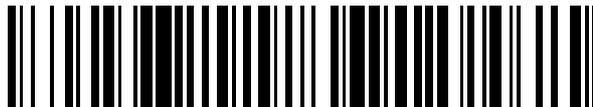


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 661**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/26** (2006.01)  
**A61K 31/451** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2009 E 09717454 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2265584**

54 Título: **Hidroxicanil amidas como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina**

30 Prioridad:

**07.03.2008 US 34637**

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

**07.10.2013**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)**  
**Route 206 and Province Line Road**  
**Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**CARTER, PERCY H. y**  
**CORNELIUS, LYNDON A.M.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 424 661 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

Hidroxicanil amidas como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere, en líneas generales, a moduladores de la actividad del receptor de quimioquina, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, y a tales compuestos para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias, alérgicas y enfermedades autoinmunes y, en particular, artritis reumatoide y rechace a trasplante.

**Antecedentes de la invención**

10 Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas, de peso molecular de 6-15 kDa, que se liberan por una gran diversidad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en: Luster, *New Eng. J. Med.*, 338:436-445 (1998) y Rollins, *Blood*, 90:909-928 (1997)). Existen dos clases principales de quimioquinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas de la secuencia de aminoácidos están separadas por un único aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC).  
 15 Las quimioquinas CXC, tales como la interleuquina-8 (IL-8), la proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y la proteína de actividad estimulante del crecimiento de melanoma (MGSA), son quimiotácticas fundamentalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimioquinas CC, tales como RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2), son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas, y basófilos. También existen las quimioquinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimioquinas C), y fractalquina (una quimioquina CX<sub>3</sub>C) que no pertenecen a ninguna de las subfamilias principales de quimioquinas.

20 Las quimioquinas se unen a receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia de las proteínas de membrana de siete dominios acopladas a proteína G (revisado en: Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15:159-165 (1994)) que se denominan "receptores de quimioquina". Al unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimioquina transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación, y estimulación de la migración celular. Existen al menos diez receptores de quimioquina humanos que se unen o responden a quimioquinas CC con los siguientes patrones característicos (revisado en Zlotnik y *col.*, *Immunity*, 12:121 (2000)):  
 25 CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 $\alpha$ , MCP-3, MCP-4, RANTES] (Neote y *col.*, *Cell*, 72:415-425 (1993), y Luster, *New Eng. J. Med.*, 338:436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo y *col.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:2752-2756 (1994), y Luster, *New Eng. J. Med.*, 338:436-445 (1998)); CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere y *col.*, *J. Biol. Chem.*, 270: 16491-16494 (1995), y Luster, *New Eng. J. Med.*, 338:436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC] (Power y *col.*, *J. Biol. Chem.*, 270:19495-19500 (1995), y Luster, *New Eng. J. Med.*, 338:436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\beta$ ] (Samson y *col.*, *Biochemistry*, 35:3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba y *col.*, *J. Biol. Chem.*, 272:14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie y *col.*, *J. Leukoc. Biol.*, 62:634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [1-309] (Napolitano y *col.*, *J. Immunol.*, 157:2759-2763 (1996)); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini y *col.*, *DNA y Cell Biol.*, 16:1249-1256 (1997)); y CCR-1 [MCP-1, MCP-2, y MCP-4] (Schweickart y *col.*, *J. Biol. Chem.*, 275:9550 (2000)).

30 Además de los receptores de quimioquina de mamíferos, se ha comprobado que los citomegalovirus, herpesvirus y poxvirus de mamíferos expresan, en las células infectadas, proteínas con las propiedades de unión de los receptores de quimioquina (revisado en: Wells y *col.*, *Curr. Opin. Biotech.*, 8:741-748 (1997)). Las quimioquinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden producir una rápida movilización de calcio a través de estos receptores codificados viralmente. La expresión del receptor puede ser permisiva a la infección permitiendo la subversión de la vigilancia normal del sistema inmune y de la respuesta a la infección. Además, los receptores de quimioquina humanos, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como co-receptores para la infección de las células de mamíferos por microbios tales como, por ejemplo, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

35 Las quimioquinas y sus receptores afines se han visto implicadas como importantes mediadores en trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas, e inmunoregulatorias, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (revisado en: Carter, P.H., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6:510 (2002); Trivedi y *col.*, *Ann. Reports Med. Chem.*, 35:191 (2000); Saunders y *col.*, *Drug Disc. Today*, 4:80 (1999); Premack y *col.*, *Nature Medicine*, 2:1174 (1996)). Por ejemplo, la quimioquina proteína 1 inflamatoria de macrófagos (MIP-1 $\alpha$ ) y su receptor, el receptor 1 de quimioquina CC (CCR-1), desempeñan un papel fundamental en la atracción de leucocitos a los sitios de inflamación y en la activación posterior de estas células.  
 40 Cuando la quimioquina MIP-1 $\alpha$  se une al CCR-1, induce un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, un aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular, y la estimulación de la migración de leucocitos.

Además, se ha proporcionado experimentalmente la demostración de las propiedades quimiotácticas de MIP-1 $\alpha$  en seres humanos. Los sujetos humanos, cuando se inyectan por vía intradérmica con MIP-1 $\alpha$ , experimentan una rápida y considerable afluencia de leucocitos al sitio de la inyección (Brummet, M.E., J. Immun., 164:3392-3401 (2000)).

5 La demostración de la importancia de la interacción MIP-1 $\alpha$ /CCR-1 se ha proporcionado mediante experimentos con ratones modificados genéticamente. Los ratones MIP-1 $\alpha$  -/- tenían un número normal de leucocitos, pero eran incapaces de reclutar monocitos en los sitios de inflamación viral después de la estimulación inmune (Cook, D. y col., Science., 269:1583-1585 (1995)). Recientemente, se ha comprobado que los ratones MIP-1 $\alpha$  -/- son resistentes a la artritis inducida por anticuerpos frente a colágeno (Chintalacharuvu, S.R., Immun. Lett., 202-204 (2005)). De forma  
10 análoga, los ratones CCR-1 -/- fueron incapaces de reclutar neutrófilos cuando se estimularon con MIP-1 $\alpha$  *in vivo*; además, los neutrófilos de sangre periférica de ratones *knockout* para CCR-1 no migraron en respuesta a la MIP-1 $\alpha$  (Gao, B. y col., J. Exp. Med., 185:1959-1968 (1997)), demostrando de este modo la especificidad de la interacción MIP-1 $\alpha$ /CCR-1. La viabilidad y el estado de salud generalmente normal de los animales MIP-1 $\alpha$  -/- y CCR-1 -/- es significativo, en los que la interrupción de la interacción MIP-1 $\alpha$ /CCR-1 no induce crisis fisiológicas. Tomados en  
15 conjunto, estos datos llevan a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de la MIP-1 $\alpha$  serían útiles en el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes. Esta hipótesis se ha validado recientemente en diversos modelos de enfermedad animal diferente, como se describe a continuación.

Se conoce que la MIP-1 $\alpha$  se eleva en el fluido sinovial y la sangre de pacientes con artritis reumatoide (Koch, A. y col., J. Clin. Invest., 93:921-928 (1994)). Además, varios estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MIP-1 $\alpha$ /CCR1 en el tratamiento de la artritis reumatoide (Pease, J.E. y col., Expert Opin. Invest. Drugs, 14:785-796 (2005)).

Se ha comprobado que un anticuerpo frente a MIP-1 $\alpha$  mejora la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de esclerosis múltiple, en ratones (Karpus, W.J. y col., J. Immun., 5003-5010 (1995)). De forma análoga, se podrían controlar los síntomas de enfermedades inflamatorias a través de la administración directa de anticuerpos frente a MIP-1 $\alpha$  en ratones con artritis inducida por colágeno (Lukacs, N.W. y col., J. Clin. Invest., 95:2868-2876 (1995)).

También se debería observar que CCR-1 es también el receptor para las quimioquinas RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4, y MPIF-1 (Carter, P.H., Curr. Opin. Chem. Biol., 6:510-525 (2002)). Dado que se supone que los nuevos compuestos de fórmula (I) que se describen en el presente documento antagonizan la MIP-1 $\alpha$  al unirse con el receptor CCR-1, puede ser que estos compuestos de fórmula (I) también sean antagonistas eficaces de las acciones de los ligandos mencionados anteriormente que están mediados por CCR-1. Por lo tanto, cuando se hace referencia en el presente documento a "antagonismo de MIP-1 $\alpha$ ", se supone que esto es equivalente a "antagonismo de estimulación de quimioquina de CCR-1".

Por ejemplo, se ha proporcionado experimentalmente la demostración de las propiedades quimiotácticas de RANTES en seres humanos. Los sujetos humanos, cuando se inyectaron por vía intradérmica con RANTES, experimentaron una afluencia de eosinófilos al sitio de la inyección (Beck, L.A. y col., J. Immun., 159:2962-2972 (1997)). De forma análoga, un anticuerpo frente a RANTES ha demostrado la capacidad de mejorar los síntomas de enfermedad en un modelo de artritis inducida por adyuvante (AIA) de rata (Barnes, D.A. y col., J. Clin. Invest., 101:2910-2919 (1998)). Se obtuvieron resultados similares cuando se usa un antagonista derivado de un péptido de la interacción RANTES/CCR-1 en los modelos de enfermedad tanto AIA de rata (Shahrara, S. y col., Arthritis & Rheum., 52:1907-1919 (2005)) como CIA de ratón (Plater-Zyberk, C. y col., Imm. Lett., 57:117-120 (1997)) de inflamación de articulación.

Recientemente, diversos grupos han descrito el desarrollo de antagonistas de MIP-1 $\alpha$  de molécula pequeña (revisado in: Carson, K.G. y col., Ann. Reports Med. Chem., 39:149-158 (2004)).  
45 El documento WO 2007/087585 desvela derivados de piperazinilo como moduladores de MIP-1 $\alpha$  para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. El documento WO 2007/092681 desvela derivados de piperidinilo como moduladores de MIP-1 $\alpha$  o de receptores CCR-1. El documento WO 2008/042925 desvela compuestos cíclicos que modulan los receptores de MIP-1 $\alpha$ , para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

### **Sumario de la invención**

50 Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos antagonistas o agonistas/antagonistas parciales de la actividad de MIP-1 $\alpha$  o del receptor CCR-1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 La presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide y rechazo a

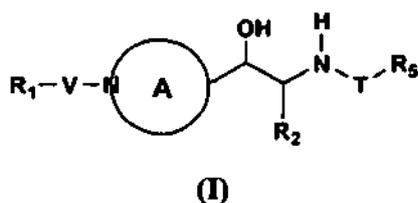
trasplante.

La presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

La presente invención proporciona nuevos derivados de hidroxialcanil amida para su uso en terapia.

- 5 La presente invención proporciona el uso de nuevos derivados de hidroxialcanil amida para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

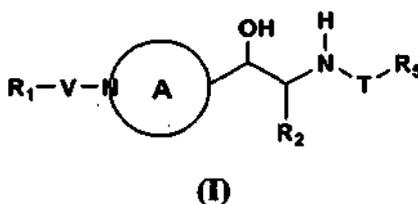
Estas y otras características de la invención, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento de los inventores de que los compuestos de fórmula (I):



- 10 o los estereoisómeros o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el anillo A, T, V, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub>, se definen posteriormente, son moduladores eficaces de la actividad de MIP-1 $\alpha$  y de quimioquina.

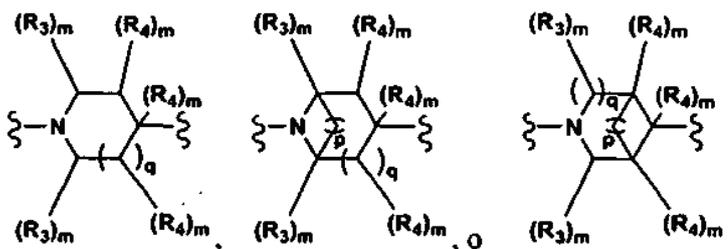
**Descripción detallada de la presente invención**

En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):

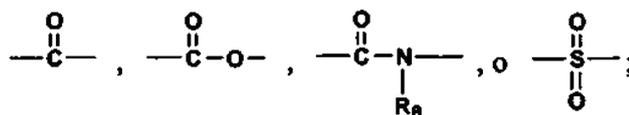


- 15 o estereoisómeros o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

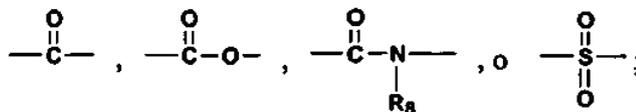
El Anillo A es



T es



- 20 V es un enlace, -(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>p</sub>-,



R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>1a</sub>;

R<sub>1a</sub> es halo, -CN, alquilo, haloalquilo, -O-alquilo u -O-haloalquilo;

R<sub>2</sub> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con -OH;

- 25 R<sub>3</sub>, en cada aparición, es alquilo; o dos R<sub>3</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un

anillo de 3 a 6 miembros;

R<sub>4</sub>, en cada aparición, es F, alquilo, -OR<sub>9</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; o dos alquilos R<sub>4</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;

5 R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>;

10 R<sub>5a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>), R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden estar

15 opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5b</sub>;

20 R<sub>5b</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R<sub>8</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;

25 R<sub>9</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)R<sub>15</sub>, -C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)OR<sub>15</sub> o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>9a</sub>, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

30 R<sub>9a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CF<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

35 R<sub>10</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10a</sub>, y el heterociclilo y heterocicilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

40 R<sub>10a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>14</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

50 R<sub>15</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o fenilo;

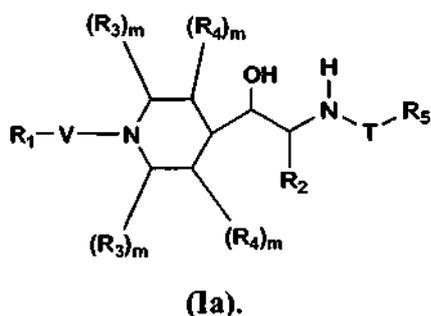
m, en cada aparición, es 0-2;

p es 1 o 2;

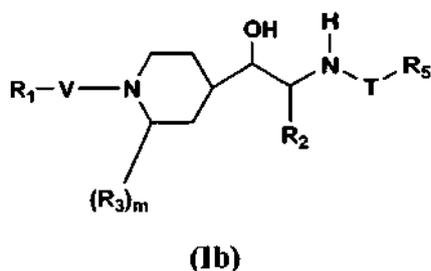
q es 0-2; y

r, en cada aparición, es 0-5.

55 En otra realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



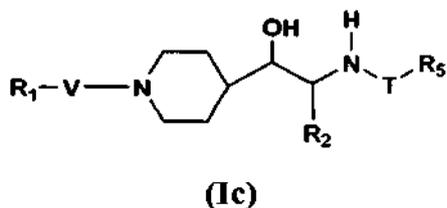
En otra realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula (1b):



5

en la que R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>1a</sub>; V es un enlace; R<sub>2</sub> es alquilo, opcionalmente sustituido con OH; T es -C(O)- y -C(O)NH-; y R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>.

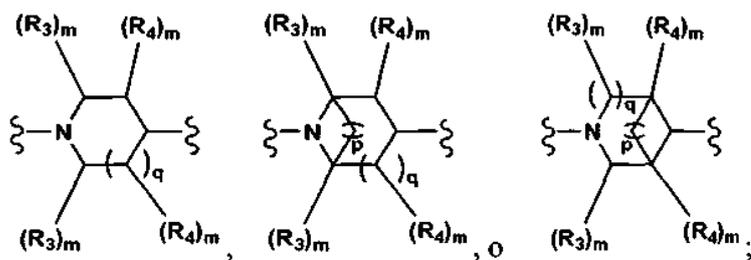
10 En otra realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula (1c):



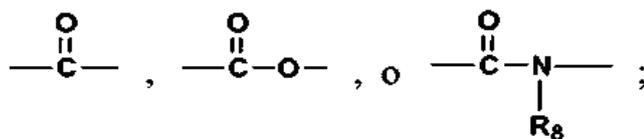
en la que R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>1a</sub>.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

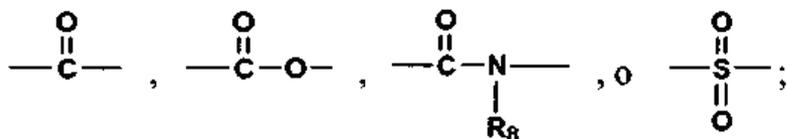
15 El Anillo A es



T es



V es un enlace,  $-(\text{CR}_8\text{R}_8)_p-$ ,



R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>1a</sub>;

5 R<sub>1a</sub> es halo, -CN, alquilo, haloalquilo, -O-alquilo u -O-haloalquilo;

R<sub>2</sub> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alqueniilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con -OH;

R<sub>3</sub>, en cada aparición, es alquilo; o dos R<sub>3</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;

10 R<sub>4</sub>, en cada aparición, es F, alquilo, -OR<sub>9</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; o dos alquilos R<sub>4</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>;

15 R<sub>5a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -

C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -

C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -

S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -

20 NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -

NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5b</sub>;

25 R<sub>5b</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -

C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -

C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -

S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -

30 NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -

NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R<sub>8</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;

35 R<sub>9</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)R<sub>15</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)OR<sub>15</sub> o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>9a</sub>, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

40 R<sub>9a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -

C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -

C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -

S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -

45 NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -

NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

50 R<sub>10</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10a</sub>, y el heterociclilo y heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

55 R<sub>10a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -

C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -

C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -

S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -

NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -

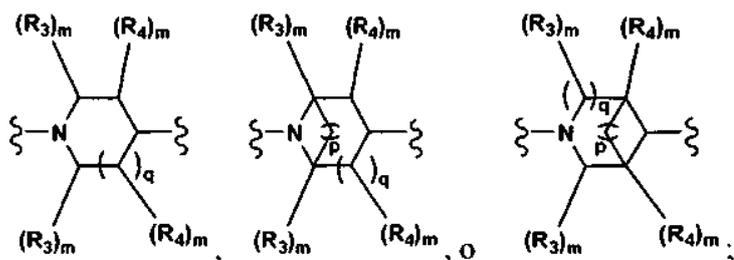
NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>14</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

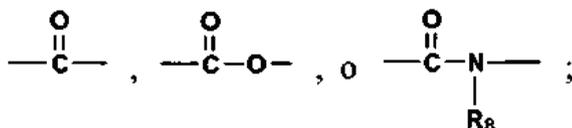
R<sub>15</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o fenilo;  
 m, en cada aparición, es 0-2;  
 p es 1 o 2;  
 q es 0-2; y  
 r, en cada aparición, es 0-4.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

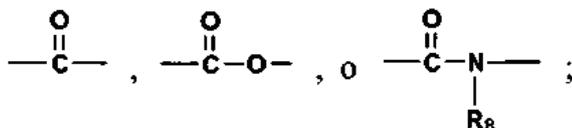
El Anillo A es



10 T es



V es un enlace, -(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>p</sub>-,



15 R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>1a</sub>;  
 R<sub>1a</sub> es halo, -CN, alquilo, haloalquilo, -O-alquilo u -O-haloalquilo;  
 R<sub>2</sub> es alquilo, cicloalquilo o alqueno, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con -OH;  
 R<sub>3</sub>, en cada aparición, es alquilo; o dos R<sub>3</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;  
 20 R<sub>4</sub>, en cada aparición, es F, alquilo, -OR<sub>9</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; o dos alquilos R<sub>4</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;  
 R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>;  
 R<sub>5a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5b</sub>;  
 30 R<sub>5b</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;  
 35 R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;  
 40 R<sub>8</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;  
 R<sub>9</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)R<sub>15</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)OR<sub>15</sub> o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>9a</sub>, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>9a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>10</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10a</sub>, y el heterocicliilo y heterocicliilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>10a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>14</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

R<sub>15</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, en cada aparición, es 0-2;

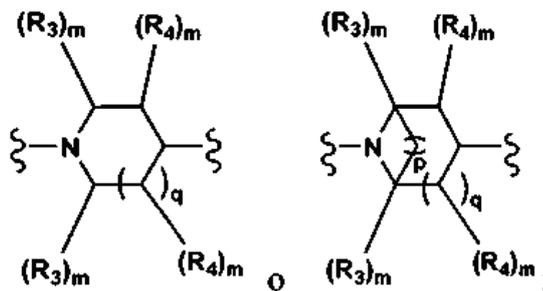
p es 1 o 2;

q es 0-2; y

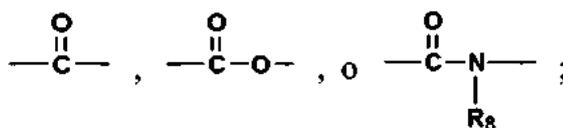
r, en cada aparición, es 0-2.

En una realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

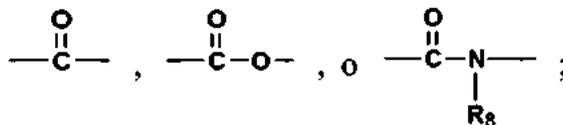
El Anillo A es



T es



V es un enlace, -(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>p</sub>-



R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>1a</sub>;

R<sub>1a</sub> es halo, -CN, alquilo, haloalquilo, -O-alquilo u -O-haloalquilo;

R<sub>2</sub> es alquilo o cicloalquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con -OH;

R<sub>3</sub>, en cada aparición, es alquilo; o dos R<sub>3</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R<sub>4</sub>, en cada aparición, es F, alquilo, -OR<sub>9</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; o dos alquilos R<sub>4</sub> cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicliilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>;

R<sub>5a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -

OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5b</sub>;

R<sub>5b</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R<sub>8</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sub>9</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, -C(=O)R<sub>15</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)OR<sub>15</sub> o heterocicliilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>9a</sub>, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>9a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>10</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10a</sub>, y el heterocicliilo y heterocicliilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>10a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterocicliilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

R<sub>14</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

R<sub>15</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, en cada aparición, es 0-2;

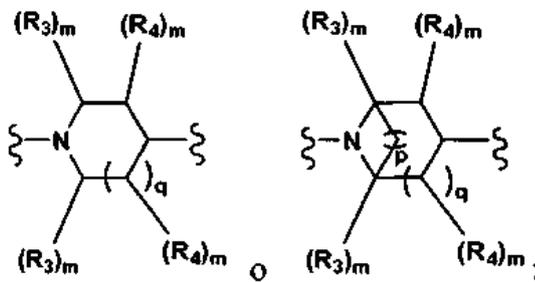
p es 1 o 2;

q es 0-2; y

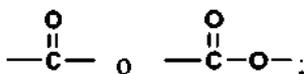
r, en cada aparición, es 0-2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

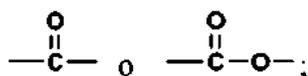
El Anillo A es



T es



V es un enlace, -(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>p</sub>-



R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>1a</sub>;

R<sub>1a</sub> es halo, -CN, alquilo, haloalquilo, -O-alquilo u -O-haloalquilo;

R<sub>2</sub> es alquilo o cicloalquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con -OH;

5 R<sub>3</sub>, en cada aparición, es alquilo;

R<sub>4</sub>, en cada aparición, es F, alquilo, -OR<sub>9</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>;

10 R<sub>5a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5b</sub>;

15 R<sub>5b</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

20 R<sub>6</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

25 R<sub>8</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sub>9</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, -C(=O)R<sub>15</sub>, -C(=O)OR<sub>15</sub> o heterocicliilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>9a</sub>, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

30 R<sub>9a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

35 R<sub>10</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterocicliilo o heterocicliilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10a</sub>, y el heterocicliilo y heterocicliilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

40 R<sub>10a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliil heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;

45 R<sub>14</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

R<sub>15</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, en cada aparición, es 0-2;

p es 1 o 2;

50 q es 0-2; y

r, en cada aparición, es 0-2.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son los compuestos que se muestran en los ejemplos.

55 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias, alérgicas y enfermedades autoinmunes.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación de la actividad de MIP-1 $\alpha$ , MCP-3, MCP-4, y RANTES, preferentemente la modulación de la actividad de MIP-1 $\alpha$ , que está mediada por el receptor CCR-1.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de trastornos, en el que dicho trastorno es seleccionado entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órgano, artritis psoriática, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de psoriasis.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de fibrosis múltiple.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de artritis psoriática.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de carcinoma hepatocelular.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de osteoporosis.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de fibrosis renal.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos parcialmente por CCR-1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación de la actividad de CCR1.

45 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, seleccionándose dicho trastorno entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órgano, artritis psoriática, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular,

osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en la modulación de la actividad de quimioquina o de receptor de quimioquina.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en la modulación de la actividad del receptor CCR-1.

En otra realización más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en la modulación de la actividad de MIP-1 $\alpha$ , MCP-3, MCP-4, y RANTES, preferentemente la modulación de la actividad de MIP-1 $\alpha$ , que está mediada por el receptor CCR-1.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en el tratamiento de un trastorno, en la que dicho trastorno es seleccionado entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órgano, artritis psoriática, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

20

25

En otra realización más, la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferentemente, enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos parcialmente por CCR-1.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en la modulación de la actividad de CCR-1.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, seleccionándose dicho trastorno entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órgano, artritis psoriática, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, de piel y desgranulación de mastocitos de la conjuntiva ocular, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

35

40

45 En otra realización más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

La invención se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención también incluye todas las combinaciones de los aspectos alternativos de la invención que se indican en el presente documento. Se entiende que una cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización se puede combinar con uno cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

50

## Definiciones

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica la forma de preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden estar presentes numerosos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares en los compuestos que se describen en el presente documento, y se contemplan la totalidad de tales isómeros estables en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o en formas isoméricas separadas. Se pretenden incluir todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente una forma isomérica o estereoquímica específica.

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede exhibir una actividad superior en comparación con el otro. Por lo tanto, se considera que todas las estereoquímicas son parte de la presente invención. Cuando sea necesario, se puede conseguir la separación del material racémico mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Young, S.D. y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2602-2605 (1995).

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos del átomo o anillo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo del anillo o del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos del átomo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sub>4</sub>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula en un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con (R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R<sub>4</sub> y en cada aparición R<sub>4</sub> es seleccionado independientemente entre la definición de R<sub>4</sub>. Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

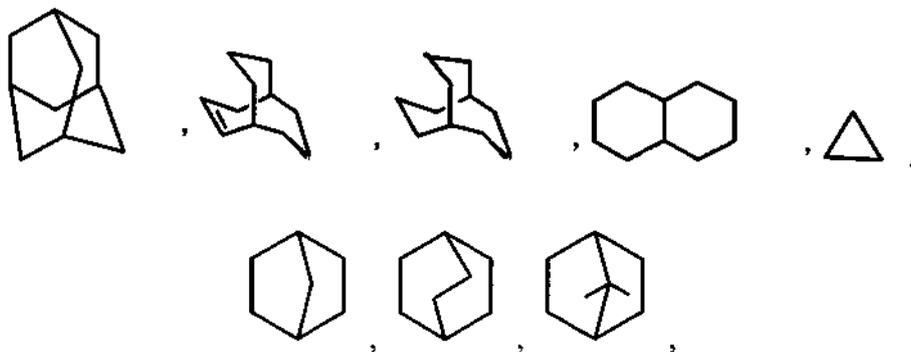
Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se lista un sustituyente sin indicar el átomo a través de que se une el sustituyente al resto del compuesto de una fórmula determinada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado tanto ramificado como de cadena lineal que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, las diversas cadenas ramificadas isómeras de los mismos, y similares así como tales grupos pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl, o I, o CF<sub>3</sub>, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(aril) o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo, y/o alquiltio.

A menos que se indique en contra, el término "alquenilo" como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatienilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo que se exponen en el presente documento.

A menos que se indique en contra, el término "alquinilo" como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo que se exponen en el presente documento.

- 5 A menos que se indique en contra, el término "cicloalquilo" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferentemente de 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden estar condensados a 1 o 2 anillos aromáticos como se describen para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



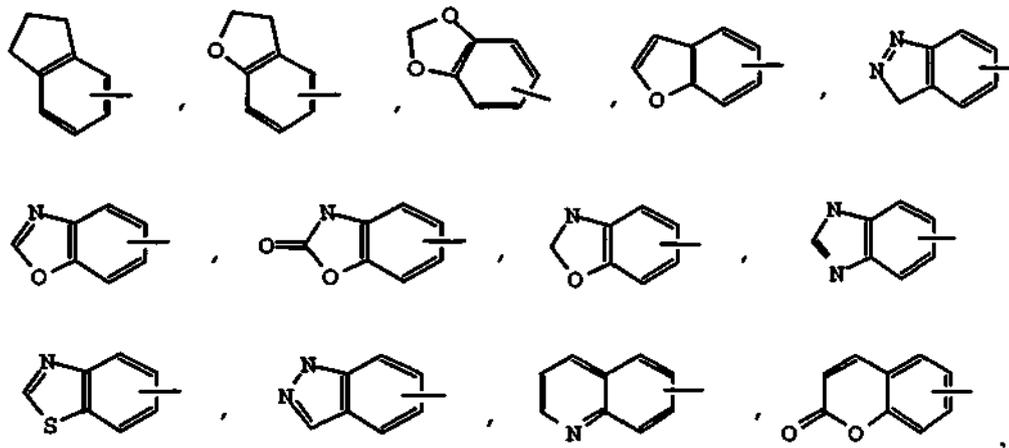
- 10 y cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

Quando los grupos alquilo como se han definido anteriormente tienen enlaces sencillos para la unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquilenos" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

- 15 Cuando los grupos alquilenos como se han definido anteriormente y los grupos alquilenos como se han definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos por la unión en dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alquilenos" y "grupos alquilenos", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alqueno" y "alqueno".

- 20 "Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo; y "haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado tanto ramificado como de cadena lineal, por ejemplo  $CF_3$ , que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo  $-C_vF_w$  en la que  $v = 1$  a 3 y  $w = 1$  a  $(2v+1)$ ).

- 25 A menos que se indique en contra, el término "arilo" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o con un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o cicloheteroalquilo, por ejemplo,



- 30 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de los átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo,

trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo, o cualquiera de los demás compuestos de arilo que se mencionan en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilamino, o arilsulfonaminocarbonilo, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo que se exponen en el presente documento.

A menos que se indique en contra, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo, o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique en contra, el término "amino" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere un amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos además con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R<sup>1</sup> o sustituyentes para R<sup>1</sup> que se han expuesto anteriormente. Además, los sustituyentes del amino se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, o 4-diarilalquil-1-piperazinilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo, o hidroxilo.

A menos que se indique en contra, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio," o "aralquiltio" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo, o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

A menos que se indique en contra, el término "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino," o "arilalquilamino" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo, o arilalquilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "sistema heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5, 6, o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, o 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido al grupo principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono, que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos que se describen en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica de forma específica, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternarizado. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Como se usa en el presente documento, el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar un anillo aromático heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y es de naturaleza aromática.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilpirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo,

pirazinilo, y pirimidinilo. También se incluyen compuestos de anillos condensados y espiránicos que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Son ejemplos de heteroarilos 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, 5 benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzoimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilpirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, 15 tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, son ejemplos de heteroarilos indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, 20 benzoimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo.

El término "heterociclilalquilo" o "heterocicililo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterocicililo como se han definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o de un heteroátomo a una cadena alquilo. 25

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o de un heteroátomo a una cadena alquilo, alquilenilo, o alquenilenilo como se ha definido anteriormente.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

30 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO<sub>2</sub>.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo OH.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, 35 respuesta alérgica, u otro problema o complicación, correspondiendo a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto de partida se modifica preparando las sales de ácidos o de bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario de los compuestos de partida que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, 45 láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de los compuestos de partida que contienen un resto ácido o básico mediante procedimientos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas ácida o básica libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica la de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, son preferentes medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, publ., p. 1418 (1985). 50

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente invención. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero distintos números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos de la invención marcados con isótopos pueden prepararse 55

generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplearía de otro modo.

5 Además, los compuestos de fórmula I, después de su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso mayor o igual de un 99 % de compuesto de fórmula I (compuesto I "básicamente puro"), que a continuación se usa o se formula como se describe en el presente documento. Tales compuestos de fórmula I "básicamente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

10 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien en una mezcla o bien en forma pura o básicamente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R y/o exhibir polimorfismo. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas, o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros, o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar  
15 mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir tales compuestos estables.

20 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para inhibir MIP-1 $\alpha$  o eficaces para tratar o prevenir trastornos inflamatorios.

25 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que la patología aparezca en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la patología pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, causar la regresión de la patología.

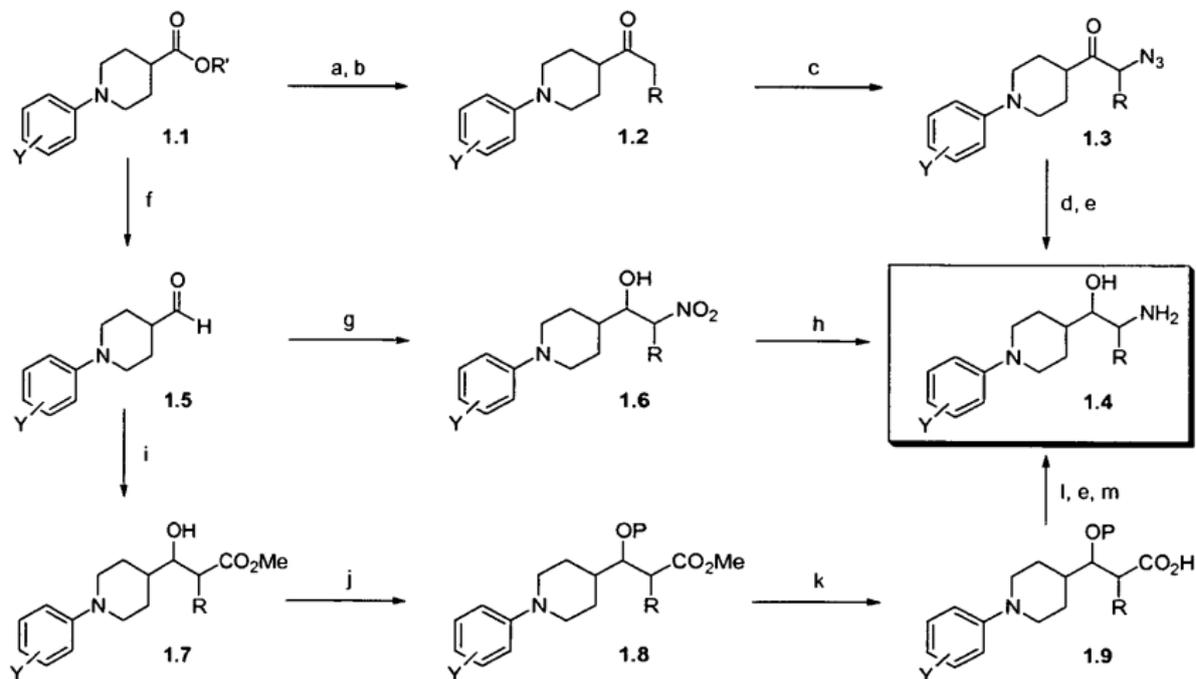
### Síntesis

30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversas formas bien conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos que se describen posteriormente, o con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como será evidente para los expertos en la materia. Los procedimientos preferentes incluyen, pero no se limitan a, los que se describen posteriormente.

35 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y las técnicas que se describen en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para la transformación que se va a realizar. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se describe a continuación, se ha de entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo selección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se seleccionan para ser las condiciones estándar de esa reacción, que  
40 debería reconocer fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y en ese caso se deben usar procedimientos alternativos. Esto requerirá, en ocasiones, un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema  
45 de procedimiento particular sobre otro para obtener el compuesto de la invención deseado.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos bien conocidos por un experto en la materia. Como se ilustra en el Esquema 1, la esencia de la preparación involucra la síntesis de compuestos análogos al compuesto 1.4. Tal producto intermedio se puede derivatizar mediante diversos procedimientos muy bien conocidos para formar amidas, sulfonamidas, y ureas, todos los cuales son ejemplos de la  
50 presente invención.

## Esquema 1



**Ejemplos de reactivos:** (a) Me(MeO)NH<sub>2</sub>Cl, AlMe<sub>3</sub>; (b) RCH<sub>2</sub>MgBr; (c) TMSOTf, Et<sub>3</sub>N, a continuación NBS, y por último NaN<sub>3</sub>; (d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (e) H<sub>2</sub>, Pd/C; (f) DIBAL-H; (g) RCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, NaOH; (h) NiCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>; (i) RCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, LDA; (j) TBSCl, Im (P = tBuMe<sub>2</sub>Si); (k) LiOH, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O; (l) (PhO<sub>2</sub>)P(O)N<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, y a continuación BnOH; (m) TBAF (P = tBuMe<sub>2</sub>Si)

5

10

15

Partiendo de **1.1**, que se puede sintetizar fácilmente por N-arilación de isonipecotato de alquilo, se puede continuar a través de la cetona **1.2** a la cetoazida **1.3**. Esta, a su vez, se puede reducir por etapas para proporcionar **1.4**. De forma alternativa, se puede sintetizar el aldehído **1.5** a partir de **1.1**, y a continuación continuar mediante una reacción de Henry para obtener **1.6**. Este material se reduce fácilmente para proporcionar el producto intermedio objetivo **1.4**. Aun de otra manera, se puede continuar mediante la reacción aldólica del aldehído para proporcionar el beta-hidroxiéster **1.7**, que se puede proteger e hidrolizar por etapas para proporcionar el ácido **1.9**. Este material puede sufrir una transposición en condiciones de Curtius para proporcionar el aminoalcohol doblemente protegido, que se puede desproteger para proporcionar el compuesto objetivo **1.4**. Cada una de estas rutas ofrece al investigador ventajas alternativas, dependiendo de si se desea maximizar la velocidad (a través de la redacción de Henry), la diversidad de "R" (ruta de alfa-azidación), o el control estereoquímico (a través de la ruta aldólica).

Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplos que se ofrecen para ilustración de la invención y no están concebidas para que sean limitantes de la misma.

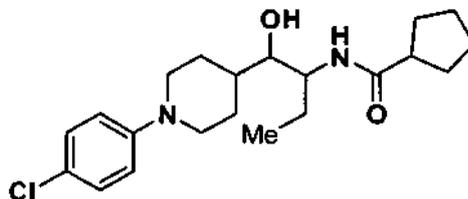
## Ejemplos

20

25

30

Las abreviaturas que se usan en los Ejemplos se definen como "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "g" para gramo o gramos, "mmol" para milimolar, "ml" para mililitro o mililitros, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "mg" para miligramo o miligramos, "h" para hora u horas, "LC" para cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "MS" para espectroscopía de masas, "TA" para temperatura ambiente, "THF" para tetrahidrofurano, "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico, "EtOAc" para acetato de etilo, "Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" para sulfato sódico, "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" para cloruro de metileno, "TFA" para ácido trifluoroacético, "sat." para saturado, "NaHCO<sub>3</sub>" para bicarbonato sódico, "N" para normal, "NaOH" para hidróxido sódico, "MeOH" para metanol, "MgSO<sub>4</sub>" para sulfato de magnesio, "Hex" para hexano, "H<sub>2</sub>O" para agua, "HCl" para ácido clorhídrico, "v/v" para relación volumen a volumen. "D", "L", "R" y "S" son designaciones estereoquímicas familiares para los expertos en la materia. Los nombres químicos se obtienen usando ChemDraw Ultra, versión 8.0.8. Cuando este programa falla al proporcionar el nombre de la estructura exacta en cuestión, se asigna un nombre apropiado usando la misma metodología que usa el programa.

**Ejemplo 1****N-(1-(1-(4-Clorofenil)piperidin-4-il)-1-hidroxi-2-metil)ciclopentanocarboxamida****Etapa 1: 4-(Metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo**

5 Una mezcla de ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (10 g, 38,0 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,56 g, 57,0 mmol), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) se trató con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (10,92 g, 57,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,464 g, 3,80 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató con N,N-diisopropiletilamina (13,23 ml, 76 mmol) durante 3 min. Después de 10 min, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a TA durante una noche (~14 h). La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 50 ml), HCl 2 M (2 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 10 g de gel de sílice y Hex/EtOAc 10:1 para eluir el producto. Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron en un rotavapor para obtener el compuesto del título (7,8 g, 25,5 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS: 307,1, (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,25 - 7,37 (5 H, m), 5,11 (2 H, s), 4,21 (2 H, s), 3,66 - 3,71 (3 H, m), 3,16 (3 H, s), 2,83 (3 H, d, J = 5,93 Hz), 1,64 - 1,75 (4 H, m).

**Etapa 2: N-Metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida**

20 Una solución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5,0 g, 16,32 mmol) en EtOH absoluto (75 ml) se cargó con Pd al 10 %-carbono (500 mg). El matraz se evacuó y se volvió a rellenar con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 60 h en 1 atmósfera de hidrógeno (globo de látex). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se azeotropó dos veces con MeOH (50 ml) para obtener el compuesto del título (2,6 g, 15,10 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS: (Waters Sunfire C18 4,6 mm x 30 mm). 313,20, [M+H]; t<sub>R</sub> = 0,12 min; 2 min de gradiente de 10/90/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA hasta 90/10/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA a 5 ml/min de caudal. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,65 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 3,08 (2 H, dt, J = 12,59, 3,27 Hz), 2,76 (1 H, s), 2,61 (2 H, td, J = 12,21, 3,27 Hz), 1,57 - 1,69 (5 H, m).

**Etapa 3: 1-(4-Clorofenil)-N-metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida**

30 Un matraz que contiene 2-(2'-di-*tert*-butilfosfina)bifenilacetato de paladio (II) (0,927 g, 2,003 mmol) y *tert*-butóxido potásico (1,798 g, 16,03 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación se cargó con 4-bromoclorobenceno (3,07 g, 16,03 mmol), N-metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida (2,3 g, 13,35 mmol) y tolueno anhidro (25 ml). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 1,5 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (200 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 120 g de gel de sílice y un gradiente de eluyente de 10:1 de Hex/EtOAc hasta 2:1 de EtOAc/Hex. Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron en un rotavapor hasta el compuesto del título (2,2 g, 7,78 mmol, 58,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo-verde. LC-MS: (Waters Sunfire C18 4,6 mm x 50 mm). 283,19, [M+H]; t<sub>R</sub> = 1,79 min; 4 min de gradiente de 10/90/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA hasta 90/10/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA a 4 ml/min de caudal. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,13 - 7,21 (2 H, m), 6,81 - 6,87 (2 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,69 (1H, t, J = 3,30 Hz), 3,66 (1 H, t, J = 2,86 Hz), 3,19 (3 H, s), 2,70 - 2,82 (3 H, m), 1,82 - 1,94 (4 H, m).

**Etapa 4: 1-(4-Clorofenil)piperidina-4-carbaldehído**

40 Una solución de 1-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida (200 mg, 0,707 mmol) en THF anhidro (2 ml) se puso en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78 °C, y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (1,061 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 1,061 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle al 10 % y se calentó a TA antes de extraerse varias veces con Et<sub>2</sub>O. El extracto se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (167 mg, 106 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,69 (1 H, s), 7,16 - 7,21 (2 H, m), 6,81 - 6,88 (2 H, m), 3,55 (2 H, ddd, J = 12,63, 3,74, 3,63 Hz), 2,80 - 2,87 (2 H, m), 2,35 - 2,43 (1 H, m), 1,98 - 2,07 (2 H, m), 1,72 - 1,82 (2 H, m).

**Etapa 5: 1-(1-(4-Clorofenil)piperidin-4-il)-2-nitrobutan-1-ol**

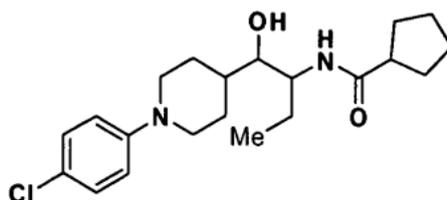
Una mezcla de 1-(4-clorofenil)piperidina-4-carbaldehído (157 mg, 0,7 mmol), 1-nitropropano (0,125 ml, 1,400 mmol), NaOH 0,025 M (2 ml) y MeOH (1 ml) se trató con cloruro de cetiltrimetilamonio acuoso al 25 % (0,139 ml, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se sonicó a TA durante 4 h, y a continuación se agitó a TA durante 14 h. Después de este periodo, la mezcla se trató con salmuera y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 15-25 % de EtOAc/hexanos para obtener la mezcla diastereomérica (2:1 del más polar/menos polar en HPLC de fase inversa) del compuesto del título (75 mg, 0,240 mmol, 34,3 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LC-MS: (Waters Sunfire C18 4,6 mm x 50 mm) 313,20, [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1,95 min, 2,21 min; 10 %-90 %-0,1 % de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA hasta 90 %-10 %-0,15 % de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA a 4 ml/min de caudal en 4 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,05 - 7,11 (2 H, m), 6,81 - 6,87 (2 H, m), 4,42 - 4,51 (1 H, m), 3,67 (2 H, dd, J = 7,36, 3,84 Hz), 3,61 (3 H, d, J = 11,42 Hz), 2,51 - 2,62 (3 H, m), 1,81 - 1,91 (2 H, m), 1,58 - 1,64 (3 H, m), 1,51 - 1,56 (2 H, m).

**Etapa 6: 2-Amino-1-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)butan-1-ol**

Una suspensión de cloruro de níquel (29,8 mg, 0,230 mmol) en MeOH (5 ml) se sonicó durante 40 min hasta que se disolvió el sólido en su mayor parte, proporcionando una mezcla de color amarillo claro. Se añadió borohidruro sódico en polvo (0,041 ml, 1,151 mmol) a la mezcla en porciones para minimizar la formación de espuma. La mezcla resultante de color negro se sonicó durante 10 min. Después de este periodo, se añadió a la mezcla una solución de 1-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)-2-nitrobutan-1-ol (72 mg, 0,230 mmol) en MeOH (1 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min y a continuación se filtró a través de Celita (aclaramos con MeOH). El filtrado se concentró y el residuo resultante se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y NaOH 1 M (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (37,8 mg, 0,134 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de una mezcla diastereomérica. LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 283,26, HPLC t<sub>R</sub> = 1,21 min. [Columna Waters Sunfire C 18 4,6 x 50 mm, 4 min de gradiente de 10/90/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA hasta 90/10/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA a 4 ml/min de caudal]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,08 (2 H, d, J = 9,01 Hz), 6,84 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 3,59 (2 H, t, J = 9,89 Hz), 3,35 (1 H, d, J = 6,59 Hz), 3,15 (1 H, d, J = 11,42 Hz), 3,08 (1 H, dd, J = 6,59, 4,17 Hz), 2,52 - 2,64 (2 H, m), 1,87 (1 H, d, J = 12,52 Hz), 1,74 (1 H, d, J = 14,50 Hz), 1,13 - 1,69 (5 H, m), 0,89 (2 H, ddd, J = 14,28, 7,47, 7,25 Hz).

**Etapa 7: Ejemplo 1**

Una solución de 2-amino-1-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)butan-1-ol (56 mg, 0,198 mmol), ácido ciclopentanocarboxílico (0,024 ml, 0,218 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,069 ml, 0,396 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetra-metiluronio (76 mg, 0,238 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 4 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se concentró en un rotavapor, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Waters Sunfire C-18 19 x 100 mm; 10 ml/min de caudal; gradiente: (0, 10 min), (0 % de B, 100 % de B); disolvente B = 90:10 de MeOH/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %; disolvente A = 90:10 de H<sub>2</sub>O/MeOH, TFA al 0,1 %) para proporcionar el **Ejemplo 1** (16 mg). LC-MS: (Waters Sunfire C18 4,6 mm x 50 mm) 379,31, [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2,38 min; 4 min de gradiente de 10/90/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA hasta 90/10/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA a 4 ml/min de caudal. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,25 - 7,67 (4 H, m), 3,83 - 4,08 (1H, m), 3,55 - 3,84 (2 H, m), 3,19 - 3,44 (2 H, m), 2,70 (1 H, dc, J = 8,13, 7,91 Hz), 2,22 (2 H, dd, J = 9,67 Hz), 1,82 - 2,00 (2 H, m), 1,68 - 1,81 (4 H, m), 1,53 - 1,68 (8 H, m), 0,92 (3 H, t, J = 7,47 Hz).

**Ejemplo 2****N-(1-(1-(4-Clorofenil)piperidin-4-il)-1-hidroxibutan-2-il)ciclopentanocarboxamida**

par diastereomérico 2

El **Ejemplo 2** se sintetizó conjuntamente durante la Etapa 7 del Ejemplo 1, y se aisló por HPLC preparativa (5 mg). LC-MS: (Waters Sunfire C18 4,6 mm x 50 mm) 379,31, [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2,46 min; 4 min de gradiente de 10/90/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA hasta 90/10/0,1 de MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA a 4 ml/min de caudal. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,61 (1 H, d, J = 9,45 Hz), 7,14 - 7,54 (4 H, m), 3,70 - 3,83 (1H, m), 3,62 (2 H, d, J = 11,42 Hz), 3,25 - 3,42 (1 H, m), 2,58 (1H, dc, J = 8,13, 7,91 Hz), 2,07 (1 H, d, J = 10,77 Hz), 1,60 - 1,93 (12 H, m), 1,41 - 1,56 (2 H, m), 1,19 - 1,41 (1H,

m), 0,83 (3 H, t,  $J = 7,36$  Hz).

#### Utilidad

En general, los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares que se desvelan en los ejemplos precedentes, han mostrado ser moduladores de la actividad de receptor de quimioquina (por ejemplo, mostrando valores de  $K_i < 10,000$  nM en un ensayo de unión tal como el que se expone a continuación). Al mostrar actividad como moduladores de la actividad de receptor de quimioquina, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con quimioquinas y sus receptores afines.

#### Antagonismo de unión de MIP-1 $\alpha$ a células humanas THP-1

Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el antagonismo de la unión de MIP-1 $\alpha$  a células humanas THP-1 que se describe a continuación.

Se tratan placas de filtro Millipore (N<sup>o</sup> MABVN1250) con 100  $\mu$ l de tampón de unión (albúmina de suero bovino al 0,5 %, tampón HEPES 20 mM y cloruro de magnesio 5 mM en medio RPMI 1640) durante treinta minutos a temperatura ambiente. Para medir la unión, se combinan 50  $\mu$ l de tampón de unión, con o sin una concentración conocida de compuesto, con 50  $\mu$ l de MIP-1 $\alpha$  humana marcada con <sup>125</sup>I (para obtener una concentración final de radioligando 50 pM) y 50  $\mu$ l de tampón de unión que contiene  $5 \times 10^5$  células. Las células que se usan para tales ensayos de unión pueden incluir la línea celular THP-1, que expresa el receptor CCR1 endógeno, o células mononucleares de sangre periférica humana, aisladas mediante centrifugación en gradiente de Ficoll-Hypaque, o monocitos humanos (Weiner y col., J. Immunol. Methods, 36:89 (1980)). La mezcla de compuesto, células y radioligando se incuba a temperatura ambiente durante treinta minutos. Las placas se colocan sobre un colector de vacío, se aplica vacío, y las placas se lavan tres veces con tampón de unión que contiene NaCl 0,5 M. Se retira la cubierta de plástico de la placa, se deja que la placa se seque al aire, se perforan los pocillos y se realiza la cuenta. El porcentaje de inhibición de unión se calcula usando las cuentas totales obtenidas en ausencia de cualquier compuesto competidor y se determina la unión de fondo mediante la adición de MIP-1 $\alpha$  100 nM en lugar del compuesto de ensayo.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron con el ensayo que se acaba de describir anteriormente y se obtuvieron los resultados que se muestran en la siguiente Tabla 1.

**TABLA 1**

Ejemplo	Ki de unión a CCR1 (n = 1 a menos que se indique en contra)
1	930
2	354

Los receptores de quimioquina de mamíferos proporcionan un objetivo para interferir con o estimular la función celular inmune en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o estimulan la función del receptor de quimioquina son particularmente útiles para la modulación de la función celular inmune con fines terapéuticos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas, e inmunoregulatorias, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, infecciones por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.

Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la presente invención que inhibe una o más funciones de un receptor de quimioquina de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimioquina humano) para inhibir (es decir, reducir o evitar) una inflamación o enfermedad infecciosa. Como resultado, se inhiben uno o más procedimientos inflamatorios, tales como migración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios.

De forma análoga, se administra un compuesto de la presente invención que estimula una o más funciones del receptor de quimioquina de mamífero (por ejemplo, una quimioquina humana) para estimular (inducir o aumentar) una respuesta inmune o inflamatoria, tal como migración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, que da como resultado la estimulación beneficiosa de un procedimiento inflamatorio. Por ejemplo, se pueden reclutar eosinófilos para combatir infecciones de parásitos. Además, también se puede contemplar el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes mencionadas anteriormente mediante un compuesto de la presente invención que estimula una o más funciones del receptor de quimioquina de mamífero si se contempla el suministro de suficiente compuesto para causar la pérdida de la expresión del receptor en las células mediante la inducción de la internalización del receptor de quimioquina o el suministro del compuesto de modo que dé como resultado la mala administración de la migración de las células.

Además de los primates, tales como los seres humanos, se pueden tratar una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores o murinas. Sin embargo, el procedimiento también se puede practicar en otras especies, tales como especies aviares. El sujeto que se trata en los procedimientos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad del receptor de quimioquina. "Modulación" como se usa en el presente documento pretende incluir antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de quimioquina, incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades por hipersensibilidad pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjorgren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a aguijones de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo a injerto (por ejemplo, en trasplante), incluyendo rechazo a aloinjerto o enfermedad de injerto contra el huésped; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatoria tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, necrotizante, cutánea, y vasculitis por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; y cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o afecciones en las que se van a inhibir respuestas inflamatorias indeseables, que incluyen, pero no se limitan a, lesión por reperfusión, aterosclerosis, ciertos tumores malignos hematológicos, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, shock séptico, shock endotóxico), polimiositis, y dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de quimioquina, incluyen, pero no se limitan, VIH.

Las enfermedades o afecciones infecciosas de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con estimuladores de la función del receptor de quimioquina, incluyen, pero no se limitan a: inmunosupresión, tal como la de individuos con síndrome de inmunodeficiencia tales como SIDA u otras infecciones virales, individuos que reciben terapia de radiación, quimioterapia, terapia para una enfermedad autoinmune o terapia de fármacos (por ejemplo, terapia de corticosteroides), que causan inmunosupresión; inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasitarias, que incluyen, pero no se limitan a, infecciones de helmintos, tales como nematodos (gusanos redondos); (Tricuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Anquilostomiasis, Estrongiloidiasis, Triquinosis, filariasis); trematodos (duelas) (Esquistosomiasis, Clonorchiasis), cestodos (gusanos de cinta) (Hidatidosis, Teniasis saginata, Cisticercosis); gusanos viscerales, larvas migratorias viscerales (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, Anisaki sp., Phocanema sp.), larvas migratorias cutáneas (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*). Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles en la prevención y el tratamiento de una gran diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoregulatorias.

Además, también se puede contemplar el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes mencionadas anteriormente mediante los estimuladores de la función del receptor de quimioquina si se contempla el suministro de suficiente compuesto para causar la pérdida de la expresión del receptor en las células mediante la inducción de la internalización del receptor de quimioquina o el suministro del compuesto de forma que dé como resultado la mala administración de la migración de las células.

En otro aspecto, la presente invención se puede usar para evaluar los supuestos agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de identificación sistemática para compuestos que modulan la actividad de los receptores de quimioquina. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos a los receptores de quimioquina, por ejemplo, mediante inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con respecto a un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para ensayar su eficacia. Específicamente, se pueden proporcionar tales compuestos en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que involucra las enfermedades mencionadas anteriormente. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de supuestos moduladores específicos de los receptores de quimioquina. Además, los compuestos de la presente invención se podrían usar para examinar la especificidad de los receptores acoplados a proteína G que no se piensa que son receptores de quimioquina, o bien para servir como ejemplos de compuestos que no se unen o como variantes estructurales de compuestos activos frente a estos receptores que puede ayudar a definir sitios

específicos de interacción.

Los compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir trastornos seleccionados entre artritis reumatoide, osteoartritis, shock séptico, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, shock hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo a injerto, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, lesión por radiación, lesión alveolar hiperóxica, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no insulino dependiente, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, penfigoide ampolloso, infecciones parasitarias helmínticas, colitis alérgica, eccema, conjuntivitis, trasplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinofílica, neumonías eosinofílicas, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofilia inducida por fármacos, fibrosis quística, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de colon, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveítis, Alzheimer, glomerulonefritis, y lupus eritematoso sistémico.

En otro aspecto, los compuestos se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios seleccionados entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, y enfermedades inflamatorias de la piel.

En otro aspecto, los compuestos se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios seleccionados entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, y esclerosis múltiple.

La terapia combinada para prevenir y tratar trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoregulatorias, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis, y las patologías indicadas anteriormente, se ilustra mediante la combinación de los compuestos de la presente invención y otros compuestos que se conocen por tal utilidad. Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación, los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina, tal como un inhibidor de interleuquina-1, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la fosfodiesterasa, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindac, interferón alfa y similares. De forma análoga, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H<sub>2</sub>, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina; y antitusivos tales como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbapentano, o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. De forma análoga, los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una vía y una cantidad usada habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen también uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de otros principios activos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención, bien administrados por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (a) antagonistas de integrina tales como los de selectinas, las ICAM y VLA-4; (b) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK-506; (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H<sub>1</sub>) tales como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas de β<sub>2</sub> (terbutalina, metaproterolol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol, y pirbuterol), teofilina, cromolín sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileutón, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindac, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflámico y ácido tolfenámico), derivados del

ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimioquina; (j) agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-COA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferones (interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivirales tales como efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, y zalcitabina; (n) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos de cáncer. La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de las dosis eficaces de cada principio.

En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o de forma alternativa de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente pero, en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende indicar una cantidad de un compuesto de Fórmula I que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar la enfermedad o afección tromboembólica o el desarrollo de la enfermedad.

## 25 Dosificación y formulación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación retrasada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También se pueden administrar por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, todas ellas usando formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará dependiendo, por supuesto, de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesario para prevenir, contrarrestar, o detener el desarrollo del trastorno tromboembólico.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día o, de forma alternativa, entre aproximadamente 1,0 y 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas dos, tres, o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos se administran habitualmente en una mezcla con diluyentes, excipientes, o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados en su conjunto en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la vía de administración deseada, es decir, comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes orales y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes,

agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliolefinas, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente un 0,5-95 % en peso en base al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos comprimidos pueden estar revestidos de azúcar o revestidos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o tener un revestimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Son agentes estabilizantes adecuados los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, solos o combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y AEDT sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticamente adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

Las formas representativas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

#### **Cápsulas**

Se pueden preparar un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina dura estándar de dos piezas cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa, y 6 miligramos de estearato de magnesio.

#### **Cápsulas de gelatina blanda**

Se puede preparar una mezcla del principio activo en un aceite comestible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarla por medio de una bomba de desplazamiento positivo en el interior de gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos de principio activo. Las cápsulas se deberían lavar y secar.

#### **Comprimidos**

Los comprimidos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación contenga 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5

miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos apropiados para aumentar la palatabilidad y la absorción retrasada.

### Inyectables

- 5 Se puede preparar una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección agitando un 1,5 % en peso del principio activo en un 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se debería hacer isotónica con cloruro sódico y esterilizar.

### Suspensión

- 10 Se puede preparar una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada 5 ml contengan 100 mg de principio activo finamente dividido, 200 mg de carboximetil celulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,025 ml de vainillina.

- 15 Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser aproximadamente de 0,1 a 100 miligramos del compuesto de Fórmula I y aproximadamente de 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimido, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes generalmente en una cantidad aproximadamente de 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad aproximadamente de 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

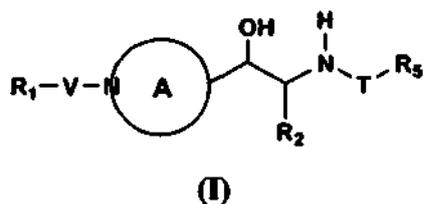
- 20 Cuando se administran dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores con el compuesto de Fórmula I, generalmente se puede reducir la cantidad de cada componente en la dosificación diaria habitual y la forma de dosificación habitual con respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación. En particular, cuando se proporciona en forma de una unidad de dosificación individual, existe el potencial de interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando se combinan el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico en una unidad de dosificación individual, se formulan de modo que aunque los principios activos se combinen en la unidad de dosificación individual, el contacto físico entre los principios activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un principio activo puede tener un revestimiento entérico. Mediante el revestimiento entérico de uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libere en el intestino. Uno de los principios activos también puede estar revestido con un material que efectúe una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida se puede revestir adicionalmente con un revestimiento entérico de modo que la liberación de este componente ocurra solo en el intestino. Otro enfoque más podría involucrar la formulación de un producto de combinación en el que un componente se reviste con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se reviste con un polímero tal como una calidad de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conoce la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

- 40 Estas y otras vías para minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación individual como si se administran en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez dotados de la presente divulgación.

- 45 Mientras que se ha descrito la invención en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, será evidente para un experto en la materia que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones en la misma sin apartarse del alcance de la invención definido por las reivindicaciones.

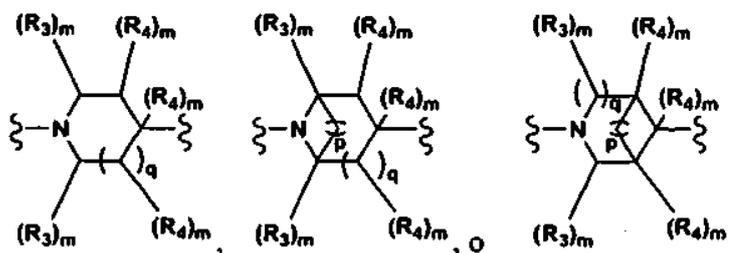
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I):

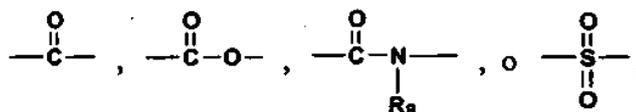


o estereoisómeros o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

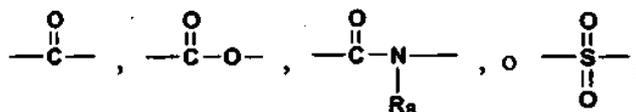
5 El Anillo A es



T es



V es un enlace,  $-(CR_8R_8)_p-$ ,



- 10  $R_1$  es arilo o heteroarilo, pudiendo estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más  $R_{1a}$ ;  
 $R_{1a}$  es halo, -CN, alquilo, haloalquilo, -O-alquilo u -O-haloalquilo;  
 $R_2$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alqueniilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con -OH;
- 15  $R_3$ , en cada aparición, es alquilo; o dos  $R_3$  cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;  
 $R_4$ , en cada aparición, es F, alquilo, -OR<sub>9</sub> o -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; o dos alquilos  $R_4$  cualesquiera unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros;
- 20  $R_5$  es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  $R_{5a}$ ;  
 $R_{5a}$ , en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo, en el que el alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más  $R_{5b}$ ;
- 30  $R_{5b}$ , en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterocicilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)H, -NR<sub>9</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>10</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, ariloxi o arilalquilo;
- 35  $R_6$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R<sub>8</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sub>9</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)R<sub>15</sub>, -C(=O)NR<sub>8</sub>R<sub>15</sub>, -C(=O)OR<sub>15</sub> o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>9a</sub>, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>9a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, arilo o arilalquilo;

R<sub>10</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que el arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>10a</sub>, y el heterociclilo y heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S;

R<sub>10a</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, arilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OH, -SH, -S(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, -P(O)<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>C(=O)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -C(=O)NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>, -C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)H, -NR<sub>14</sub>C(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -OC(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -C(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -NHC(=NR<sub>14</sub>)NR<sub>14</sub>R<sub>14</sub>, -S(=O)(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>8</sub>R<sub>8</sub>)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>14</sub>C(=O)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, arilo o arilalquilo;

R<sub>14</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

R<sub>15</sub>, en cada aparición, es seleccionado independientemente entre alquilo, cicloalquilo o fenilo;

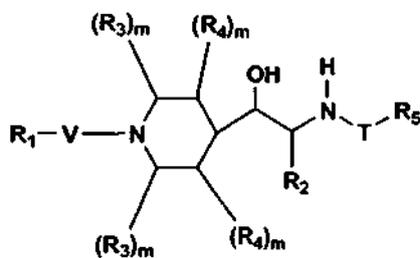
m, en cada aparición, es 0-2;

p es 1 o 2;

q es 0-2; y

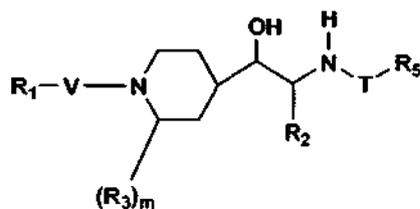
r, en cada aparición, es 0-5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros, o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia).

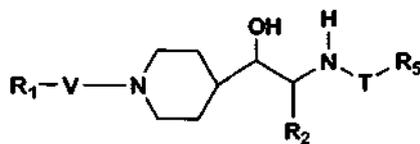
3. El compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros, o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

en la que R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R<sub>1a</sub>; V es un enlace; R<sub>2</sub> es alquilo, opcionalmente sustituido con OH; T es -C(O)- y -C(O)NH-; y R<sub>5</sub> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R<sub>5a</sub>.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros, o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ic)

- 5 en la que R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, V es un enlace, R<sub>2</sub> es alquilo y R<sub>5</sub> es cicloalquilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que es N-(1-(1-(4-Clorofenil)piperidin-4-il)-1-hidroxiбутан-2-il)ciclopentanocarboxamida, o un estereoisómero o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia.
- 10 7. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias, alérgicas y enfermedades autoinmunes.
- 15 9. Uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órgano, y cáncer.
- 20 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos parcialmente por CCR-1.
- 25 11. Uso de uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, y artritis reumatoide.
- 30 12. La composición de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órgano, y cáncer.
- 35 13. La composición de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 40 14. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, consecuencias cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis sérica nefrotóxica, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, y artritis reumatoide.