en los sistemas de anillos, tales como, por ejemplo:

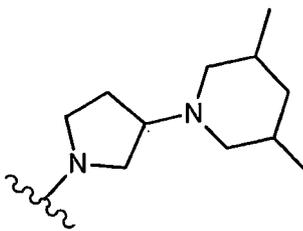
20



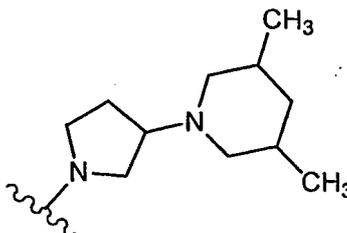
indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo, ejemplos no limitantes incluyen átomos de carbono, nitrógeno y azufre en el anillo.

25

Como se sabe bien en la técnica, un enlace dibujado a partir de un átomo en particular, en el que no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace, indica un grupo metilo enlazado a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



representa



5 Debe apreciarse que cualquier heteroátomo con valencias sin satisfacer en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquiera de las Tablas en el presente documento se asume que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

También se contemplan en el presente documento profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, representa un compuesto que es un precursor de fármaco que, después de la administración a un sujeto, experimenta conversión química por procesos químicos o metabólicos para producir un compuesto de Fórmula 1 o una sal y/o un solvato del mismo. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) Volumen 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambos se incorporan en el presente documento por referencia a los mismos.

15 "Conjugados metabólicos", por ejemplo, glucuronidos y sulfatos que pueden experimentar conversión reversible para dar compuestos de Fórmula 1 se contemplan en la presente solicitud.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretenden describir una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención eficaz para antagonizar CXCR3 y por tanto producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

20 "Paciente" incluye seres humanos y animales.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes. La asociación física implica diversos grados de enlace iónico o covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato tendrá capacidad para aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos aislables y en fase de solución. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato, en el que la molécula de disolvente es H<sub>2</sub>O. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas sin solvatar y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula 1 forman sales que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de Fórmula 1 en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal (o sales)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula 1 contiene un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal (o sales)" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen las no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula 1, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización. Se desvelan ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos), por ejemplo, por S. Berge y col., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217;

Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. o sus páginas web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

5 Sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tal como los que se mencionan en el presente documento), tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosيلات,) undecanoatos y similares.

15 Sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

25 Todas esas sales de ácidos y sales de bases se pretende que sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libre de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

30 Ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, el resto que no es carbonilo de la porción de ácido carboxílico del agrupamiento estérico se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse adicionalmente por, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-20</sub> o derivado reactivo del mismo, o por un 2,3-diacil (C<sub>6-24</sub>)-glicerol.

Pueden existir compuestos de Fórmula 1, y sales, solvatos, ésteres y profármacos de los mismos, en sus formas tautoméricas (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en presente documento como parte de la presente invención.

40 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás, o otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares, pretende aplicarse por igual a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

50 También debe apreciarse que a lo largo de la memoria descriptiva y las Reivindicaciones adjuntas en el presente documento, cualquier fórmula, compuesto, resto o ilustración química con valencias sin satisfacer, se asume que tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias, a menos que el contexto indique un enlace.

55 En una realización, la presente invención desvela compuestos de Fórmula 1, que tienen actividad antagonista de CXCR3, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que las diversas definiciones se han proporcionado anteriormente.

En otra realización, L es O (es decir, oxígeno).

En otra realización, G es R<sup>2</sup>R<sup>1</sup>X-C(R<sup>14</sup>)(R<sup>1</sup>S)-.

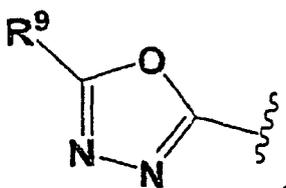
En otra realización, en la que G es  $R^2R^1X-C(R^{14})(R^1S)-$ , X es N, y  $R^{14}$  y  $R^{15}$  tomados juntos son =O.

En otra realización, en la que G es  $R^2R^1X-C(R^{14})(R^1S)-$ , X es N, y  $R^{14}$  y  $R^{15}$  tomados juntos son =O,  $R^1$  y  $R^2$  son ambos H; es decir,  $R^2R^1X-C(R^{14})(R^1S)-$  es  $H_2N-(C=O)-$ .

En otra realización, G se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, alquilo- o  $R^2R^1N$ .

- 5 En otra realización G es un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene al menos un resto -C=N- como parte de dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo, seleccionado entre el grupo que consiste en dihidroimidazol, imidazol, dihidrooxazol, oxazol, dihidrooxadiazol, oxadiazol, triazol y tetrazol.

En otra realización, G es



- 10  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -Cl y -CH<sub>3</sub>.

En otra realización,  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, arilalquilo, cicloalquilo,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$  y  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ .

- 15 Los restos  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -NH<sub>2</sub> y -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

$R^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y m es 0 - 2.

En otra realización,  $R^{10}$  es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y m es 1.

$R^{11}$  es H o -CH<sub>3</sub>.

En otra realización,  $R^{11}$  es H.

- 20  $R^{12}$  es H.

El anillo D se selecciona entre fenilo y piridinilo.

Los restos  $R^{20}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno y amino.

Y se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH<sub>2</sub>- y -C(=O)-.

- 25 m es 0-2.

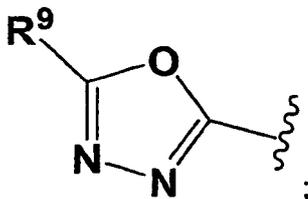
En otra realización, m es 1.

En otra realización, n es 0-2.

En otra realización, n es 0.

En otra realización, q es 1 ó 2.

- 30 En otra realización, G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $R^2R^1N-C(=O)-$  y



$R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -Cl y -CH<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -NH<sub>2</sub> y -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es H;

R<sup>12</sup> es H;

5 el anillo D se selecciona entre fenilo y piridinilo

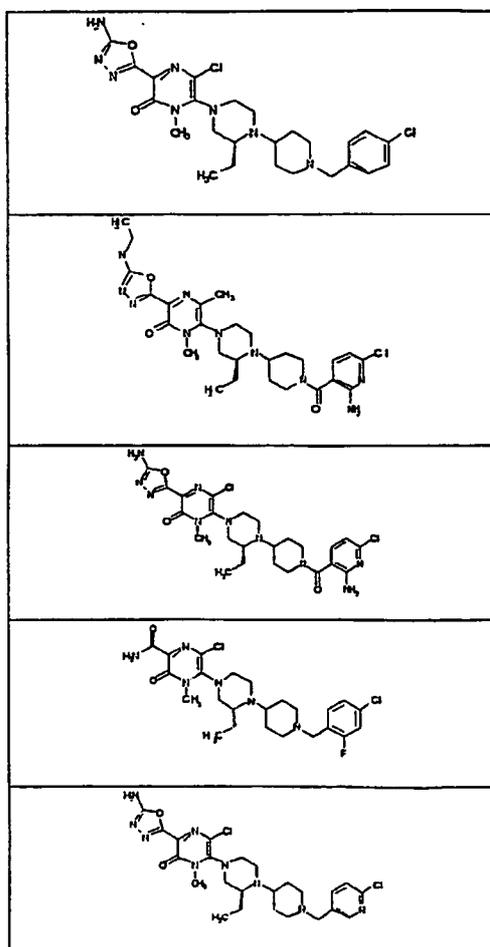
los restos R<sup>20</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno y amino;

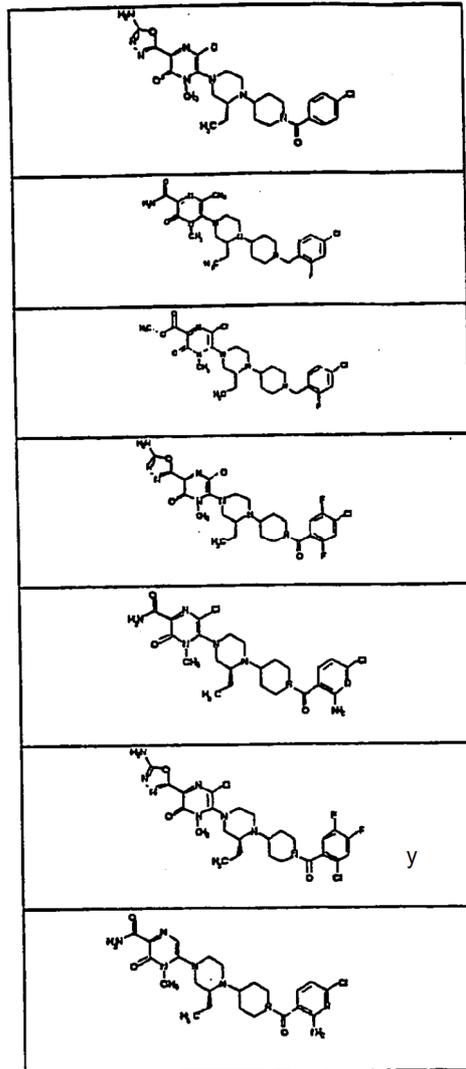
Y se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH<sub>2</sub>- y -C(=O)-;

m es 1; y

10 n es 0.

En otra realización, el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:

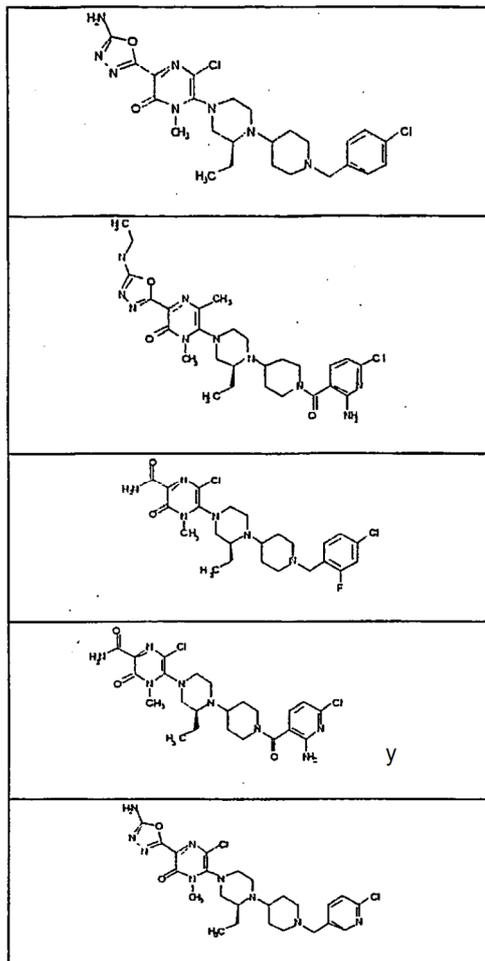




y

o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en



o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables.

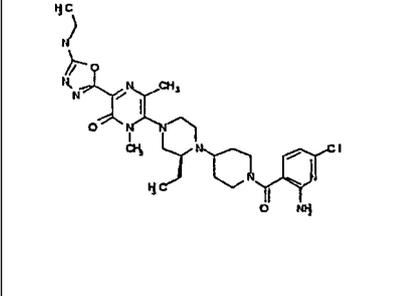
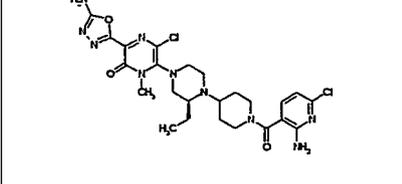
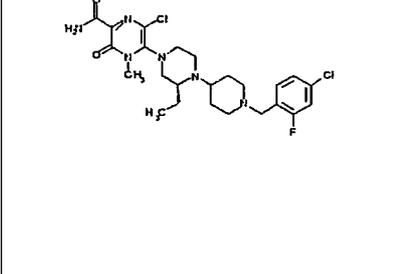
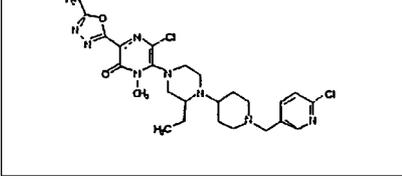
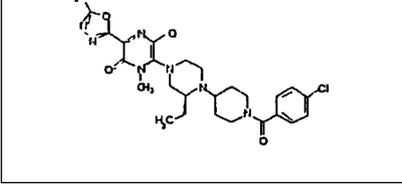
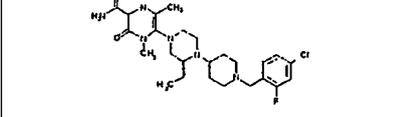
5 En otra realización más de la presente invención, un compuesto se selecciona entre las siguientes estructuras en la Tabla 1 posterior (o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o ésteres de las mismas) que se muestran junto con sus clasificaciones Ki. Los valores de Ki se clasifican, "A" para valores de Ki inferiores a aproximadamente 25 nanomolar (nM), "B" para valores de Ki en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 nM y "C" para valores de Ki superiores a aproximadamente 100 nM. Por ejemplo, el Compuesto Número 1 tiene un Ki de 1,9 nM, y por tanto tiene una clasificación de "A".

10

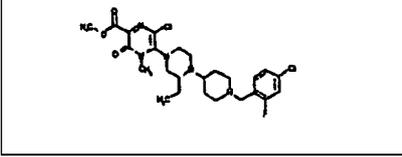
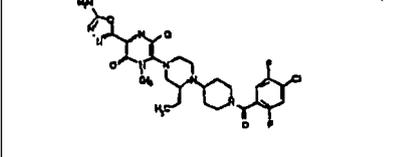
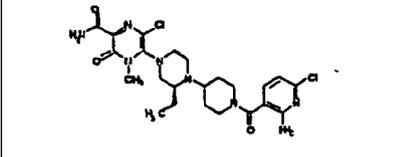
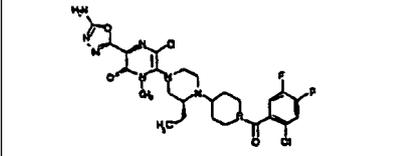
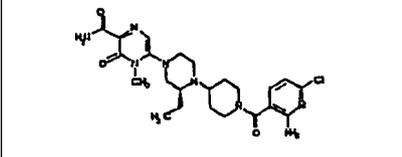
Tabla 1

Número de Compuesto	ESTRUCTURA	clasificación Ki
1		A

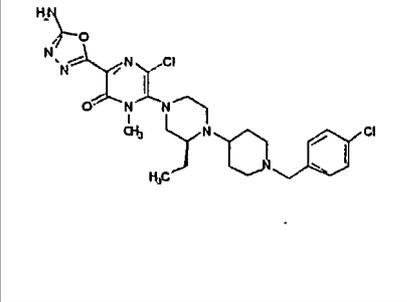
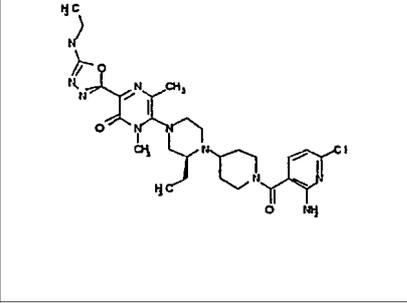
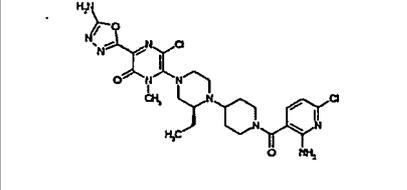
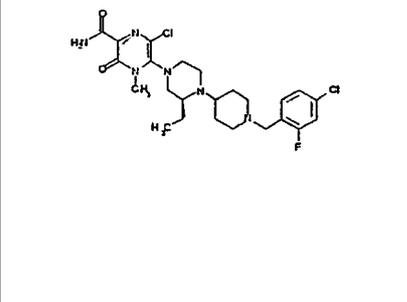
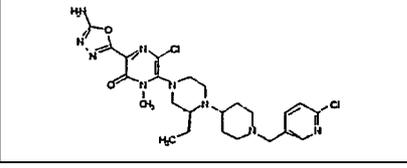
(Continuación)

Número de Compuesto	ESTRUCTURA	clasificación Ki
2		A
3		A
4		A
5		A
6		B
7		B

(Continuación)

Número de Compuesto	ESTRUCTURA	clasificación Ki
8		B
9		B
10		B
11		B
12		C

Se exponen ejemplos de compuestos representativos con valores de Ki específicos a continuación en la Tabla 2:

Número de Compuesto	ESTRUCTURA	Ki
1		1,9
2		2,6
3		7,5
4		8,3
5		1,9

En otro aspecto más, el compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 está en forma purificada.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables en combinación al menos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica de Fórmula 1, que adicionalmente comprende al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para el tratamiento de

enfermedades mediadas por el receptor de quimiocina CXCR3.

5 Cuando se administra una terapia de combinación a un paciente que necesita tal administración, los agentes terapéuticos en la combinación o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrarse en cualquier orden, tal como, por ejemplo, secuencialmente, al mismo tiempo, juntas, de manera simultánea y similar. Las cantidades de los diversos principios activos en tal terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades diferentes de dosificación) o las mismas cantidades (iguales cantidades de dosificación). Por tanto, con fines ilustrativos, no limitativos, un compuesto de fórmula III y un agente terapéutico adicional pueden estar presentes en cantidad fijas (cantidades de dosificación) en una unidad de dosificación sencilla (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares). Un ejemplo comercial de tal unidad de dosificación sencilla que  
10 contiene cantidades fijas de dos compuestos activos diferentes es VYTORIN® (disponible de Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, Nueva Jersey).

15 En otra realización adicional, la presente invención desvela procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, los compuestos de piperazina sustituidos heterocíclicos de Fórmula 1 de la invención. En las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente mezclados con materiales transportadores adecuados, convenientemente seleccionados con respecto a la forma de administración deseada, es decir, comprimidos orales, cápsulas (con carga sólida, semisólida o líquida), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares y coherentes con realizaciones prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier transportador inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, a la mezcla también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición de la invención. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como, goma arábiga, alginato de sodio, carboximetil celulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes que pueden mencionarse para su uso en estas formas de dosificación, se encuentran el ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guaro y similares. También pueden incluirse agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes cuando sea apropiado. Algunos de los términos indicados anteriormente, en concreto disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se analizan más adelante con mayor detalle.

25 Adicionalmente, para optimizar los efectos terapéuticos, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación prolongada para proporcionar la velocidad de liberación controlada de uno cualquiera o más de los componentes o principios activos, es decir actividad antiinflamatoria y similar. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación prolongada incluyen comprimidos en capas que contienen capas de diversas velocidades de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas, encapsuladas o impregnadas.

40 Preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse el agua o soluciones acuosas de propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

45 Preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

Para la preparación de supositorios, primero se funde una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéricos de ácidos grasos, tal como manteca de cacao y el principio activo se dispersa, de manera homogénea en su interior, agitando o mezclando de manera similar. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidificar.

50 También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas para transformarse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como resulta habitual en la materia para este finalidad.

55 Preferentemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias del tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos,

por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis de preparación unitaria puede variar generalmente o ajustarse de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 950 miligramos, más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos, y normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad, sexo y peso del paciente y de gravedad de la afección que vaya a tratarse. Tales técnicas son bien conocidas por los expertos en la materia.

Generalmente, la forma de dosificación oral para seres humanos que contiene los principios activos puede administrarse 1 ó 2 veces al día. La cantidad y frecuencia de la administración se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante. Un régimen de dosificación diario generalmente recomendado para administración oral puede variar de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos al día, en dosis divididas o sencillas.

A continuación se describen algunos términos útiles:

Cápsula - se refiere a un recipiente o envase especial fabricado de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo o gelatinas desnaturalizadas o almidón para guardar o contener las composiciones que comprenden los principios activos. Las cápsulas de carcasa dura se fabrican normalmente con mezclas de hueso y gelatina de piel de cerdo de consistencia en gel relativamente elevada. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de pigmentos, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

Comprimido - se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los principios activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación en húmedo, granulación en seco o por compactación.

Geles orales - se refiere a los principios activos dispersados o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

Polvos para constitución - se refiere a mezclas en polvo que contienen los principios activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse en agua o en zumos.

Diluyente - se refiere a sustancias que normalmente constituyen la mayor parte de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente 75 %, más preferentemente de aproximadamente el 30 a aproximadamente 60 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 60 %.

Disgregantes - se refieren a materiales añadidos a la composición para ayudar a su separación (disgregación) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón sódico, gomas naturales y sintéticas tales como goma de algarrobo, karayá, guaro, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas, tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido alginico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 % en peso.

Aglutinantes - se refiere a sustancias que unen o "pegan" polvos entre sí y que las hacen cohesivas formando gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente formador de volumen. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como goma arábica, gelatina y tragacanto, derivados de algas marinas tales como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de aluminio y magnesio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 6 % en peso.

Lubricante - se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, gránulos, etc., después de haberse comprimido, se libere desde el molde o la matriz reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de punto de fusión elevado; y lubricantes solubles en agua, tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-leucina. Los lubricantes normalmente se añaden en la última etapa antes de la compresión, ya que deben estar presentes sobre las superficies de los gránulos y entre ellas y las partes de la prensa de los comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición, preferentemente de

aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1,5 % en peso.

5 Emolientes – se refiere a materiales que impiden el apelmazamiento y mejoran las características de flujo de las granulaciones, de manera que el flujo es suave y uniforme. Los emolientes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de emoliente en la composición puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2 % en peso.

10 Agentes colorantes - se refiere a excipientes que proporcionan color a la composición o a la forma de dosificación. Tales excipientes pueden incluir pigmentos de uso alimentario y pigmentos de uso alimentario adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 %.

15 Biodisponibilidad - se refiere a la velocidad y grado al cual el principio farmacológico activo o resto terapéutico se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada en comparación con un patrón o control. Se conocen procedimientos convencionales para la preparación de comprimidos. Dichos procedimientos incluyen procedimientos en seco tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación, o procedimientos en húmedo u otros procedimientos especiales. Se conocen bien procedimientos convencionales para fabricar otras formas de administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares.

20 Será evidente para los expertos en la materia que puedan realizarse muchas modificaciones, variaciones y alteraciones con respecto a la presente divulgación, tanto en cuanto a materiales como en cuanto a procedimientos. Tales modificaciones, variaciones y alteraciones pretenden incluirse dentro del espíritu y el alcance de la presente invención.

25 Como se ha mencionado anteriormente, la invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros esteroisómeros de los compuestos. Por tanto, como sabe un experto en la materia, determinados compuestos de imidazol pueden existir en formas tautoméricas. Se contempla que tales variaciones se encuentren dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas cristalinas múltiples o en formas amorfas. Se contemplan todas las formas físicas de la presente invención.

30 En la presente invención se contemplan compuestos de la invención que contienen proporciones no naturales de isótopos atómicos (es decir, "compuestos radiomarcados") tanto si su uso es terapéutico, para el diagnóstico o como un reactivo de investigación.

35 Otra realización de la presente invención desvela el uso de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas para el tratamiento de enfermedades de una enfermedad mediada por el receptor de quimiocina CXCR3, en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

40 En otra realización, el procedimiento se refiere a administrar al paciente (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicional para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de quimiocina CXCR3, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, al menos un compuesto de Fórmula 1 se une a un receptor CXCR3.

45 El procedimiento puede comprender adicionalmente administrar: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades; fármacos antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores (ejemplos no limitantes incluyen metotrexato, ciclosporina, FK506); esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de TNF-alfa-conwertasa, inhibidores de citocina, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de p38, modificadores de la respuesta biológica; agentes antiinflamatorios y terapéuticos. La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, para su uso en un procedimiento de inhibición o bloqueo de la quimiotaxis mediada por linfocitos T en un paciente que necesita tal tratamiento comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, para su uso en un

procedimiento para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de rechazo de injerto en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad de terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ciclosporina A, FK-506, FTY720, beta-interferón, rapamicina, micofenolato, prednisolona, azatioprina, ciclofosfamida y globulina antilinfocítica.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que necesita tal tratamiento comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: beta-interferón, acetato de glatiramer, glucocorticoides, metotrexato, azatioprina, mitoxantrona, inhibidores de VLA-4 y/o inhibidores selectivos de CB2.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina,  $\beta$ -metasona,  $\beta$ -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etonercept e infliximab.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de artritis reumatoide en un paciente que necesita tal tratamiento comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de COX-2, inhibidores COX, inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de caspasa (ICE) y otras clases de compuestos indicadas para el tratamiento de artritis reumatoide.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de soriasis en un paciente que necesita tal tratamiento comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, esteroides y compuestos anti-TNF- $\alpha$ .

35 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de injerto, soriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, lepra tuberculoide, diabetes de tipo I, meningitis vírica y tumores en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de injerto, soriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, lepra tuberculoide y cáncer, en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de injerto, soriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado y lepra tuberculoide,

diabetes de tipo I, meningitis vírica y cáncer en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de (a) al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antiirreumáticos modificadores de enfermedades; fármacos antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de COX-1; inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocinas, inhibidores selectivos de CB2, modificadores de la respuesta biológica y agentes y compuestos terapéuticos antiinflamatorios.

Otra realización de la presente invención desvela un procedimiento para fabricar los compuestos de pirazina sustituidos desvelados anteriormente.

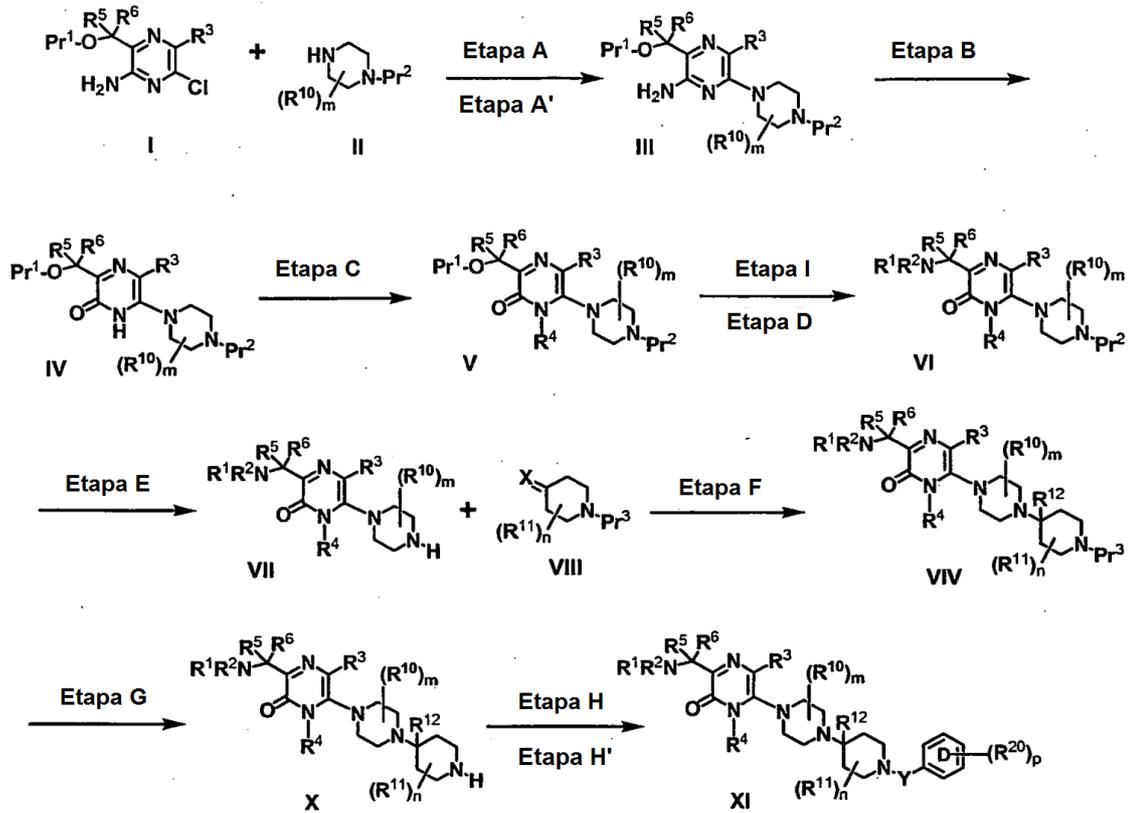
A menos que se indique otra cosa, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados, en los Ejemplos posteriores:

- 15 DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
- DBN = 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno
- DMF = N,N-dimetilformamida
- Et<sub>2</sub>O = éter dietílico
- EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
- 20 DCC = dicitclohexilcarbodiimida
- Dibal-H = hidruro de diisobutilaluminio
- LAH = hidruro de litio y aluminio
- NaBH(OAc)<sub>3</sub> = triacetoxiborohidruro sódico
- NaBH<sub>4</sub> = borohidruro sódico
- NaBH<sub>3</sub>CN = cianoborohidruro sódico
- 25 LDA= diisopropilamida de litio
- p-TsOH = ácido p-toluenosulfónico
- m-CPBA= Ácido m-cloroperbenzoico
- TMAD = N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida
- CSA = ácido canforsulfónico
- 30 NaHMDS = hexametil disililazida sódica
- THF = tetrahidrofurano
- HRMS= Espectrometría de masas de alta resolución
- HPLC = Cromatografía líquida de alta presión
- LRMS = Espectrometría de masas de baja resolución
- 35 nM = nanomolar
- Ki = Constante de disociación para complejo sustrato/receptor
- pA2 = -logEC<sub>50</sub>, como se define por J. Hey, Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335.
- Ci/mmol= Curie/mmol (una medida de actividad específica)
- Tr = Trifenilmetilo
- 40 TRIS = Tris(hidroximetil)aminometano

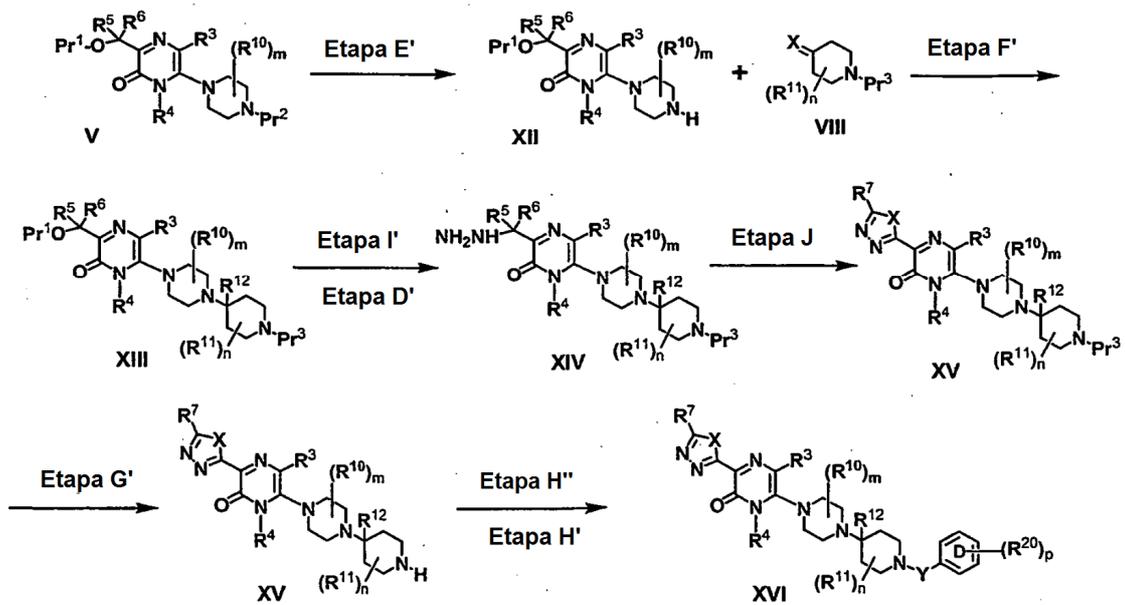
## SÍNTESIS GENERAL

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de maneras evidentes para un experto en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los procedimientos sintéticos generales descritos en el presente documento. Un experto en la materia reconocerá que una ruta será óptima dependiendo de la elección sustituyentes complementarios. Además, un experto en la materia reconocerá que en algunos casos el orden de las etapas tiene que controlarse para evitar incompatibilidades de grupos funcionales. Un experto en la materia reconocerá que una ruta más convergente (es decir, no lineal o preensamblaje de ciertas porciones de la molécula) es un procedimiento más eficaz de ensamblaje de los compuestos diana. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 1, en la que las variables (**R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, G, L, Z, X, D, Y, m, n, p y q**) son como se han definido anteriormente, se muestran en los esquemas 1, 2 y 3. Pr<sup>1</sup>, Pr<sup>2</sup> y Pr<sup>3</sup> son grupos protectores que se ilustran más adelante.

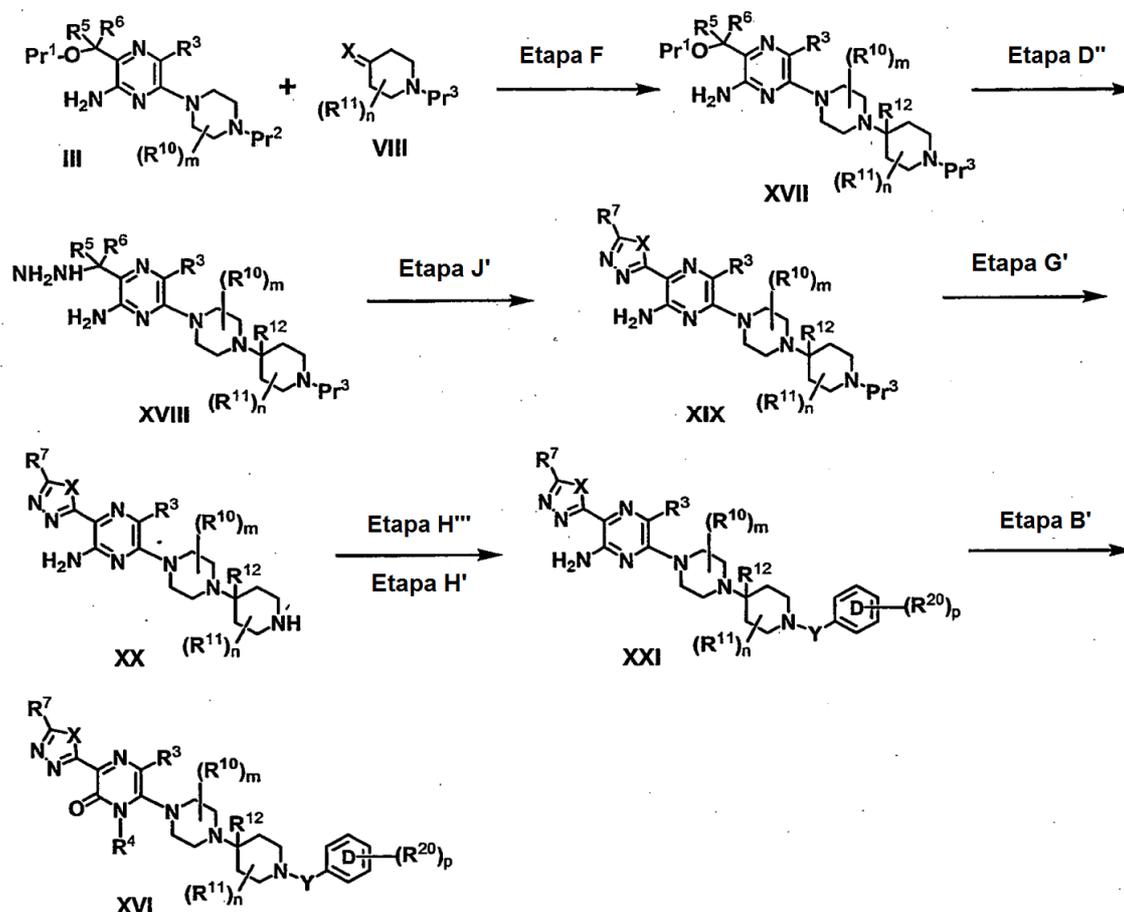
Esquema 1. Procedimiento A



Esquema 2. Procedimiento B



## Esquema 3. Procedimiento C



Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos descritos están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, Estados Unidos) y Acros Organics Co. (Nueva Jersey, Estados Unidos) o se prepararon procedimientos bibliográficos conocidos para los expertos en la materia.

- 5 La preparación de compuestos de arilpiperazina relacionados con el intermedio III se ha descrito en el documento WO-03037862 (Nippon Shinyaku).

Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de compuestos de fórmula 1 podrá exigir la necesidad protección de ciertos grupos funcionales (es decir, derivatización con el propósito de compatibilidad química con una condición de reacción en particular). Un grupo protector adecuado para un ácido carboxílico ( $\text{Pr}^1$ , cuando  $\text{R}^{14}, \text{R}^{15} = \text{O}$ ) el metil, etil, isopropil o bencil éster y similares. Un grupo protector adecuado para una amina ( $\text{Pr}^2, \text{Pr}^3$ ) es metilo, bencilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, ftaloilo, trifluoroacetilo, acetilo y similares. Todos los grupos protectores pueden añadirse y retirarse por procedimientos bibliográficos conocidos para los expertos en la materia.

Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de compuestos de fórmula 1 puede exigir la construcción de un enlace de amida. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación, el uso de un derivado de carboxilo reactivo (por ejemplo, haluro de ácido, o éster a temperatura elevadas) o el uso de un ácido reactivos de acoplamiento (por ejemplo, EDCI, DCC) en presencia de una amina de  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ . Son disolventes adecuados para la reacción hidrocarburos halogenados, disolvente etéreos, DMF y similares. La reacción puede realizarse a presión o en un recipiente cerrado herméticamente.

Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de compuestos de fórmula 1 puede exigir la construcción de una enlace de amina. Uno de dichos procedimientos es, pero sin limitación, la reacción de una amina primaria o secundaria con un carbonilo respectivo (por ejemplo, aldehído o cetona) en condiciones de aminación reductora. Son agentes de reducción adecuados de la imina intermedia  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  y similares, de  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ . Son disolventes adecuados para la reacción hidrocarburos halogenados, disolvente etéreos, DMF y similares. Opcionalmente, la reacción puede realizarse en presencia de tetrakispropóxido de titanio para facilitar la generación de imina. Otro de dichos procedimientos es, pero sin limitación, la reacción de una amina primaria o secundaria con un agente de alquilación reactivo, tal como un haluro de alquilo, haluro de bencilo, mesilato, tosilato y similares. Son disolventes

adecuados para la reacción hidrocarburos halogenados, disolventes etéreos, DMF y similares. La reacción puede realizarse a presión o en un recipiente cerrado herméticamente de 0 °C a 100 °C.

5 Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de compuestos de fórmula 1 puede exigir la reducción de un grupo funcional reducible. Los agentes de reducción adecuados incluyen NaBH<sub>4</sub>, LAH, diborano y similares de -20 °C a 100 °C. Son disolventes adecuados para la reacción hidrocarburos halogenados, disolventes etéreos, DMF y similares

Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de compuestos de fórmula 1 puede exigir la oxidación de un grupo funcional. Los reactivos de oxidación adecuados incluyen oxígeno, peróxido de hidrógeno, m-CPBA y similares de -20 °C a 100 °C. Son disolventes adecuados para la reacción hidrocarburos halogenados, disolventes etéreos, agua y similares.

10 Los materiales de partida e intermedios de una reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

### **Descripción General de Procedimientos**

#### Etapa A. Administración de 2-Halopirazina

15 Una 2-halopirazina adecuadamente protegida de fórmula I se hace reaccionar con una piperazina de fórmula II para formar un compuesto de la fórmula general III. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como dioxano en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio.

#### Etapa A'. Protección en amina de piperazina

20 Opcionalmente, si la 2-halopirazina de fórmula I se hace reaccionar con piperazina desprotegida II (en la que Pr2 = H), se necesita proteger el producto de fórmula III con un grupo protector de amina adecuado descrito anteriormente.

#### Etapa B. Reacción de tipo Sandmyer.

25 Una 2-halopirazina adecuadamente protegida de fórmula III se hace reaccionar con un alquilo nitrito en presencia de ácido para formar un compuesto de la fórmula general IV. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como THF y agua. Como alternativa, una 6-aminopirazina totalmente ensamblada de fórmula XXI se hace reaccionar en la misma condición de reacción descrita anteriormente para proporcionar un compuesto de la fórmula general XVI

#### Etapa C. N-Alquilación de 2-Pirazinona

Una 2-pirazinona adecuadamente protegida de fórmula IV se hace reaccionar con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo para formar un producto N-alquilado de la fórmula general V. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como acetona en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio.

30 Etapa D. Amidación de un Éster

Un alquil éster adecuadamente protegido de fórmula V (cuando R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> = O) se hace reaccionar con una amina para proporcionar una amida de la fórmula general VI. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol o dioxano en un recipiente a presión de 25 °C a 100 °C.

#### Etapa D'. Formación de Hidrazida

35 Un alquil éster adecuadamente protegido de fórmula XIII (cuando R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> = O) se hace reaccionar con una hidrazida (sustituida o no sustituida) para proporcionar una hidrazida de la fórmula general XIV. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente polar, tal como MeOH o EtOH de 25 °C a 100 °C.

#### Etapa E. Desprotección de Grupo Protector de Amina

40 Opcionalmente, si el producto de la etapa A es una piperazina protegida de estructura III, se necesita desprotección. Cuando Pr2 es bencilo o bencilo sustituido, la desprotección puede efectuarse por reacción a una presión de gas hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como paladio. Cuando Pr2 es etoxicarbonilo, la desprotección puede efectuarse por reacción con yoduro de trimetilsililo. Cuando Pr2 es t-butoxicarbonilo, la desprotección puede efectuarse con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético.

#### Etapa F. Aminación Reductora

45 Una piperazina de estructura VII se hace reaccionar con una cetona de estructura VIII, en presencia de un agente reductor, con o sin tetraisopropóxido de titanio, para formar un compuesto de estructura VIV, en la que R12 es hidrógeno. Las condiciones generales para la reacción de aminación reductora se han descrito anteriormente.

#### Etapa G. Desprotección de Grupo Protector de Amina

Opcionalmente, si la cetona de la etapa F es una piperazina protegida de estructura VIII, se necesita desprotección. Cuando Pr<sup>3</sup> es bencilo o bencilo sustituido, la desprotección puede efectuarse por reacción a una presión de gas hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como paladio. Cuando Pr<sup>3</sup> es etoxicarbonilo, la desprotección puede efectuarse por reacción con yoduro de trimetilsililo. Cuando Pr<sup>3</sup> es t-butoxicarbonilo, la desprotección puede efectuarse con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético.

Etapa H. Formación de amida cuando Y = C=O

Un compuesto de estructura X se hace reaccionar con unos derivados de carboxilo reactivos (haluro de ácido o éster) o los ácidos correspondientes en condiciones generales descritas anteriormente.

Etapa H. Formación de amina cuando Y = CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

Un compuesto de estructura X se hace reaccionar con unos derivados de carbonilo reactivos (aldehído o cetona) en la condición de aminación reductora descrita anteriormente. Otros procedimientos incluyen el uso de agentes de alquilación, tales como haluro de alquilo, haluro de bencilo, mesilato, tosilato o similares. Las condiciones generales de han descrito anteriormente.

Etapa H'.

Opcionalmente, puede realizarse manipulación de un grupo funcional de un compuesto de estructura XI o XVI para proporcionar compuestos relacionados adicionales de estructura XI o XVI.

Etapa I. Acoplamiento de Suzuki

A éster adecuadamente protegido de fórmula XIII, en la que R<sup>14</sup>=R<sup>15</sup>=O y R<sup>3</sup>=Cl, se hace reaccionar con un ácido alquilborónico, en presencia de un catalizador de paladio y ligandos adecuados en las condiciones de acoplamiento de Suzuki típicas. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como DMF o THF, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato sódico de 25 °C a 100 °C.

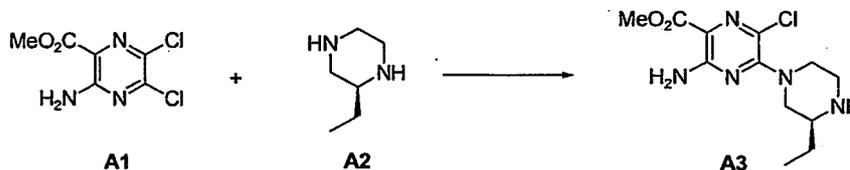
Etapa J. Formación de resto de Heterociclo

A hidrazida adecuadamente protegida de fórmula XIV, en la que R<sup>14</sup>=R<sup>15</sup>=O y Pr<sup>3</sup> es un grupo protector de amina descrito anteriormente, se hace reaccionar con un reactivo de acilación para proporcionar un heterociclo en presencia de un agente de deshidratación, tal como cloruro de p-toluenosulfonilo. Normalmente, la reacción se realiza en un disolvente, tal como THF o acetonitrilo de 25 °C a 100 °C.

Los compuestos de fórmula 1, puede prepararse por los procedimientos generales indicados en los esquemas 1, 2 y 3. Las síntesis de los compuestos ilustrados específicamente se prepararon como se describe más adelante en detalle. Los siguientes EJEMPLOS se han proporcionado para ilustrar adicionalmente la presente invención. Estos tienen únicamente propósitos ilustrativos; el alcance de la invención no debe considerarse limitado de ninguna manera por los mismos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1, Etapa A, Procedimiento A



Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-amino 2,3-dicloro pirazin-5-carboxilato de metilo (Aldrich, 25 g, 112,6 mmol), 2-S-etil piperazina (preparada como por Williams y col., J. Med. Chem 1996, 39, 1345, 83 % activa, 15,7 g, 112,7 mmol), carbonato de cesio (100 g, 300 mmol) y 1,4 dioxano (400 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C. Después de 12 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~200 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó una vez con agua y después se concentró para dar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH del 3 % al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el compuesto A3 (30,8 g, 91 %).

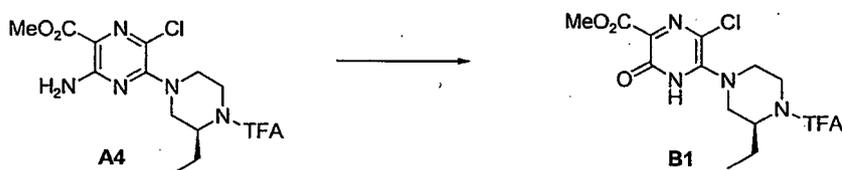
EM: M+H = 300

### Ejemplo 2, Etapa A', Procedimiento A



5 Una solución de **A3** (19 g, 63 mmol) y trietilamina (26 ml, 189 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) se trató con anhídrido trifluoroacético (13 ml, 94 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó durante 10 horas más a  $25^\circ\text{C}$ . Las fases orgánicas se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El producto en bruto **A4** (24,9 g, 100 %) fue lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
EM: M+H = 396

### Ejemplo 3, Etapa B, Procedimiento A



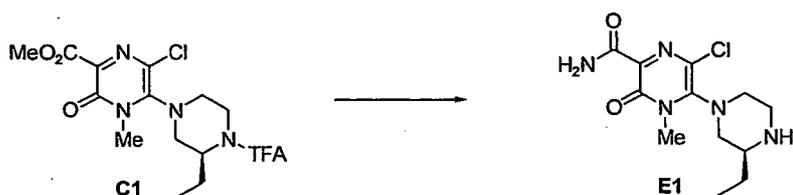
10 Una suspensión fría de **A4** (3,09 g, 7,8 mmol) en THF (78 ml) se trató con una solución acuosa al 50 % de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 ml) y t-butil nitrito (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se agitó durante 0,5 horas y las fases orgánicas se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El producto en bruto de fórmula **B1** (3 g, 95 %) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.  
EM: M+H = 395

### Ejemplo 4, Etapa C, Procedimiento A



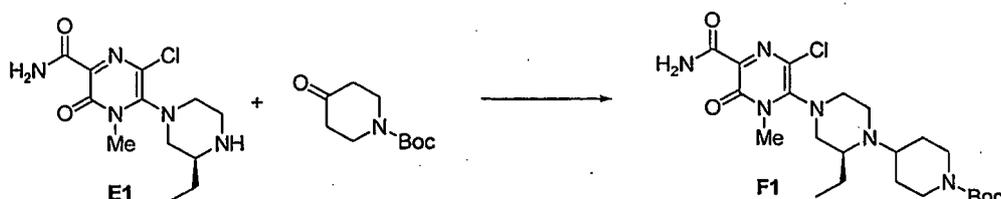
20 Una mezcla de **B1** (3 g, 7,8 mmol), carbonato de cesio (5 g, 15,3 mmol) y yoduro de metilo (1,2 ml, 19,2 mmol) en acetona (180 ml) se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 20 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto de fórmula **C1** (3,2 g, 100 %).  
EM: M+H = 411.

### Ejemplo 5, Etapa D, Procedimiento A



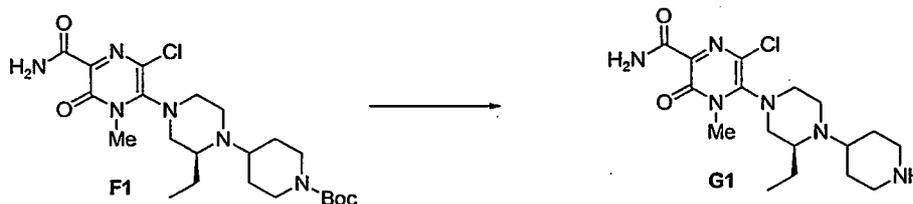
Una solución de **C1** (238 mg, 0,58 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se trató con  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH (1 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 horas a esa temperatura y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH (5 ml) y la solución se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{NH}_3$  7 N al 1,5 %-MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando un compuesto de fórmula **E1** (140 mg, 81 %).  
EM: M+H = 299.

#### Ejemplo 6, Etapa F, Procedimiento A



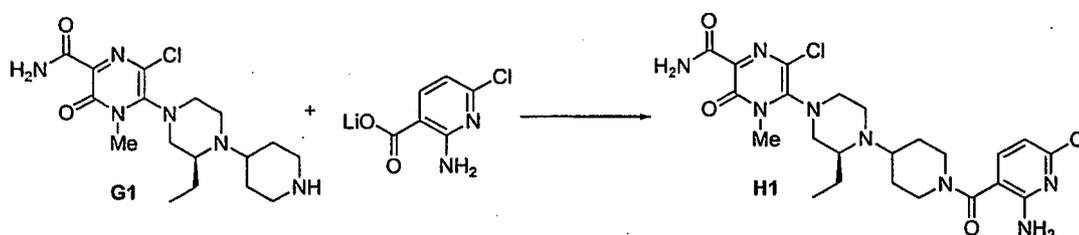
Una solución de **E1** (138 mg, 0,46 mmol) y N-Boc-4-piperidona (137 mg, 0,69 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se trató con  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (292 mg, 1,38 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. A la mezcla se le añadió más cantidad de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (60 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Las fases orgánicas se extrajeron con EtOAc y la solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2,5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **F1** (105 mg, 47 %).  
EM: M+H = 483.

#### Ejemplo 7, Etapa G, Procedimiento A



Una solución de **F1** (92 mg, 0,19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas de 0 °C a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{NH}_3$  7 N del 2,5 % al 10 %-MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **G1** (35 mg, 48 %).  
EM: M+H = 383.

#### Ejemplo 8, Etapa H, Procedimiento A

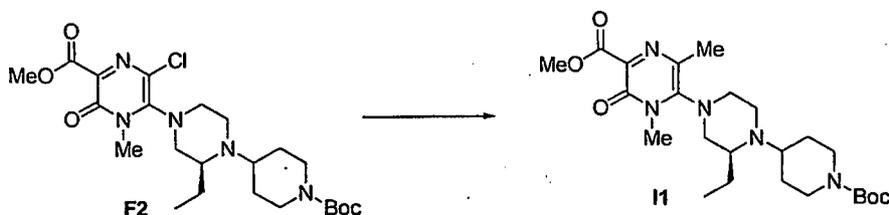


Una solución de **G1** (35 mg, 0,091 mmol) en DMF (1 ml) se trató con 2-amino-6-cloronicotinato de litio (19,6 mg, 0,11 mmol, preparación: véase más adelante), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI, 35 mg, 0,18 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 37 mg, 0,27 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a esa temperatura y se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se agitó durante 2 horas y las fases orgánicas se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{NH}_3$  7 N al 1,5 %-MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **H1** (26 mg, 55 %).  
EM: M+H = 520.

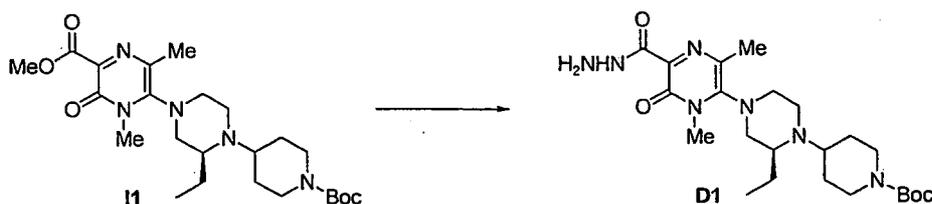
**Ejemplo 9**, Etapa E', Procedimiento B

Una solución de **C1** (1,03 g, 2,5 mmol) en MeOH (70 ml) y agua (20 ml) se trató con NaBH<sub>4</sub> (226 mg, 5,95 mmol, añadido en forma de 4 porciones durante 23 horas) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 25 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C el disolvente orgánico se eliminó por evaporación. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y la solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH del 3 % al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionan **E2** (496 mg, 63 %).

MS: M+H = 315.

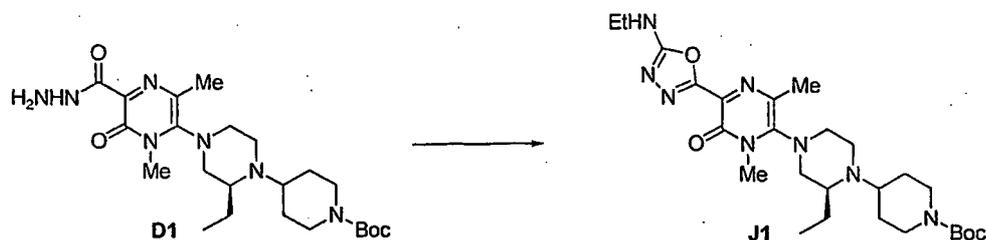
**Ejemplo 10**, Etapa I', Procedimiento B

Una mezcla de **F2** (161 mg, 0,32 mmol), ácido metilborónico (30 mg, 0,49 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (52 mg, 0,064 mmol) y carbonato potásico (89 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó y se agitó a 70 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases orgánicas se extrajeron con EtOAc y la solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó TLC preparativa (MeOH al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando **I1** (115 mg, 75 %). EM: M+H = 478.

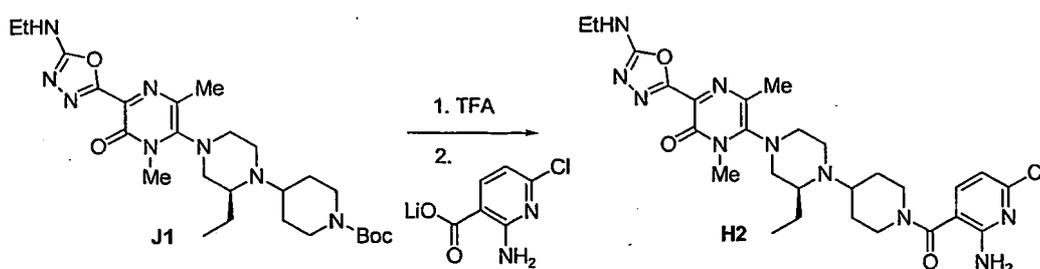
**Ejemplo 11**, Etapa D', Procedimiento B

Un compuesto de la estructura de **I1** (107 mg, 0,22 mmol) en EtOH (4 ml) se trató con hidrazina (70 µl, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH del 2,5 % al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando **D1** (64,2 mg, 60 %).

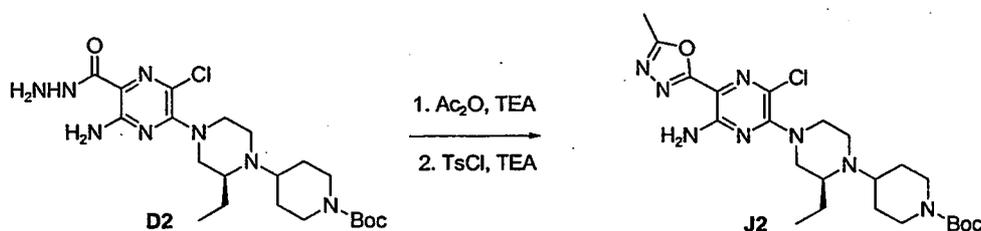
EM: M+H = 478.

**Ejemplo 12, Etapa J, Procedimiento B**

Una solución del compuesto **D1** (65 mg, 0,135 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se trató con isocianato de etilo (13  $\mu\text{l}$ , 0,163 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (94 ml, 0,675 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (31 mg, 0,162 mmol) a 25 C y la mezcla se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la solución orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **J1** (26 mg, 36 %). MS: M+H = 531.

**Ejemplo 13, Etapa H", Procedimiento B**

Una solución del compuesto **J1** (26 mg, 0,049 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material residual se disolvió en DMF (0,6 ml). La solución se trató con trietilamina (20 ml, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,25 horas antes de la adición de 2-amino-6-cloronicotinato de litio (10,5 mg, 0,06 mmol, preparación: véase más adelante), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI, 19 mg, 0,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 20 mg, 0,15 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a 25 °C. La mezcla se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y las fases orgánicas se extrajeron con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **H2** (16,5 mg, 59 %). EM: M+H = 437

**Ejemplo 14, Etapa J', Procedimiento C**

Una solución del compuesto **D2** (2,26 g, 4,68 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se trató con anhídrido acético (0,58 ml, 6,08 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,36 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la solución orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH del 3 % al 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando el intermedio **D3** (1,9 g, 78 %). Una solución del intermedio **D3** (518 mg, 0,99 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml) se trató con cloruro de p-toluenosulfonilo (207 mg, 1,09 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 5,94 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la solución orgánica

se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{NH}_3$  7 N al 2,5 %-MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando el compuesto **J2** (415 mg, 83 %).

EM: M+H = 507

5 **Ejemplo 15**, Etapa G', Procedimiento C

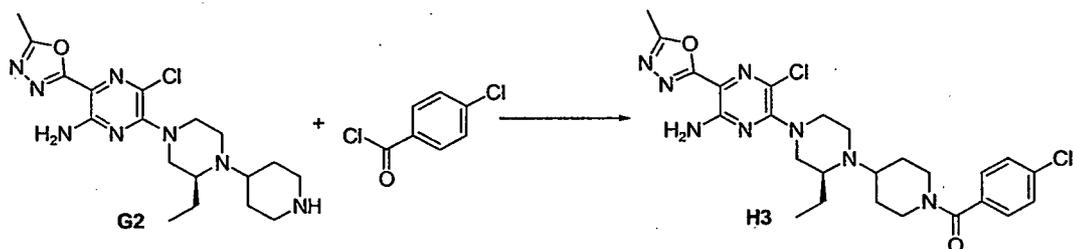


Una solución del compuesto **J2** (462 mg, 0,91 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material residual se disolvió de nuevo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml). La solución se trató con  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH (~1 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH del 3 % al 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **G2** (325 mg, 88 %).

10

EM: M+H = 407

**Ejemplo 16**, Etapa H''', Procedimiento C

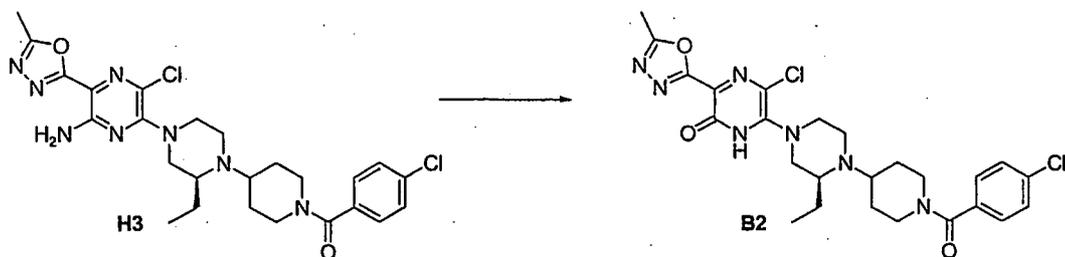


Una solución de compuesto **G2** (429 mg, 1,05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml) y THF (4,5 ml) se trató con trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) y cloruro de 4-clorobenoilo (0,16 ml, 1,26 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la solución orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH del 1,5 % al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando el compuesto **H3** (565 mg, 99 %).

20

EM: M+H = 545

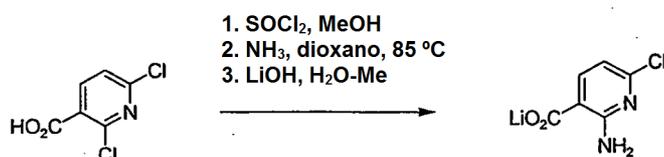
**Ejemplo 17**, Etapa B', Procedimiento C



Una solución fría de **H3** (sal clorhidrato, 23 mg, 0,039 mmol) en THF (0,5 ml) y agua (0,1 ml) se trató con una solución acuosa al 50 % de  $\text{HBF}_4$  (8  $\mu\text{l}$ ) y t-butil nitrito (8  $\mu\text{l}$ ). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ -NaO (5 %). La mezcla se agitó durante 0,5 horas y las fases orgánicas se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando **B2** (4,3 mg, 19 %).

25

30 EM: M+H = 546

**2-Amino-6-cloronicotinato de litio**

Una solución de ácido 2,6-dicloronicotínico (20,2 g, 0,105 mol) en MeOH (500 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió cloruro de tionilo puro (38 ml, 63 g, 0,525 mol) durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El baño de refrigeración se retiró, la temperatura de reacción se dejó calentar a 25 °C, y la reacción se dejó en agitación durante 2 días más a 25 °C. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un residuo de color blanquecino. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (~500 ml) y la solución resultante se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (~300 ml), agua (~300 ml) y solución de salmuera (~300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. La retirada del disolvente a presión reducida produjo 2,6-dicloronicotinato de metilo (21,0 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

Realizado por duplicado en escalas idénticas en dos recipientes de presión, se disolvió 2,6-dicloronicotinato de metilo (4,5 g, 22 mmol) en una solución de NH<sub>3</sub> (250 ml, 0,5 M en 1,4-dioxano; 0,125 mol). Los recipientes de presión se cerraron herméticamente y se calentaron a (85 ± 5) °C durante 9 días. Las dos mezclas de reacción se dejaron enfriar a 25 °C, después se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color blanco. La disolución del sólido en 1:1 de acetona-MeOH (~500 ml), seguido de adsorción sobre gel de sílice (25 g) y después purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (25:10:1 de hexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O), produjo 6,08 g (75 %) de 2-amino-6-cloronicotinato de metilo.

Una solución de LiOH H<sub>2</sub>O (1,38 g, 33 mmol) en agua (33 ml) se añadió en una porción a una suspensión de 2-amino-6-cloronicotinato de metilo (6,08 g, 27 mmol) en MeOH (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas y se volvió gradualmente homogénea. Los disolventes se retiraron a presión reducida, y después de secar el sólido resultante de color blanco al vacío (<1 mmHg) a peso constante, se obtuvieron 5,51 g (95 %) de 2-amino-6-cloronicotinato de litio.

**Ejemplos biológicos**

Los compuestos de la invención pueden evaluarse fácilmente para determinar la actividad de los receptores CXCR3 por procedimientos conocidos, tales como, por ejemplo, Desarrollo de Ensayo de Unión de CXCR3 Humano (N-delta 4).

Clonación y expresión de CXCR3 humano (N-delta 4):

El ADN que codifica el CXCR3 humano se clonó por PCR usando, como molde, ADN genómico humano (Promega, Madison, WI). Los cebadores de la PCR se diseñaron basándose en la secuencia publicada del receptor huérfano humano GPR9 (1) que incorporaba sitios de restricción, una secuencia consenso Kozak, el líder CD8 y una etiqueta Flag. El producto PCR se subclonó en el vector de expresión de mamífero pME18Sneo, un derivado del vector de expresión SR-alfa (denominado pME18Sneo-hCXCR3 (N-delta 4)).

Células pro-B de ratón dependientes de IL-3 Ba/F3 se transfectaron por electroporación en PBS con Dulbecco 0,4 ml que contenía 4 x 10<sup>6</sup> células con 20 µg de ADN de plásmido pME18Sneo-hCXCR3 (N-delta 4). Las células se impulsaron a 400 Voltios, 100 OHMs, 960 µFd. Las células transfectadas se sometieron a selección con 1 mg/ml de G418 (Life Technologies Gaithersburg, MD). Se exploraron clones Ba/F3 resistentes a G418 para la expresión de CXCR3 por unión específica de [<sup>125</sup>I] IP-10 (NEN Life Science Products, Boston, MA).

Preparación de membranas Ba/F3-hCXCR3 (N-delta 4)

Células Ba/F3 que expresaban CXCR3 humano (N-delta 4) se sedimentaron y resuspendieron en el tampón de lisis que contenía HEPES 10 mM, pH 7,5 e inhibidores de proteasa Complete<sup>®</sup> (1 comprimido por 100 ml) (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a una densidad celular de 20 x 10<sup>6</sup> células por ml. Después de 5 minutos de incubación en hielo, las células se transfectaron a una bomba de disgregación celular 4639 (Parr Instrument, Moline, IL) y se aplicaron 1.500 psi de nitrógeno durante 30 minutos en hielo. Se eliminaron, por centrifugación a 1000 x g, grandes residuos celulares. La membrana celular en el sobrenadante se sedimentó a 100.000 x g. La membrana se resuspendió en el tampón de lisis complementado con sacarosa al 10 % y se conservó a -80°C. La concentración de proteína total de la membrana se determinó por el procedimiento BCA de Pierce (Rockford, IL).

Ensayo de centelleo por proximidad (SPA) de CXCR3 humano (N-delta 4):

Para cada punto de ensayo, se preincubaron 2 µg de membrana durante 1 h con 300 µg de aglutinina de germen de trigo (AGT) revestida con perlas SPA (Amersham, Arlington Heights, IL) en el tampón de unión (HEPES 50 mM, CaCl<sub>2</sub>

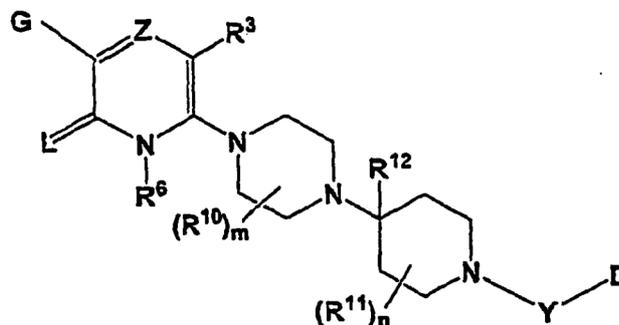
5 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 125 mM, NaN<sub>3</sub> 0,002 %, BSA al 1,0 %) a temperatura ambiente. Las perlas se centrifugaron, se lavaron una vez, se resuspendieron en el tampón de unión y se transfirieron a una Isoplaca de 96 pocillos (Wallac, Gaithersburg, MD). Para iniciar la reacción, se añadieron 25 pM de [<sup>125</sup>I] IP-10 con los compuestos de ensayo en una serie de titulación. Después de 3 h de reacción a temperatura ambiente, se determinó la cantidad de [<sup>125</sup>I] IP-10 unido a las perlas SPA con un contador Microbeta Wallac 1450.

Los valores K<sub>i</sub> para los diversos compuestos de los ejemplos de la presente invención se proporcionan en la Tabla 1 mencionada anteriormente. A partir de estos valores, sería evidente, para los expertos en la materia, que los compuestos de la presente invención tuviesen excelente utilidad como antagonistas de CXCR3.

10 Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos habituales en la materia. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones pretenden incluirse dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula 1:



Fórmula 1

o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5 G se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, alcoxi,  $R^2R^1N$ -,  $R^2R^1X-C(R^{14})(R^1S)$ - y un anillo heteroarilo o heterociclenilo de 5 miembros que contiene al menos un resto  $-C=N-$  como parte de dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo y que se selecciona entre el grupo que consiste en dihidroimidazol, imidazol, dihidrooxazol, oxazol, dihidrooxadiazol, oxadiazol, triazol y tetrazol, en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclenilo puede estar tanto (i) sin sustituir, como (ii) opcionalmente sustituido
- 10 independientemente en uno o más átomos de carbono en el anillo con uno o más sustituyentes  $R^9$ , o en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con uno o más sustituyentes  $R^8$ , en el que dichos sustituyentes  $R^8$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes;
- L es O
- Z es N o  $CR^4$ ;
- 15  $R^1$  y  $R^2$  están ausentes o presentes independientemente, y si están presentes, cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alqueno, carbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilarilo, arilalquilo, arilo, amino, alquilamino, amidinilo, carboxamido, ciano, hidroxilo, urea,  $-N\equiv CH$ ,  $=NCN$ ,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $(CH_2)_qN(R^{31})_2$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNHSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ ,  $-C(=S)N(H)alquilo$ ,  $-N(H)-S(O)_2-alquilo$ ,  $-N(H)C(=O)N(H)alquilo$ ,  $-S(O)_2alquilo$ ,  $-S(O)_2N(H)alquilo$ ,  $-S(O)_2N(alquilo)_2$ ,  $-S(O)_2arilo$ ,  $-C(=S)N(H)cicloalquilo$ ,  $-C(=O)N(H)NH_2$ ,  $-C(=O)alquilo$ ,  $-heteroarilo$ ,  $heterocicli$ lo y  $heterociclenilo$ ; o como alternativa, cuando X es N, el N tomado junto con  $R^1$  y  $R^2$  forma un heterocicli, heteroarilo o  $-N=C(NH_2)_2$ ;  $R^3$  se selecciona entre  $-H$ ,  $-Cl$  y  $-CH_3$
- 20 los restos  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilarilo, aralquilo,  $-CN$ ,  $CF_3$ , haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxialquilo,  $-N=CH-(R^{31})$ ,  $-C(=O)N(R^{31})_2$ ,  $-N(R^{30})_2$ ,  $-OR^{30}$ ,  $-SO_2(R^{31})$ ,  $-N(R^{30})C(=O)N(R^{30})_2$  y  $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$ ;
- 25  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo,
- X se selecciona entre el grupo que consiste en N, O, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicli y heterociclenilo; los restos  $R^8$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquilarilo, arilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicli,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$  y  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ ;
- 30 los restos  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en  $-NH_2$  y  $-N(H)CH_2CH_3$
- los restos  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y  $-CH_2CH_2CH_3$
- 35 los restos  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y  $CH_3$
- los restos  $R^{12}$  son  $-H$
- el anillo D se selecciona entre fenilo y piridinilo, en el que el anillo D está sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1-5 restos  $R^{20}$  seleccionados independientemente;
- 40 los restos  $R^{20}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en  $-H$ , halógeno y amino.
- los restos  $R^{21}$  pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquilarilo, alquino, alcoxi, alquilamino, alquiltiocarboxi, alquilheteroarilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, aminoalquilo, amidinilo, aralquilo, aralqueno, aralcoxi, aralcoxycarbonilo, aralquiltio, arilo, aroilo, ariloxi, carboxamido, ciano, cicloalquilo, cicloalqueno, formilo, guanidinilo, halógeno, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicli, heterociclenilo, hidroxialquilo, hidroxamato, nitro, trifluorometoxi,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qS_2NHR^{31}$ ,  $-alquiniC(R^{31})_2OR^{31}$ ,  $-C(=O)R^{30}$ ,  $-C(=O)N(R^{30})_2$ ,

-C(=NR<sup>30</sup>)NHR<sup>30</sup>, -C(=NOH)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NOR<sup>31</sup>)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OR<sup>30</sup>, -N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>30</sup>)C(=O)R<sup>31</sup>,  
 -NHC(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(=O)OR<sup>31</sup>, -N(R<sup>30</sup>)C(=NCN)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(=O)N(R<sup>30</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>30</sup>),  
 -N(R<sup>30</sup>)C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -N(R<sup>30</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>30</sup>, -OC(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>30</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>,  
 -SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -OSO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>) y -OSi(R<sup>30</sup>)<sub>3</sub>;

5 Y se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub> - y -C(=O)-

los restos R<sup>13</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que  
 consiste en H, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclenilo, heterociclilo, espiralquilo,  
 -CN, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)R<sup>30</sup>, -C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>OH, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>31</sup>, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CHR<sup>30</sup>)<sub>q</sub>NHR<sup>31</sup>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHR<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHR<sup>31</sup>, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>30</sup>)C(=O)N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub>,  
 -N(R<sup>30</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>), -OH, OR<sup>30</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>30</sup>)<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>(R<sup>31</sup>);

10 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en  
 H, alquilo, alquilarilo, heteroarilo, hidroxilo, -CN, alcoxi, alquilamino, -N(H)S(O)<sub>2</sub>alquilo y -N(H)C(=O)N(H)alquilo; o  
 como alternativa R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> tomados juntos son =O, =S, =NH, =N(alquilo), =N(Oalquilo), =N(OH) o cicloalquilo;

15 los restos R<sup>30</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que  
 consiste en H, alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilarilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(alquil)<sub>2</sub>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N-Haralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)N(alquil)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHaralquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>aralquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NSO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>aralquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHarilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHcicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

20 los restos R<sup>31</sup> pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que  
 consiste en alquilo, alquilarilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oalquilarilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Oaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ocicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>N(alquil)<sub>2</sub>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)N(alquil)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHaralquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=O)NHcicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>-alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-SO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>aralquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>alquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>aralquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NSO<sub>2</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHalquilarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHarilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHaralquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NHcicloalquilo, heterociclenilo, heterociclilo y heteroarilo;

m es de 0 a 2;

n es de 0 a 4; y

cada q puede ser igual o diferente, seleccionándose cada vez independientemente de 1 a 5;

35 en donde se aplican las siguientes definiciones:

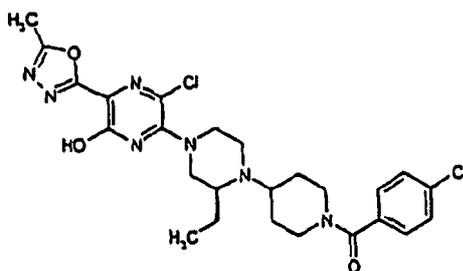
"heteroarilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de  
 aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son  
 un elemento distinto de carbono; el "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido;

40 "heterociclenilo" significa un sistema de anillo monocíclico parcialmente insaturado o multicíclico parcialmente  
 insaturado que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que uno o más  
 de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono; el "heterociclenilo" puede estar opcionalmente  
 sustituido;

45 "heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillos monocíclico no aromático saturado o multicíclico  
 que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los  
 átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente  
 sustituido;

con la condición de que no haya dos dobles enlaces adyacentes en ningún anillo, y de que cuando un nitrógeno  
 esté sustituido con dos grupos alquilo, dichos dos grupos alquilo puedan unirse opcionalmente entre sí para formar  
 un anillo.

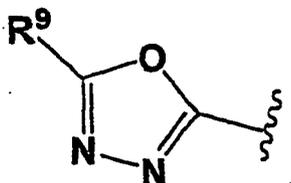
50 y con la condición de que el compuesto no sea



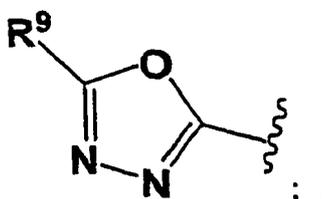
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que G es R<sup>2</sup>R<sup>1</sup>X-C(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)-.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que X es N, y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> tomados juntos son =O.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos H.
5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que G se selecciona entre el grupo que consiste en H, hidroxilo; alquilo- o  $R^2R^1N$ .
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es

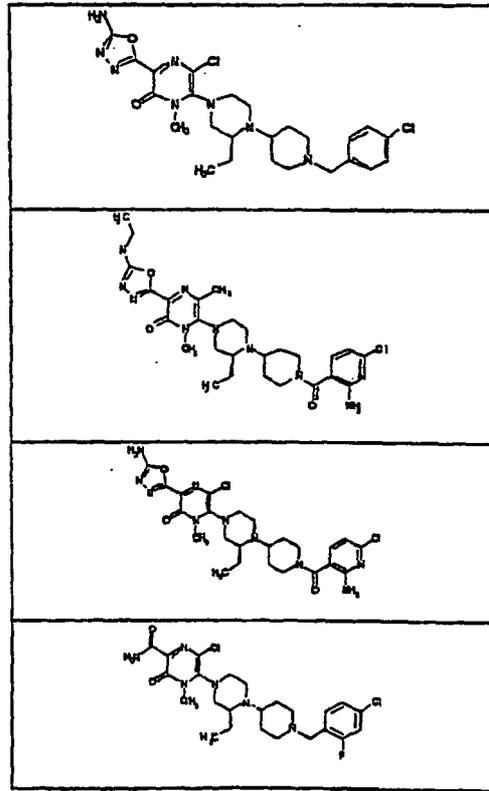


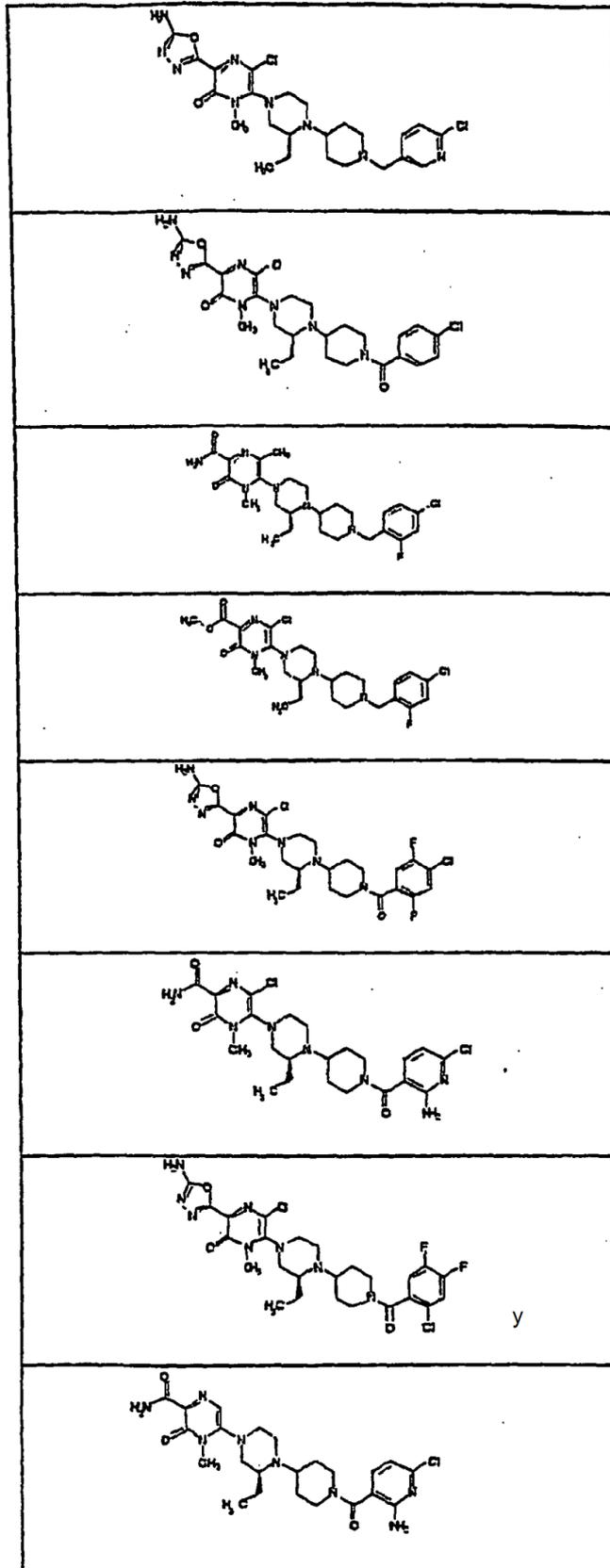
- 5
7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, arilalquilo, cicloalquilo,  $-(CH_2)_qOH$ ,  $-(CH_2)_qOR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qC(=O)NHR^{31}$ ,  $-(CH_2)_qSO_2R^{31}$ ,  $-(CH_2)_qNSO_2R^{31}$  y  $-(CH_2)_qSO_2NHR^{31}$ .
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^{10}$  es  $-CH_2CH_3$  y m es 1.
- 10 9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que  $R^{11}$  es H.
10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, m es 1.
11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que n es 0-2.
12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que n es 0.
13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que q es 1 ó 2.
- 15 14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $R^2R^1N-C(=O)-$  y



- 20  $R^{10}$  es  $-CH_2CH_3$ ;  
 $R^{11}$  es H;  
 m es 1; y  
 n es 0.

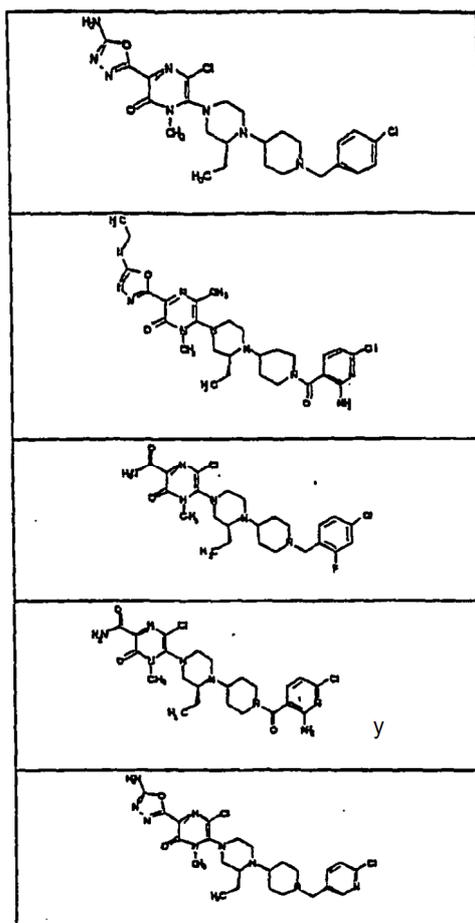
15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:





o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en



o una sal, un solvato o un éster de los mismos farmacéuticamente aceptables.

17. Un compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, en forma purificada.
18. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, en combinación al menos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que además comprende al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicionales para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de quimiocina CXCR3.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de quimiocina CXCR3 en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.
21. Un compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un agente, fármaco, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor adicionales para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de quimiocina CXCR3, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
22. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el compuesto se une al receptor CXCR3.
23. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el procedimiento comprende administrar: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de este tipo, o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antiinflamatorios modificadores de enfermedades; fármacos antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de COX-1; inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de TNF-alfa-convertasa, inhibidores de

citocina, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de p38, modificadores de la respuesta biológica; agentes y compuestos terapéuticos antiinflamatorios.

24. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.
- 5 25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para inhibir o bloquear la quimiotaxis mediada por células T en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 10 26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 15 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención del rechazo de injerto en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 20 28. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ciclosporina, A, FK-506, FTY720, beta-interferón, rapamicina, micofenolato, prednisolona, azatiopreno, ciclofosfamida y una globulina antilinfocítica.
- 25 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: beta-interferón, acetato de glatiramer, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrona, inhibidores de VLA-4 e inhibidores selectivos de CB2.
- 30 30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina,  $\beta$ -metasona,  $\beta$ -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etonercept e infliximab.
- 35 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de artritis reumatoide en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de COX-2, inhibidores COX-1, inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, inhibidores de caspasa (ICE) y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoide.
- 40 32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de soriasis en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de: (a) al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inmunosupresores, esteroides y compuestos anti-TNF- $\alpha$ .
- 45 33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de injerto, soriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado, lepra tuberculoide y cáncer en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo tal procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 50 34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de injerto, soriasis, erupciones fijadas por fármacos, respuestas de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado y lepra tuberculoide, diabetes de tipo I, meningitis vírica y cáncer en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo tal procedimiento administrar al paciente una
- 55

- cantidad eficaz de (a) al menos un compuesto de este tipo o una sal, un solvato o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, de manera simultánea o secuencial con (b) al menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores selectivos de COX-2; inhibidores de COX-1; inmunosupresores; esteroides; inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- $\alpha$ , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, modificadores de la respuesta biológica; agentes y compuestos terapéuticos antiinflamatorios.
- 5
35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en terapia.