

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 617**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01) A61P 19/00	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01) C07D 231/42	(2006.01)
A61K 31/502	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/US2013/028328**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13130811**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13708633 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2820006**

54 Título: **Pirazol-1-il benceno sulfonamidas como antagonistas del CCR9**

30 Prioridad:

29.02.2012 US 201261604998 P

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

07.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 645 617 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

Pirazol-1-il benceno sulfonamidas como antagonistas del CCR9

5 **Antecedentes**

10 [0001] La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces en la inhibición de la unión o función de varias quimiocinas a receptores de quimiocinas. Como antagonistas o moduladores de receptores de quimiocinas, los compuestos y las composiciones son útiles para tratar varias enfermedades y afecciones de trastornos inmunitarios.

15 [0002] Las quimiocinas, que también se conocen como citoquinas quimiotácticas, son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que son liberadas por una amplia variedad de células y presentan una variedad de actividades biológicas. Las quimiocinas atraen a varios tipos de células del sistema inmunitario, tales como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, y provocan que las mismas migren desde la sangre a varios tejidos linfoides y no linfoides. Median la infiltración de células inflamatorias a sitios de inflamación, y son responsables del inicio y la perpetuación de muchas enfermedades inflamatorias (estudiado en *Cytokine*, de Schall, 3:165-183 (1991), y *Curr. Opin. Immunol.*, de Schall et al., 6:865-873 (1994)).

20 [0003] Además de estimular la quimiotaxis, las quimiocinas pueden inducir otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma de las células, exocitosis granular, sobreexpresión de integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos), estallido respiratorio asociado a la activación leucocitaria, proliferación celular, resistencia a la inducción de apoptosis y angiogénesis. De este modo, las quimiocinas son activadores tempranos de la respuesta inflamatoria, lo cual provoca liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación. Son también estimuladores de una multitud de procesos celulares que sustentan funciones fisiológicas importantes, así como consecuencias patológicas.

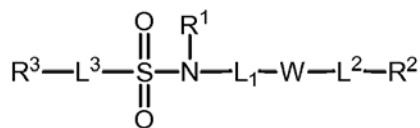
25 [0004] Las quimiocinas ejercen sus efectos activando receptores de quimiocinas expresados por células sensibles. Los receptores de quimiocinas son una clase de receptores acoplados a proteínas G, también conocidos como receptores transmembrana de siete segmentos, que se encuentran en la superficie de una amplia variedad de tipos de células tales como leucocitos, células endoteliales, células musculares lisas y células tumorales.

30 [0005] Las quimiocinas y los receptores de quimiocinas son expresados por células renales intrínsecas y células infiltrantes durante la inflamación renal (*J. Am. Soc. Nephrol.*, de Segerer et al., 11:152-76 (2000); *J. Diabetes Complications*, de Morii et al., 17:11-5 (2003); *J. Exp. Med.*, de Lloyd et al. 185:1371-80 (1997); *Clin. Exp. Immunol.*, de Gonzalez-Cuadrado et al., 106:518-22 (1996); *Kidney Int.*, de Eddy y Giachelli, 47:1546-57 (1995); *Am. J. Physiol.*, de Diamond et al., 266:F926-33 (1994)).

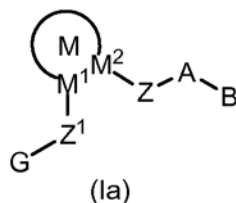
35 [0006] La infiltración de linfocitos T (células T) en el intestino delgado y el colon se ha vinculado a la patogénesis de enfermedades celiacas, alergias a alimentos, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) humanas que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes hacia el intestino puede conducir a un planteamiento eficaz para el tratamiento de la IBD humana. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimiocinas 9 (CCR(9)) se expresa en células T que retornan al intestino, en sangre periférica, siendo elevado en pacientes con inflamación del intestino delgado tal como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celiaca. El único ligando de CCR(9) identificado hasta la fecha, TECK (quimiocina expresada en el timo), se expresa en el intestino tanto delgado como grueso, y actualmente se cree que el par de ligando-receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de la IBD. En particular, este par media la migración de células inflamatorias causantes de la enfermedad al intestino. Véanse, por ejemplo, *J. Immunol.*, de Zaballos et al., 162(10):5671-5675 (1999); *J. Exp. Med.*, de Kunkel et al., 192(5):761-768 (2000); *J. Immunol.*, de Papadakis et al., 165(9):5069-5076 (2000); *Gastroenterology*, de Papadakis et al., 121(2):246-254 (2001); *J. Exp. Med.*, de Campbell et al., 195(1):135-141 (2002); *Blood*, de Wurbel et al., 98(9):2626-2632 (2001); y *J. Immunol.*, de Uehara et al., 168(6):2811-2819 (2002); *Gastroenterology*, de Rivera-Nieves et al., Nov 2006; 131(5):1518-29; y *J. Exp. Med.*, de Kontoyiannis et al., Vol. 196, Número 12, 16 de diciembre de 2002. Adicionalmente, se ha demostrado que linfocitos portadores de CCR(9) median la patología de la filariasis (enfermedad filarial linfática), y la inhibición del CCR(9) se ha correlacionado con la reducción de la patología asociada a tales afecciones. Véase, por ejemplo, *Journal of Infectious Diseases*, de Babu et al., 191: 1018-26, 2005.

40 [0007] La identificación de compuestos que modulan la función del CCR(9) representa una nueva familia atractiva de agentes terapéuticos para el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias y de otro tipo asociadas a la activación del CCR(9), tales como la enfermedad intestinal inflamatoria.

45 [0008] El documento 2011/0130426 da a conocer compuestos de fórmula I y su uso en terapia médica, tal como la modulación del receptor de glucocorticoides en animales de sangre caliente:



5 [0009] El documento WO 02/00651 da a conocer compuestos de fórmula (Ia) como inhibidores de enzimas serinaproteasas de tipo tripsina, y métodos de uso de los mismos como agentes anticoagulantes para el tratamiento y la prevención de trastornos tromboembólicos:



10 [0010] El documento WO 2005/113513 da a conocer aril sulfonamidas que modulan varios receptores de quimiocinas que son útiles para tratar enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

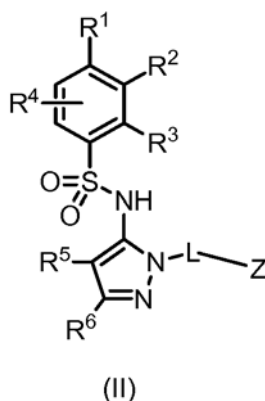
15 [0011] El documento US 2009/005410 da a conocer compuestos que actúan como potentes antagonistas del receptor CCR9, los cuales son útiles para tratar la inflamación, una enfermedad característica del CCR9. Los compuestos con en general derivados de aril sulfonamida y son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el CCR9, y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas del CCR9.

Breve sumario

20 [0012] La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a composiciones útiles en la modulación de la actividad de las quimiocinas y de la actividad de receptores de quimiocinas. Los compuestos y sales de los mismos y las composiciones que se describen en el presente documento son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades mediadas por quimiocinas, incluyendo ciertos trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores.

25 [0013] Los compuestos de la presente invención han demostrado que modulan uno o más de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR(9), CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, C5aR, chemR23, FPRL1, FPR1, y FPR2. En particular, varios compuestos de la presente invención modulan el CCR(9) tal como se muestra en los ejemplos.

30 [0014] En una de las realizaciones, los presentes compuestos se pueden representar por la fórmula (II) o sales de la misma:



35 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L y Z son tal como se define posteriormente.

[0015] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones útiles en la modulación de la actividad de quimiocinas. En una de las realizaciones, una composición según la presente invención comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40

5 **[0016]** Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el CCR(9). Dicho tratamiento comprende administrar a un sujeto una cantidad segura y eficaz de un compuesto o composición según la invención. La administración puede ser oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica. En algunos aspectos, el compuesto se puede administrar en combinación con un agente antiinflamatorio o analgésico.

[0017] Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto según la presente invención para su uso como medicamento.

10 **[0018]** Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como el uso de estos compuestos en métodos terapéuticos, principalmente para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de señalización de quimiocinas. La enfermedad o afección mediada por el CCR(9) es enfermedades intestinales inflamatorias, una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, asma, enfermedades fibróticas, rechazo de injerto, alergias a alimentos inmunomediadas, enfermedades autoinmunes, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma tímico, leucemia, tumor sólido, leucemia linfocítica aguda, melanoma, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, enfermedad hepática inflamatoria, o íleo postoperatorio.

20 Descripción detallada

General

25 **[0019]** La presente invención se refiere a compuestos y sales de los mismos, y a composiciones útiles en la modulación de la función de receptores de quimiocinas, particularmente la función CCR(9). La modulación de la actividad de receptores de quimiocinas, tal como se usa en el presente documento en sus diversas formas, está destinada a abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada a un receptor de quimiocinas particular, preferentemente el receptor CCR(9). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan por lo menos una función o característica de CCR(9) de mamíferos, por ejemplo, una proteína CCR(9) humana. La capacidad de un compuesto para modular la función del CCR(9), se puede mostrar claramente en un ensayo de unión (por ejemplo, unión de ligandos o unión de agonista), una quimiotaxis (ensayo de migración), un ensayo de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico), y/o un ensayo de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis, excitosis o liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos).

35 Abreviaturas y definiciones

[0020] Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procesos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

40 **[0021]** El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una combinación de los mismos con el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁₋₈ significa entre uno y ocho átomos de carbono). El término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene el número de carbonos designado y es un subconjunto del término "alquilo". Otros subconjuntos del término "alquilo" incluyen grupos alquilo "lineales" y "ramificados" que se refieren a dos tipos diferentes de grupos alquilo acíclicos. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano. En esta lista de ejemplos, los ejemplos alquílicos de metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo son también ejemplos de grupos "alquilo lineales". De manera similar, isopropilo y t-butilo son también ejemplos de grupos "alquilo ramificados". Ciclopentilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano son ejemplos de grupos "cicloalquilo". En algunas realizaciones, se puede usar ciclopropilo como grupo puente entre otras dos fracciones y se puede representar como -CH(CH₂)CH-. Los grupos alquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo, tioalquilo, y aminoalquilo. Ejemplos adicionales de sustituciones adecuadas de alquilo incluyen hidroxil-isopropilo, -C(CH₃)₂-OH, aminometilo, 2-nitroetilo, 4-cianobutilo, 2,3-dicloropentilo, y 3-hidroxi-5-carboxihexilo, 2-aminoetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxicarbonilmetilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo, y pentafluoroetilo.

60 **[0022]** "Alcoxi" se refiere a -O-alquilo. Los ejemplos de un grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi y n-propoxi. La fracción alquilo de alcoxi puede ser alquilo de 1 a 16 carbonos, y, en algunas realizaciones, de 1 a 8 carbonos. "Alquenilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren grupos alquenilo con entre 2 y 8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

5 **[0023]** "Alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren grupos alquinilo con entre 2 y 8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

10 **[0024]** "Alquilamino" se refiere a -N(alquilo)₂ o -NH(alquilo). Cuando el grupo alquilamino contiene dos grupos alquilo, los grupos alquilo se pueden combinar entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. Debe entenderse que los grupos alquilo del grupo alquilamino pueden ser sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de un grupo alquilamino incluyen metilamino, tert-butilamino, dimetilamino, di-isopropilamino, morfolino.

15 **[0025]** "Aminoalquilo", como grupo alquilo sustituido, se refiere a un grupo monoaminoalquilo o poliaminoalquilo, de la forma más típica sustituido con de 1 a 2 grupos amino. Los ejemplos incluyen aminometilo, 2-aminoetilo, 2-dietilaminoetilo.

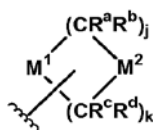
20 **[0026]** "Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico), que pueden estar fusionados entre sí o unidos covalentemente. Se prefieren grupos ariilo con entre 6 y 10 átomos de carbono, donde este número de átomos de carbono se puede designar, por ejemplo, con C₆₋₁₀. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y bifenilo. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. El ariilo sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados para el ariilo incluyen alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido y aquellos sustituyentes que se han descrito anteriormente para el alquilo sustituido.

25 **[0027]** "Halo" o "halógeno", por sí mismo o como parte de un sustituyente, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor.

30 **[0028]** "Haloalquilo", como grupo alquilo sustituido, se refiere a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, de la manera más típica sustituido con entre 1 y 3 átomos de halógeno. Los ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo, y trifluorometilo.

35 **[0029]** "Heterociclilo" se refiere a un anillo no aromático saturado o insaturado que contiene por lo menos un heteroátomo (típicamente entre 1 y 5 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo de heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. Preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 5 átomos de nitrógeno, entre 0 y 2 átomos de azufre y entre 0 y 2 átomos de oxígeno con la salvedad de haya presente al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, estos grupos contienen entre 0 y 3 átomos de nitrógeno, entre 0 y 1 átomos de azufre y entre 0 y 1 átomos de oxígeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y quinuclidina. Los grupos heterocíclicos preferidos son monocíclicos, aunque pueden estar fusionados o unidos covalentemente a un sistema anular arílico o heteroarílico.

40 **[0030]** En una realización preferida, los grupos heterocíclicos se pueden representar mediante la siguiente fórmula (AA):



AA

45 donde la fórmula (AA) está unida por medio de una valencia libre o bien en M¹ o bien en M²; M¹ representa O, NR^e, o S(O)₁; M² representa CR^fR^g, O, S(O)₁, o NR^e; donde puede que sea necesario omitir un Rⁱ, R^e o R^g para crear una valencia libre en M¹ o M² tal como, por ejemplo, CR^f, CR^g o N; 1 es 0, 1 ó 2; j es 1, 2 ó 3 y k es 1, 2 ó 3, con la condición de que j + k sea 3, 4, ó 5; y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₈ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₈ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₈ no sustituido o sustituido, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h, -SO₂NR^hRⁱ, -NR^hSO₂Rⁱ, -NR^hRⁱ, -OR^h, -SiR^hRⁱR^j, -OSiR^hRⁱR^j, -Q^lCOR^h, -Q^lCO₂R^h, -Q^lCONR^hRⁱ, -Q^lNR^hCORⁱ, -Q^lSO₂R^h, -Q^lSO₂NR^hRⁱ, -Q^lNR^hSO₂Rⁱ, -Q^lNR^hRⁱ, -Q^lOR^h, en donde Q^l es un miembro seleccionado del grupo compuesto por alquilenilo C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄ y alquinileno C₂₋₄, y R^h, Rⁱ y R^j se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo C₁₋₈, y en donde las fracciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^j están sustituidas opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo compuesto por halógeno, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR^o, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR^o, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)R^o, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NR^oR^p, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHCO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -NRⁿR^o, -

$\text{NR}^n\text{S(O)NH}_2$ y $-\text{NR}^n\text{S(O)}_2\text{NHR}^o$, en donde R^n , R^o y R^p son independientemente un alquilo C_{1-8} no sustituido. Adicionalmente, cualesquiera dos de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g se pueden combinar para formar un sistema anular puentado o espirocíclico.

5 **[0031]** En otra realización preferida, el número de grupos $\text{R}^a + \text{R}^b + \text{R}^c + \text{R}^d$ que son diferentes de hidrógeno es 0, 1 ó 2, En una realización más preferida, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} no sustituido o sustituido, $-\text{COR}^h$, $-\text{CO}_2\text{R}^h$, $-\text{CONR}^h\text{R}^h$, $-\text{NR}^h\text{COR}^h$, $-\text{SO}_2\text{R}^h$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NSO}_2\text{R}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, y $-\text{OR}^h$, en donde R^h y R^i se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo C_{1-8} no sustituido y en donde las fracciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f y R^g están sustituidas opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo compuesto por halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^n$, $-\text{OC(O)NHR}^n$, $-\text{OC(O)NR}^n\text{R}^o$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^n$, $-\text{S(O)R}^o$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^n$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NHR}^n$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^n$, $-\text{NR}^n\text{S(O)}_2\text{R}^o$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NHR}^n$, $-\text{C(O)NR}^n\text{R}^o$, $-\text{C(O)R}^n$, $-\text{NHC(O)R}^n$, $-\text{NR}^n\text{C(O)R}^o$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NR}^n\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NR}^n\text{C(O)NHR}^o$, $-\text{NHC(O)NHR}^n$, $-\text{NR}^n\text{C(O)NR}^o\text{R}^p$, $-\text{NHC(O)NR}^n\text{R}^o$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^n$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^n$, $-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^o$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^n$, $-\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^n\text{S(O)NH}_2$ y $-\text{NR}^n\text{S(O)}_2\text{NHR}^o$, en donde R^n , R^o y R^p son independientemente un alquilo C_{1-8} no sustituido.

[0032] En una realización más preferida, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otra realización preferida, por lo menos tres de R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y R^g son hidrógeno.

20 **[0033]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo, donde el grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Los ejemplos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, azaindolilo, azaindazolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo o tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que tienen por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo de arilo, tales como quinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo. Los sistemas heteroarilo preferidos de 6 anillos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo. Los sistemas heteroarilo preferidos de 5 anillos incluyen isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, y tiazolilo.

[0034] El heterociclilo y el heteroarilo se pueden unir por cualquier heteroátomo o carbono de anillo disponible. Cada heterociclilo y heteroarilo puede tener uno o más anillos. Cuando hay presentes múltiples anillos, los mismos pueden estar fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Cada heterociclilo y heteroarilo debe contener por lo menos un heteroátomo (típicamente entre 1 y 5 heteroátomos) seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 5 átomos de nitrógeno, entre 0 y 2 átomos de azufre y entre 0 y 2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen entre 0 y 3 átomos de nitrógeno, entre 0 y 1 átomos de azufre y entre 0 y 1 átomos de oxígeno. Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden ser sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede ser en un carbono o heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es oxo ($=\text{O}$ ó $-\text{O}-$), el grupo resultante puede tener o bien un carbonilo ($-\text{C(O)-}$) o bien un N-óxido ($-\text{N}^+-\text{O}$).

45 **[0035]** Los sustituyentes adecuados para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido incluyen halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)NR}'\text{R}''$, oxo ($=\text{O}$ ó $-\text{O}-$), $-\text{OR}'$, $-\text{OSiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{OC(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C(O)R}''$, $-\text{NR}''\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S(O)R}''$, $-\text{NR}'\text{S(O)}_2\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S(O)R}'$, $-\text{S(O)}_2\text{R}'$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C(NHR}'')=\text{NR}'''$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{N}_3$, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de posibles sustituyentes va de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical.

50 **[0036]** Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido incluyen halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)R}'$, $-\text{C(O)NR}'\text{R}''$, oxo ($=\text{O}$ ó $-\text{O}-$), $-\text{OR}'$, $-\text{OSiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{OC(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C(O)R}''$, $-\text{NR}''\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S(O)R}''$, $-\text{NR}'\text{S(O)}_2\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S(O)R}'$, $-\text{S(O)}_2\text{R}'$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C(NHR}'')=\text{NR}'''$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{N}_3$, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-8} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de sustituyentes posibles va desde cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático.

60 **[0037]** Según se han usado anteriormente, R' , R'' y R''' hacen referencia cada uno independientemente a una variedad de grupos que incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-8} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-8} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, y ariloxialquilo sustituido o no sustituido. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros (por ejemplo, $-\text{NR}'\text{R}''$ incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además, R' y R'' , R'' y R''' , o R' y R'''

pueden formar junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos, un anillo sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros.

5 **[0038]** Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes de un anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en donde T y U son independientemente $-NR^{''''}$, $-O-$, $-CH_2-$, o un enlace simple, y q es un entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-A^1-(CH_2)_r-B^1-$, en donde A' y B' son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NR^{''''}$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^{''''}$ o un enlace simple, y r es un entero de 1 a 3. Uno de los enlaces simples del anillo nuevo así formado se puede sustituir opcionalmente con un enlace doble.

10 Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, donde s y t son independientemente enteros de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR^{''''}$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, ó $-S(O)_2NR^{''''}$. R^{''''} se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₈ no sustituido.

15 **[0039]** "Heteroátomo" está destinado a incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

[0040] Vehículo, diluyente, o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un vehículo, diluyente, o excipiente compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

20 **[0041]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que presenten una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales se pueden obtener a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, en función de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases haciendo entrar en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Entre las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc. Entre las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácidos haciendo entrar en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Entre las sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen acético, ascórbico, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalensulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, y p-toluensulfónico. En algunas realizaciones, los compuestos incluyen una sal de adición de sodio.

30
35
40

[0042] Se incluyen también sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico (véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19, de Berge, S.M., et al). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición o bien de bases o bien de ácidos.

45

[0043] Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar haciendo entrar en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental según la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere con respecto a las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, aunque, por lo demás, las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto a efectos de la presente invención.

50

[0044] "Sal del mismo" se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se sustituye por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico. Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para sales de compuestos intermedios que no están destinados a administrarse a un paciente.

55

[0045] Además de las formas de sales, la presente invención proporciona compuestos que se encuentran en forma de profármaco. Los profármacos son normalmente útiles debido a que, en algunas situaciones, su administración puede resultar más sencilla que la del fármaco parental. Pueden estar biodisponibles, por ejemplo, por administración oral, mientras que el fármaco parental no. El profármaco también puede presentar una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como aquellos que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un

60

éster (el "profármaco"), pero a continuación es hidrolizado metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Ejemplos adicionales incluyen derivados peptídico de un compuesto de la invención.

5 [0046] Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se sitúan en el reservorio de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

10 [0047] Se pueden preparar profármacos modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escindan, o bien con una manipulación rutinaria o bien *in vivo*, en los compuestos parentales. Los profármacos incluyen compuestos en los que grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo se enlazan a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar, respectivamente, un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo libre. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados acetato, formiato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la invención. La preparación, selección, y uso de profármacos se describe en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. *Symposium Series*; "Design of Prodrugs", de T. Higuchi y V. Stella, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward, B. Roche, *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press*, 1987.

20 [0048] Los compuestos descritos pueden estar presentes en forma de sus metabolitos farmacéuticamente aceptables. El término "metabolito" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado metabólico de un compuesto de la invención (o una sal del mismo). En algunos aspectos, el metabolito puede ser un derivado funcional de un compuesto que es fácilmente convertible, *in vivo*, en un compuesto activo. En otros aspectos, el metabolito puede ser un compuesto activo.

25 [0049] "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento.

30 [0050] "Tratar" o "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como una infección vírica, bacteriana o fúngica u otras enfermedades infecciosas, así como afecciones autoinmunes o inflamatorias) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano o un animal de compañía), que incluye mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener la evolución de la enfermedad o afección médica en un paciente; o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

35 [0051] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas están destinadas a quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfos). En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinadas a situarse dentro del alcance de la presente invención.

40 [0052] Resultará evidente para alguien versado en la técnica que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas; situándose todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, algunos compuestos con heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, los diastereómeros, los isómeros geométricos y los isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) queden todos ellos incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

45 [0053] Los compuestos de la presente invención pueden incluir una marca detectable. Una marca detectable es un grupo que es detectable a bajas concentraciones, habitualmente inferiores a un nivel micromolar, probablemente inferiores a un nivel nanomolar, y posiblemente inferiores a un nivel picomolar, y que se puede diferenciar fácilmente con respecto a otras moléculas, debido a diferencias en una propiedad molecular (por ejemplo, peso molecular, relación de masa con respecto a carga, radiactividad, potencial redox, luminiscencia, fluorescencia, propiedades electromagnéticas, propiedades de unión).

[0054] Las marcas detectables se pueden detectar por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos o químicos.

5 [0055] Dentro del alcance de la presente invención se encuentra una amplia variedad de marcas detectables, incluyendo marcas hapténicas (por ejemplo biotina, o marcas usadas conjuntamente con anticuerpos detectables tales como anticuerpos con peroxidasa de rábano); marcas de etiquetas para espectrometría de masas (por ejemplo marcas de isótopos estables); marcas radioisotópicas (incluyendo ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C , ó ^{32}P); marcas de quelatos metálicos; marcas luminiscentes incluyendo marcas fluorescentes (tales como fluoresceína, isotiocianato, rojo Texas, rodamina, y proteína fluorescente verde), marcas fosforescentes, y marcas quimioluminiscentes, que presentan típicamente un
10 rendimiento cuántico superior a 0,1; marcas electroactivas y de transferencia de electrones; marcas moduladoras de enzimas, que incluyen coenzimas, catalizadores organometálicos, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina y otras usadas comúnmente en un ELISA; marcas fotosensibilizadoras; marcas de perlas magnéticas incluyendo Dynabeads; marcas colorimétricas tales como oro coloidal, plata, selenio, u otros metales y marcas de sol metálica (véase la patente U.S. n.º 5.120.643), o marcas de perlas de vidrio o plástico coloreado (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, y látex); y marcas de negro de carbón. Las patentes que dan a conocer el uso de dichas marcas detectables incluyen las patentes de Estados Unidos n.º 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345; 4.277.437; 4.275.149; 4.366.241; 6.312.914; 5.990.479; 6.207.392; 6.423.551; 6.251.303; 6.306.610; 6.322.901; 6.319.426; 6.326.144; y 6.444.143.

20 [0056] Las marcas detectables están disponibles comercialmente o se pueden preparar tal como conocen los versados en la técnica. Las marcas detectables se pueden unir covalentemente a los compuestos usando un grupo funcional reactivo, el cual se puede localizar en cualquier posición apropiada. Los métodos para unir una marca detectable son conocidos por aquellos versados en la técnica. Cuando el grupo reactivo se une a un alquilo, o cadena alquílica sustituida anclada a un núcleo de arilo, el grupo reactivo se puede localizar en una posición terminal de una cadena alquílica.

Compuestos

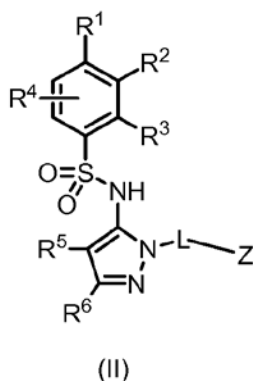
30 [0057] La presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad del CCR(9). Los receptores de quimiocinas son proteínas integrales de membrana que interactúan con un ligando extracelular, tal como una quimiocina, y median una respuesta celular para el ligando, por ejemplo, la quimiotaxis, aumento de la concentración intracelular de iones calcio.

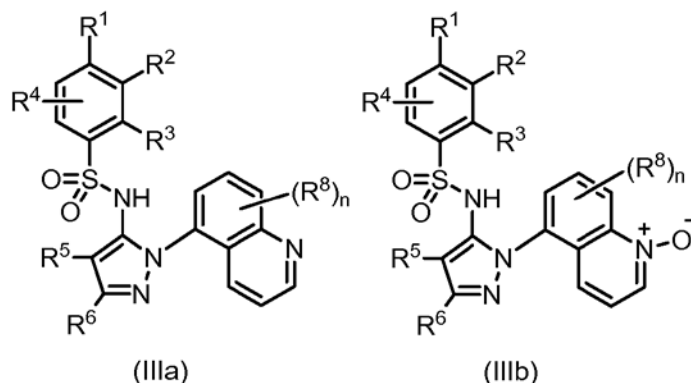
35 [0058] Por lo tanto, la modulación de una función de receptor de quimiocinas, por ejemplo, la interferencia con una interacción ligando receptor de quimiocinas, modulará una respuesta mediada por el receptor de quimiocinas, y tratará o prevendrá una afección o enfermedad mediada por el receptor de quimiocinas. La modulación de una función de receptor de quimiocinas incluye tanto el estímulo como la inhibición de la función. El tipo de modulación lograda dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

40 [0059] Por ejemplo, compuestos de esta invención actúan como antagonistas potentes del CCR(9), y esta actividad antagonista se ha confirmado adicionalmente en pruebas con animales en relación con la inflamación, uno de los estados patológicos distintivos del CCR(9). Por consiguiente, los compuestos proporcionados en la presente son útiles en composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el CCR(9), y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas de CCR(9) competitivos.

45 [0060] En las fórmulas expuestas a continuación, cuando una variable aparece más de una vez en la misma fórmula, puede ser o bien la misma o bien diferente. Por ejemplo, en la fórmula (II), un R^8 puede ser $-\text{NH}_2$ y el resto puede ser hidrógeno.

50 [0061] En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (II), o sales de la misma:





en donde R¹ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y heterociclilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido; preferentemente alquilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido; más preferentemente t-butilo; R² es H, F, Cl, o alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente H o F; más preferentemente H; o R¹ y R² conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no aromático o un anillo heterocíclico; R³ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, o halo; preferentemente H o halo; más preferentemente H; R⁴ es H o F; preferentemente H; R⁵ es H, F, Cl o -CH₃; preferentemente H; R⁶ es H, halo, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, aminoalquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente alquilo C₁₋₈ no sustituido, o haloalquilo C₁₋₈; más preferentemente -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃; R^a es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido; o en donde R⁵ y R⁶ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico; cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H, halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, -NR²⁰R²¹, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; R²⁰ y R²¹ son, cada uno de ellos independientemente, H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido; y n es 0, 1, 2, ó 3.

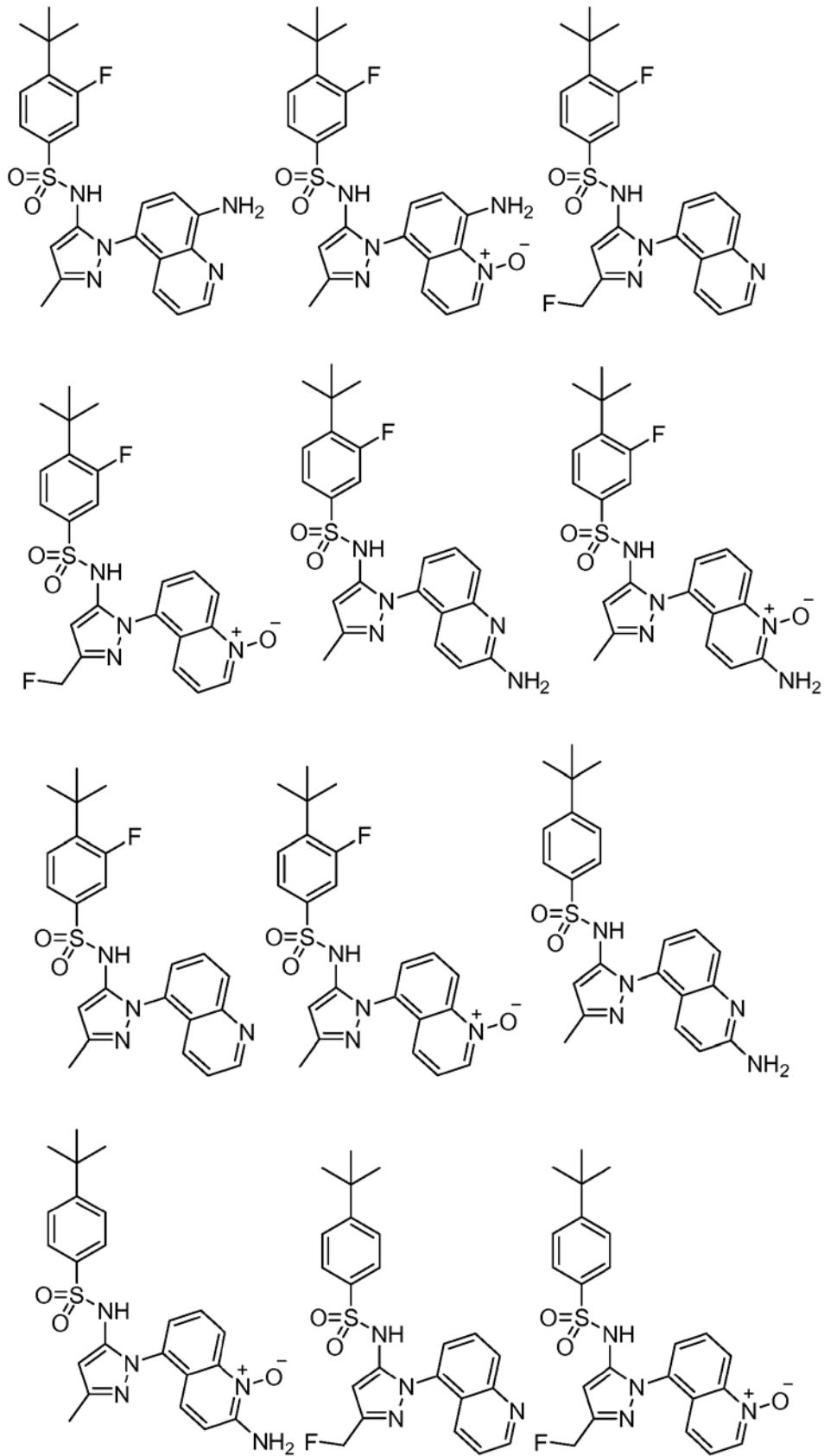
[0066] En una realización de fórmula (IIIa) o (IIIb), R¹ es alquilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente R¹ es t-butilo; R², R³, R⁴ y R⁵ son H; R⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, -CN, -CONH₂, -NH₂ o aminoalquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente R⁶ es alquilo C₁₋₈ no sustituido, o haloalquilo C₁₋₈; más preferentemente R⁶ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, o -CF₃; L es un enlace.

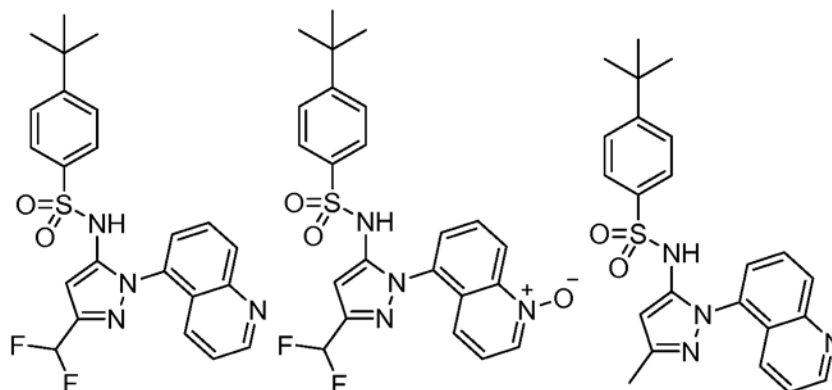
[0067] En una realización de fórmula (IIIa) o (IIIb), R¹ es alquilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente R¹ es t-butilo; R² es F; R³, R⁴ y R⁵ son H; R⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, -CN, -CONH₂, -NH₂, o aminoalquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente R⁶ es alquilo C₁₋₈ no sustituido, o haloalquilo C₁₋₈; más preferentemente R⁶ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, o -CF₃; L es un enlace.

[0068] En una realización de fórmula (IIIa) o (IIIb), R¹ se selecciona del grupo consistente en -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, C(CH₂CH₂)CN, -C(OH)(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCF₃, y morfolino; preferentemente R¹ es -C(CH₃)₃; R² es H, F o Cl; preferentemente R² es H o F; R¹ y R² pueden formar conjuntamente -OC(CH₃)₂CH₂- o -C(CH₃)₂CH₂CH₂-; R³ es H, -CH₃ o -OCH₃; preferentemente R³ es H; R⁴ es H o F; preferentemente R⁴ es H; R⁵ es H; R⁶ es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN, o -CONH₂; preferentemente R⁶ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, o -CF₃; y R⁸ se selecciona cada uno independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, y -CN; preferentemente R⁸ es H o -NH₂.

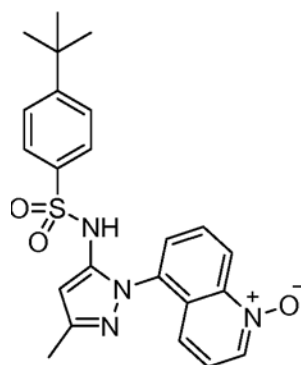
[0069] En algunas realizaciones, R² es H. En algunas realizaciones, R² es F.

[0070] En una de las realizaciones, los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb), o sales de los mismos, se seleccionan del grupo compuesto por:





y



5

Sustituyentes R¹ preferidos

[0071] En las fórmulas (II, IIIa, y IIIb), R¹ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁₋₈ sustituido o no sustituido y heterociclilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido. Cuando R¹ es alquilo sustituido, el grupo alquilo está sustituido preferentemente con halo o hidroxilo. Cuando R¹ es alcoxi sustituido, el grupo alcoxi está sustituido preferentemente con halo. Preferentemente R¹ es alquilo C₂₋₈ no sustituido, incluyendo cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₂₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ no sustituido, haloalcoxi C₁₋₈ y alquilamino C₁₋₈; más preferentemente alquilo C₂₋₈ no sustituido, haloalquilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈ no sustituido, y alquilamino C₁₋₈; incluso más preferentemente alquilo C₂₋₈ no sustituido, alcoxi C₁₋₈ no sustituido, y morfolino; todavía más preferentemente C₂₋₈ no sustituido; y, con la mayor preferencia, t-butilo.

Sustituyentes R⁶ preferidos

[0072] En las fórmulas (II, IIIa, y IIIb), R⁶ es H, halo, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, o aminoalquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido. Cuando R⁶ es alquilo sustituido, el grupo alquilo se sustituye preferentemente con halo, hidroxilo, alcoxi o ciano. Preferentemente R⁶ es -CN, -CONH₂, -NH₂, alquilo C₁₋₈ no sustituido, haloalquilo C₁₋₈ no sustituido, y alcoxi C₁₋₈ no sustituido; más preferentemente alquilo C₁₋₈ no sustituido, o haloalquilo C₁₋₈ no sustituido, incluso más preferentemente alquilo C₁₋₈ no sustituido; con la mayor preferencia metilo.

Composiciones que modulan la actividad de las quimiocinas

[0073] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que modulan la actividad de las quimiocinas, específicamente la actividad del CCR(9). En general, las composiciones para modular la actividad de receptores de quimiocinas en humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tenga cualquiera de las fórmulas II a III.

[0074] El término "composición" tal como se usa en el presente documento está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Con "farmacéuticamente aceptable" se pretende significar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

- 5 [0075] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar adecuadamente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de conseguir que el ingrediente activo entre en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan consiguiendo de manera uniforme e íntima que el ingrediente activo entre en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto del objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado al tener lugar el proceso o condición de enfermedades.
- 10 [0076] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, losanges, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsificaciones según se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.451.339, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.
- 15 [0077] Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente estéticas y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o pueden tener un recubrimiento entérico o de otro tipo mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los mismos también se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 con el fin de formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.
- 20 25 30 [0078] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, se pueden preparar emulsiones con un ingrediente inmiscible en agua tal como aceites, y las mismas se pueden estabilizar con surfactantes tales como monodiglicéridos, ésteres de PEG.
- 35 [0079] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 40 45 50 [0080] Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden adicionar agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 55 [0081] Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por medio de los correspondientes ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 60

5 **[0082]** Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

10 **[0083]** Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes. Se pueden preparar soluciones orales en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y surfactantes.

15 **[0084]** Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se encuentran el agua, la solución de Ringer y una solución de cloruro sódico isotónica. Adicionalmente, como disolvente o medio de suspensión se utilizan convencionalmente aceites fijos, estériles. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, en la preparación de inyectables encuentran uso ácidos grasos tales como el ácido oleico.

25 **[0085]** Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar por aplicación ocular por medio de soluciones o pomadas. Todavía adicionalmente, se puede lograr una aplicación transdérmica de los compuestos en cuestión por medio de parches iontoforéticos.

35 **[0086]** Para uso tópico, se utilizan cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

[0087] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos según se indica en el presente documento, tales como los correspondientes aplicados en el tratamiento de las afecciones patológicas antes mencionadas.

40 **[0088]** En una realización, la presente invención proporciona una composición que está compuesta por un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

Métodos de tratamiento

45 **[0089]** En función de la enfermedad a tratar y de la condición del sujeto, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por vías de administración orales, parenterales (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación, nasales, vaginales, rectales, sublinguales, o tópicas, y se pueden formular, de manera individual o conjunta, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contengan excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, apropiados para cada vía de administración. La presente invención contempla también la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención en una formulación depot.

55 **[0090]** En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren la modulación de receptores de quimiocinas, un nivel de dosificación apropiado estará de forma general entre 0,001 y 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día, el cual se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación estará entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede estar aproximadamente entre 0,01 y 25 mg/kg por día, entre aproximadamente 0,05 y 10 mg/kg por día, o entre aproximadamente 0,1 y 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede estar entre 0,005 y 0,05; entre 0,05 y 0,5; entre 0,5 y 5,0; o entre 5,0 y 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen entre 1,0 y 1.000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0; 500,0; 600,0; 750,0; 800,0; 900,0; y 1.000,0 miligramos del ingrediente activo

para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de entre 1 y 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

5 **[0091]** No obstante, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular se pueden hacer variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, características hereditarias, salud general, sexo, dieta, modo y hora de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la severidad de la afección particular, y el huésped que experimenta la terapia.

10 **[0092]** En algunas realizaciones, compuestos de la presente invención se administran como parte de una terapia combinada. Por ejemplo, una cantidad de un agente quimioterapéutico o radiación se administra al sujeto antes de, después de o en combinación con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, la cantidad es sub-terapéutica cuando el agente quimioterapéutico o la radiación se administra de manera individual. Aquellos versados en la materia apreciarán que “combinaciones” puede implicar combinaciones en tratamientos (es decir, dos o más fármacos se pueden administrar en forma de una mezcla, o al menos simultáneamente o al menos se pueden introducir en un sujeto en momentos diferentes pero de tal manera que los dos se encuentren en la corriente sanguínea de un sujeto al mismo tiempo). Adicionalmente, composiciones de la presente invención se pueden administrar antes o después de un segundo régimen terapéutico, por ejemplo, antes o después de una dosis de quimioterapia o irradiación.

20 **[0093]** Todavía en otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención está destinado a usarse en el tratamiento de enfermedades alérgicas y se administra o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico, en donde dicho segundo agente terapéutico es una antihistamina o un antiinflamatorio. Cuando se usan en combinación, el profesional médico puede administrar una combinación del compuesto o composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Además, el compuesto o composición y el segundo agente terapéutico se pueden administrar secuencialmente, en cualquier orden.

30 **[0094]** Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que presenten utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tal como afecciones y enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y aquellas patologías indicadas anteriormente. La selección de los agentes apropiados para ser usados en terapias combinadas la pueden realizar aquellos con conocimientos habituales en la materia. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de manera sinérgica para lograr el tratamiento o prevención de los diversos trastornos. Usando este planteamiento, se puede lograr una eficacia terapéutica con dosificaciones menores de cada agente, reduciendo de este modo el potencial de efectos secundarios negativos.

40 **[0095]** En el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de inflamación, los compuestos de la presente invención se pueden usar conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, aminosalicilatos, corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, secuestrantes de TNF biológicos, agentes biológicos dirigidos a la $\alpha\beta7$, inhibidores de la ACE2, inhibidores de la proteína quinasa C, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap.

50 **[0096]** De modo similar, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista del H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como pseudoefedrina; un antitusivo tal como codeína; un diurético; un antihistamínico sedante o no sedante; un antagonista del antígeno muy tardío (VLA-4); un inmunosupresor tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, agonistas del receptor EDG, u otros inmunosupresores de tipo FK-506; un esteroide; un agente antiasmático no esteroideo tal como un agonista de β_2 , un antagonista de los leucotrienos, o un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos; un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); un agente reductor de colesterol tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un secuestrante, o un inhibidor de la absorción de colesterol; y un agente antidiabético tal como insulina, inhibidores de la α -glucosidasa o glitazonas.

60 **[0097]** La relación de pesos del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo se puede hacer variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID, la relación de pesos del compuesto de la presente invención con respecto al NSAID estará comprendida en general entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 1:1.000, de manera preferente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también

se situarán en general dentro del intervalo antes mencionado, aunque en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

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

5

[0098] Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona cualquier compuesto de las fórmulas anteriores para ser usado en el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad mediada por el CCR(9) administrando, a un sujeto que presenta dicha afección o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos para ser usados en el presente tratamiento incluyen los compuestos correspondientes según las fórmulas anteriores, los correspondientes proporcionados anteriormente como realizaciones, los correspondientes ejemplificados específicamente en los ejemplos posteriores, y los correspondientes provistos de estructuras específicas en el presente documento. "Sujeto" se define en el presente documento de manera que incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un humano.

10

15

[0099] Tal como se usan en el presente documento, la expresión "afección o enfermedad mediada por el CCR(9)" y expresiones y términos relacionados se refieren a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional del CCR(9) inapropiada, es decir, menor o mayor que la normal. La actividad funcional CCR(9) inapropiada podría surgir como consecuencia de la expresión del CCR(9) en células que normalmente no expresan el CCR(9), de un aumento de la expresión del CCR(9) (lo cual conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladores) o de una reducción de la expresión del CCR(9). La actividad funcional CCR(9) inapropiada también podría surgir como consecuencia de la secreción de TECK por células que normalmente no secretan TECK, de un aumento de la expresión de TECK (lo cual conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladores) o de una reducción de la expresión de TECK. Una afección o enfermedad mediada por el CCR(9) puede ser mediada de manera completa o parcial por una actividad funcional CCR(9) inapropiada. No obstante, una afección o enfermedad mediada por el CCR(9) es aquella en la que la modulación del CCR(9) da como resultado algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un antagonista del CCR(9) da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente por lo menos en algunos pacientes).

20

25

30

[0100] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión, que producirá la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, o animal, tal como un humano, que está siendo buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro suministrador del tratamiento.

35

[0101] Con los presentes compuestos y composiciones se pueden tratar o prevenir enfermedades y afecciones asociadas a la inflamación, a trastornos inmunitarios, a infecciones y a cáncer. En un grupo de realizaciones, con inhibidores de la función CCR(9) se pueden tratar enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de humanos u otras especies. Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias a alimentos, (2) enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la colitis microscópica, la ileítis y la enteritis, y el íleo postoperatorio, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, rinitis alérgicas, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, (9) enfermedades autoinmunes, tales como fibromialgia, espondilitis anquilosante, RA juvenil, enfermedad de Still, RA juvenil poliarticular, RA juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, glomerulonefritis, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos), (11) enfermedad de injerto contra huésped (incluyendo tanto la aguda como la crónica), (12) otras enfermedades en las cuales se vayan a inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota, (13) alergias a alimentos inmunomediadas tales como la enfermedad celiaca, (14) fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, (15) síndrome del intestino irritable, (16) colangitis esclerosante primaria, (17) cáncer (incluyendo tanto primario como metastásico), (18) síndromes asociados a bacterias, tales como colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico, (19) melanoma, (20) colangitis esclerosante primaria, (21) íleo postoperatorio, (22) hepatitis, y (23) enfermedades hepáticas inflamatorias.

40

45

50

55

[0102] En otro grupo de realizaciones, se pueden tratar enfermedades o afecciones con moduladores y agonistas de la función CCR(9). Los ejemplos de enfermedades a tratar modulando la función CCR(9) incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que la angiogénesis o neovascularización juega un papel clave (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, por ejemplo, infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como afecciones por trasplantes de órganos y afecciones por trasplantes de piel. La expresión "afecciones por trasplantes de órganos" pretende incluir afecciones por trasplantes de médula ósea y afecciones por trasplantes de órganos sólidos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

60

5 [0103] Preferentemente, las enfermedades o afecciones tratadas se seleccionan de una enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, una enfermedad autoinmune tal como artritis reumatoide y alergias a alimentos inmunomediadas, tales como la enfermedad celiaca.

10 [0104] Todavía en otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención de manera individual o en combinación con un segundo agente terapéutico, tal como un corticoesteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de vitamina D₃, PUVA y antralina, está destinado a usarse en el tratamiento de la psoriasis.

[0105] En otras realizaciones, un compuesto o composición de la invención o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico, tal como un lubricante y un corticoesteroide, está destinado a usarse en el tratamiento de la dermatitis atópica.

15 [0106] En realizaciones adicionales, un compuesto o composición de la invención o bien de manera individual o bien en combinación con un segundo agente terapéutico, tal como un agonista β 2 y un corticoesteroide, está destinado a usarse en el tratamiento del asma.

20 Preparación de moduladores

[0107] Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, aunque no limitar, la invención reivindicada.

25 [0108] Adicionalmente, aquellos versados en la técnica reconocerán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar usando una variedad de transformaciones convencionales de química orgánica.

[0109] En los ejemplos se resumen ciertos tipos generales de reacciones utilizadas ampliamente para sintetizar compuestos objetivo en esta invención. Específicamente, en la misma se describen procedimientos genéricos para la formación de sulfonamidas y la formación de N-óxidos de aza-arilo y los mismos se utilizaron de manera rutinaria.

30 [0110] A continuación se incluyen transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden usar para preparar compuestos de la invención, aunque estas no pretenden ser exhaustivas.

[0111] Estas transformaciones representativas incluyen: manipulaciones convencionales de grupos funcionales; reducciones tales como nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales incluyendo alcoholes y aza-arilos; sustituciones de arilo a través de *IPSO* u otros mecanismos para la introducción de una variedad de grupos incluyendo nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y supresiones de grupos protectores; formación y reacción de Grignard con un electrófilo; acoplamientos cruzados mediados por un metal incluyendo reacciones de Buckvald, Suzuki y Sonigashira; halogenizaciones y otras reacciones de sustitución aromática electrofílica; formaciones de sales de diazonio y reacciones de estas especies; eterificaciones; condensaciones, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones ciclativas que derivan en grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y la reacción de la especie arilo-metal consiguiente con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o una amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacciones de sustitución nucleofílica; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamidas; clorosulfonaciones; hidrólisis de ésteres y otras relacionadas.

45 [0112] Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas estas variantes de dichos compuestos se sitúan dentro del alcance de la invención. En particular, cuando R⁸ es OH y orto con respecto a un nitrógeno, aunque se ilustre con una fórmula como -N=C(OH)-, debe entenderse que la forma tautomérica -NH-C(O)- también se sitúa dentro del alcance de la fórmula.

50 [0113] En las descripciones de las síntesis que se ofrecen a continuación, algunos precursores se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, y GFS Chemicals.

55 [0114] Compuestos de la invención, incluyendo aquellos enumerados en la tabla de actividades, se pueden realizar a través de los métodos y planteamientos descritos en la siguiente sección de experimentos, y mediante el uso de transformaciones convencionales de química orgánica que son bien conocidas para aquellos versados en la técnica.

60 Ejemplos

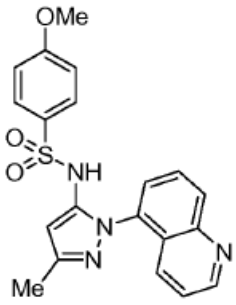
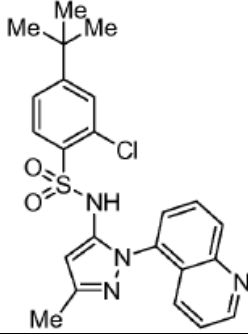
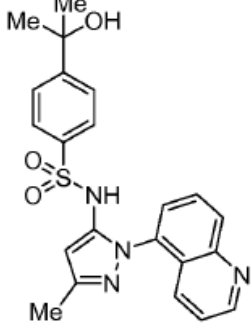
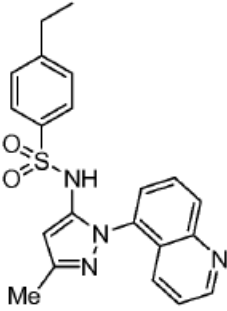
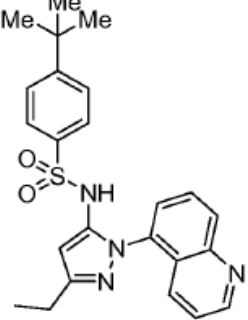
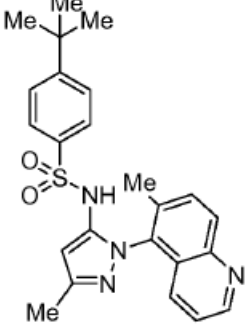
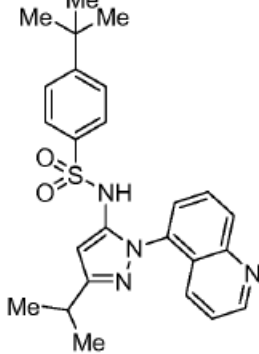
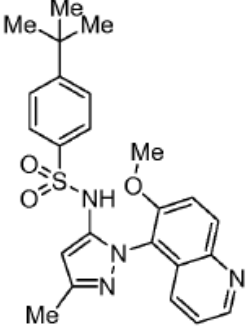
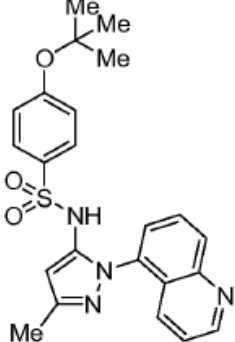
[0115] Compuestos ejemplificativos de la invención y de composiciones farmacéuticas de la invención incluyen los compuestos enumerados en la siguiente tabla. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en esta tabla son también útiles en la invención y en composiciones farmacéuticas de la invención. Estos compuestos se

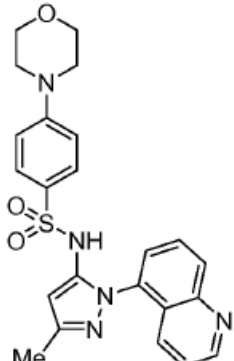
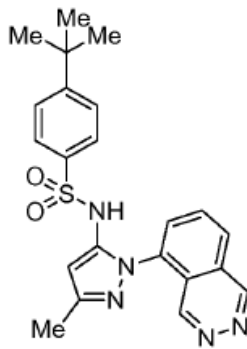
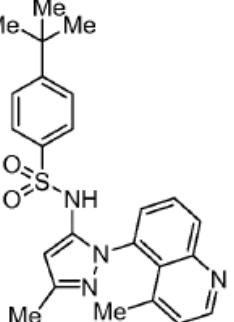
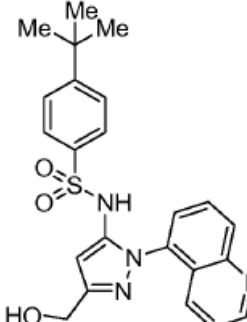
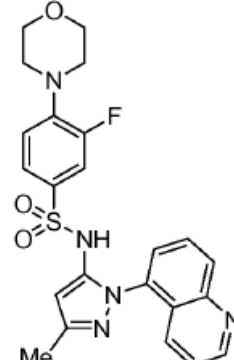
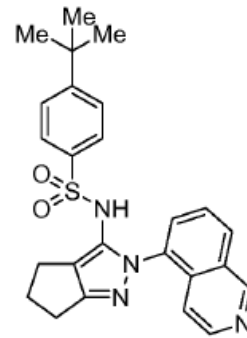
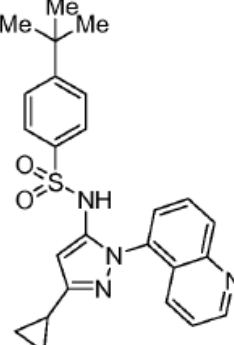
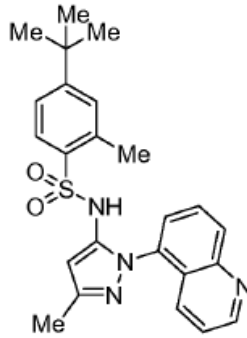
sitúan dentro del alcance de la presente invención, y se sometieron a prueba en relación con la actividad del CCR(9) según se describe posteriormente.

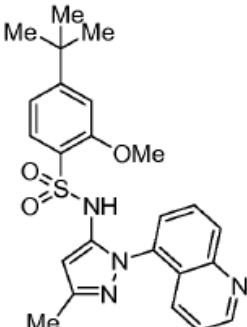
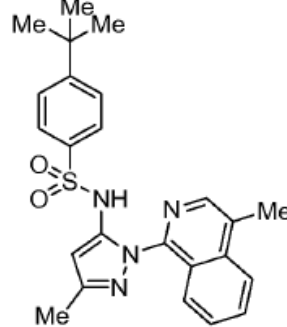
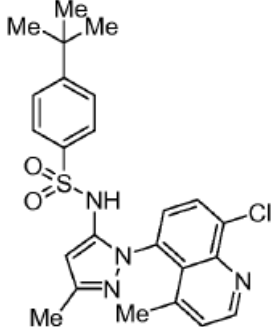
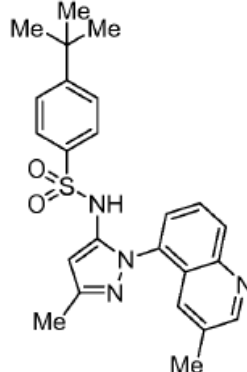
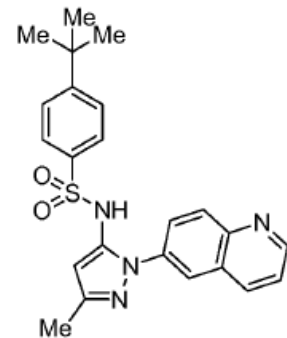
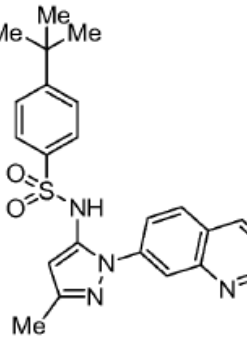
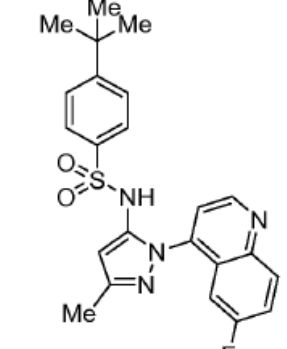
5 **[0116]** Compuestos de la invención se sometieron a ensayo en relación con su actividad en el ensayo de quimiotaxis descrito en la presente, bajo la sección posterior titulada “Ejemplo de ensayo in vitro” en la que se describe el “ensayo de quimiotaxis”. Todos los compuestos enumerados en la Tabla 1 tienen una IC₅₀ de <1.000 nM en el ensayo de quimiotaxis.

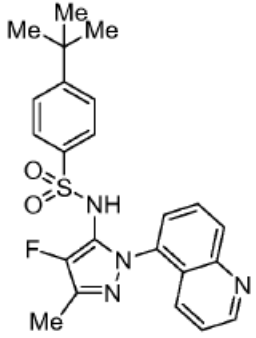
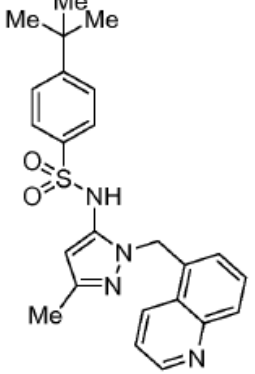
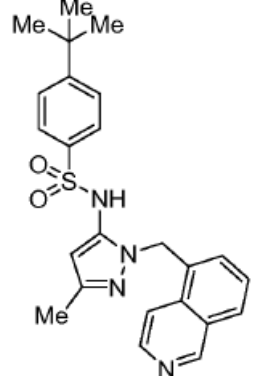
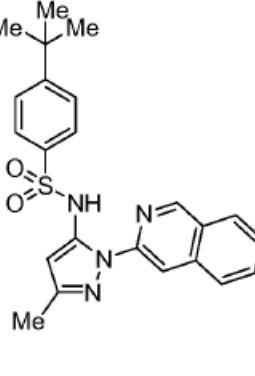
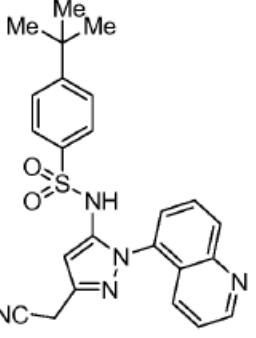
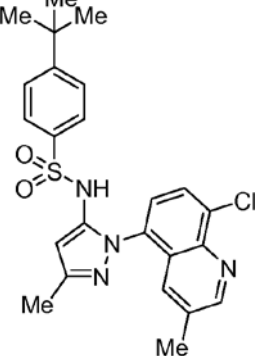
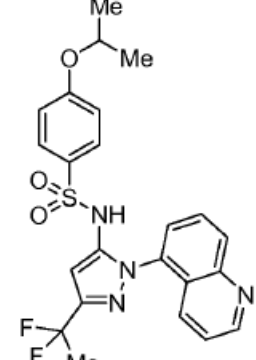
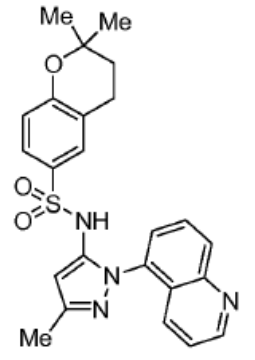
10 **Tabla 1: compuestos ejemplificativos con actividad CCR(9) en el ensayo de movilización de calcio.** Los compuestos que presentan un valor de IC₅₀ inferior a 100 nM se marcan con (+++); de 100 a 1.000 nM se marcan con (++) ; y por encima de 1.000 nM se marcan con (+).

Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺	Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺
	+		+++
	+++		+++
	+++		+++
	+++		+++

Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺	Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺
	++		+++
	+++		+++
			+++
	+++		++
	+++		++

Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺	Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		+
	+++		+++
	+++		+++
	+++		++

Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺	Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		+++
			+++
	++		+++
	+++		+++

Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺	Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		++
	+++		+++
	+++		+++
	+++		+++

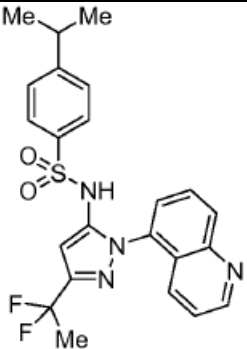
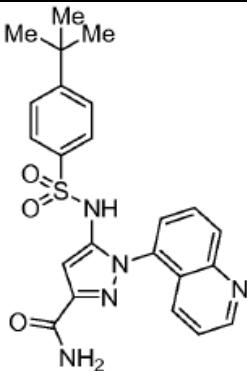
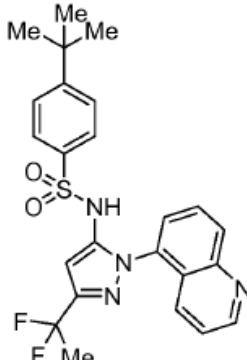
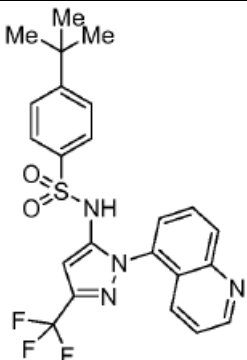
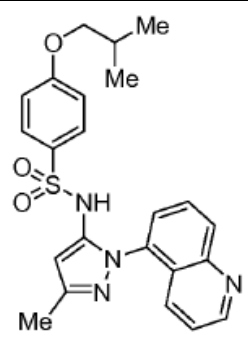
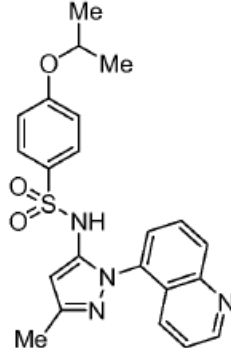
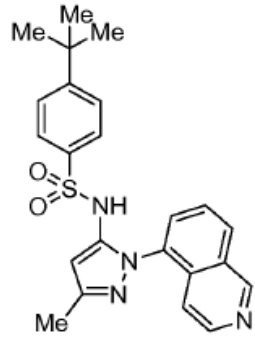
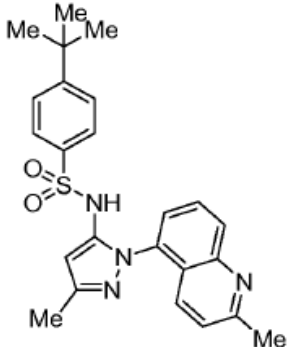
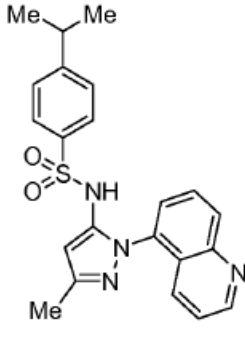
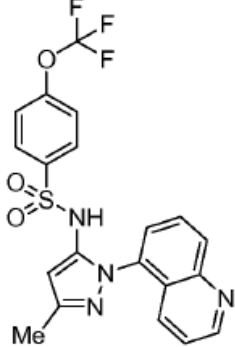
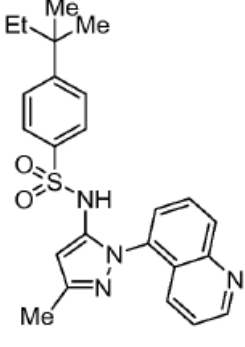
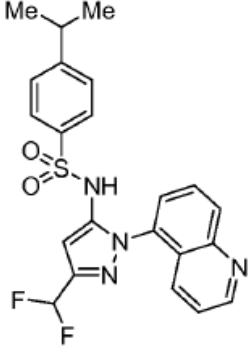
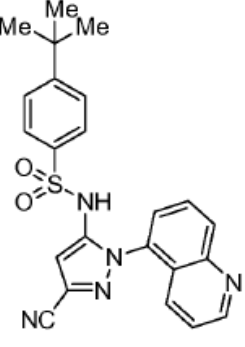
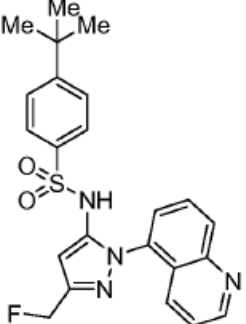
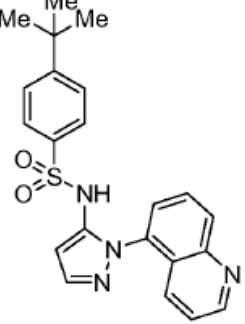
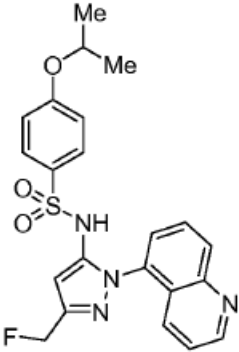
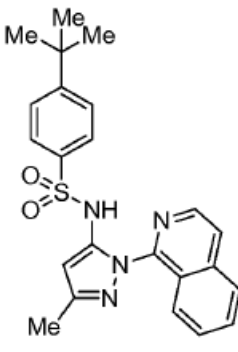
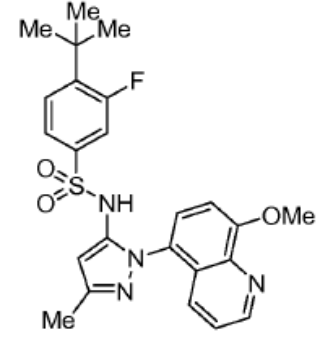
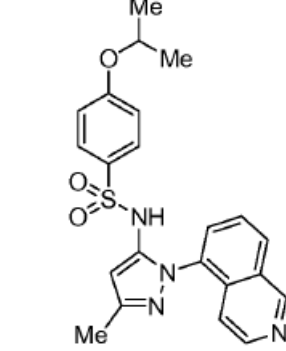
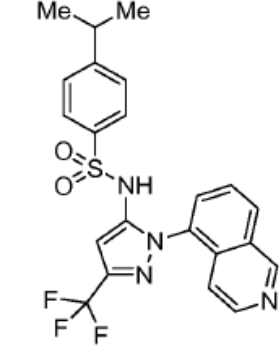
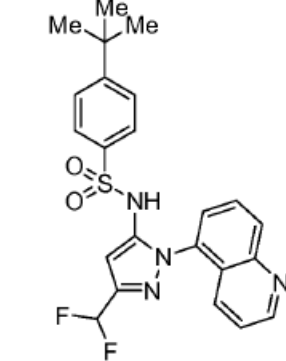
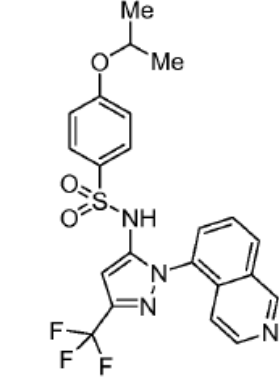
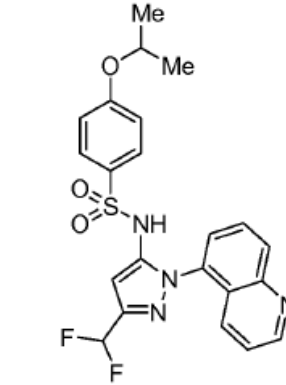
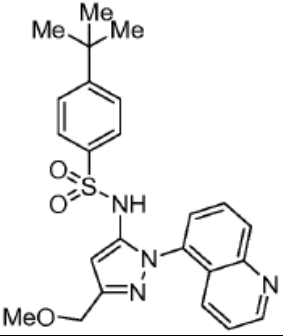
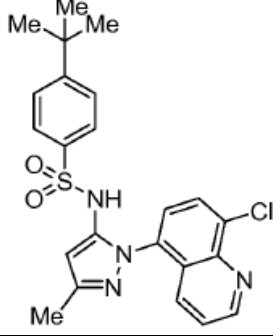
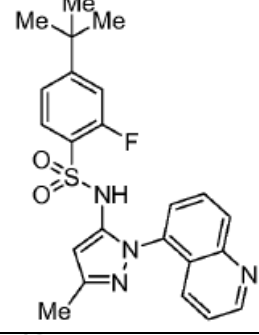
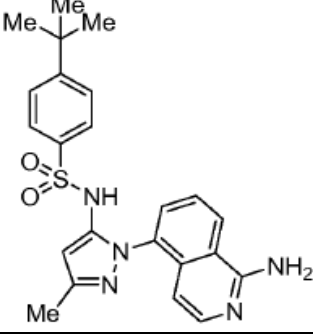
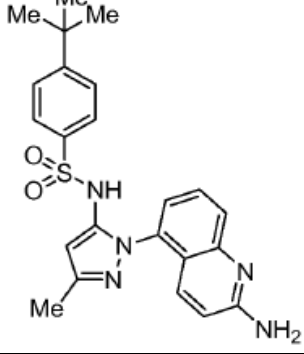
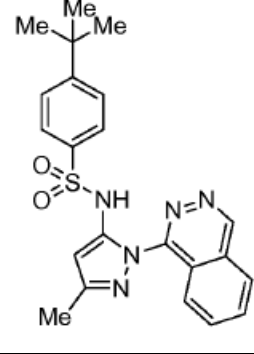
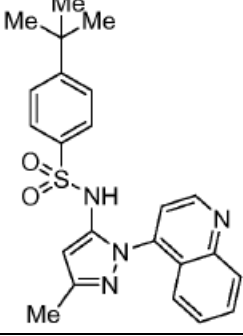
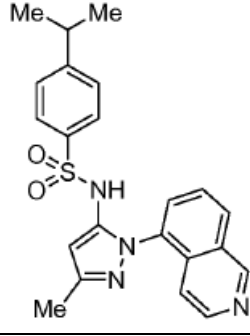
Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺	Estructura Química	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		++
	+++		

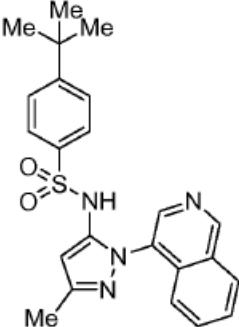
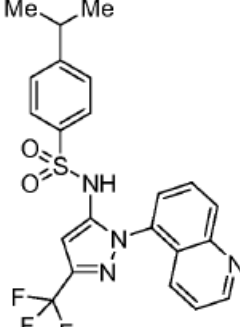
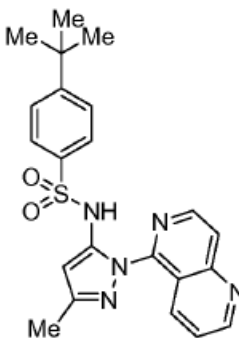
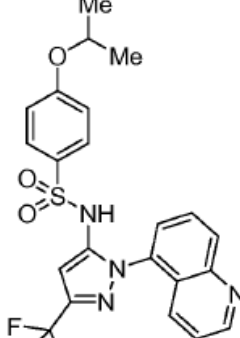
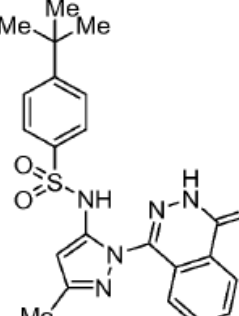
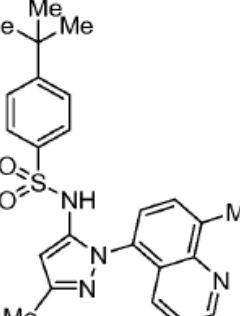
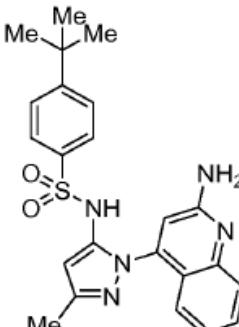
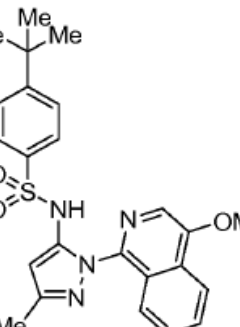
Tabla 2: compuestos ejemplificativos con actividad CCR(9) en el ensayo de migración de suero. Los compuestos que presentan un valor de EC₅₀ inferior a 500 nM se marcan con (+++); de 501 a 2.500 nM se marcan con (++); y por encima de 2.501 nM se marcan con (+).

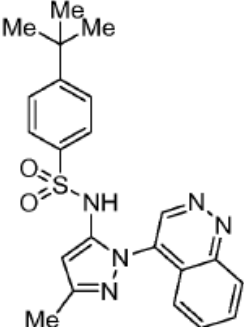
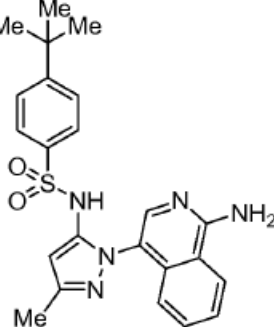
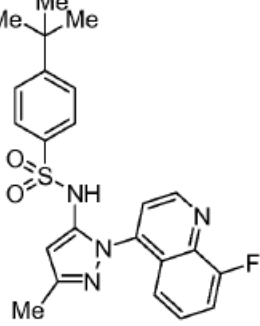
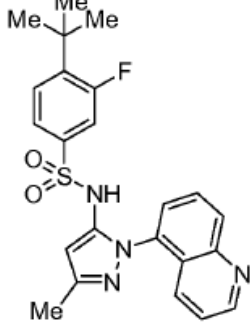
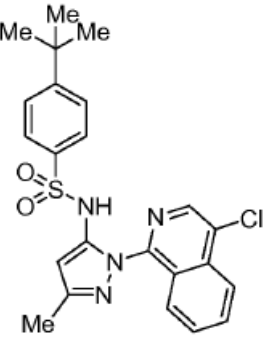
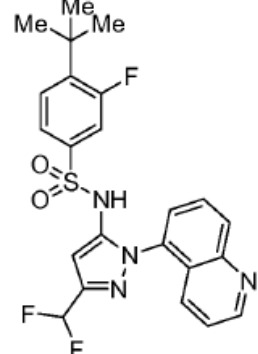
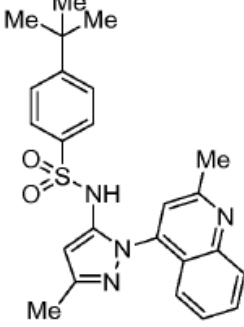
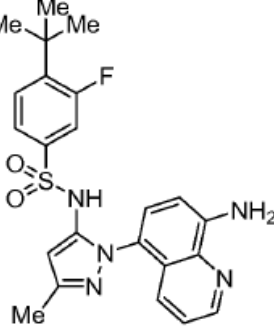
Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	++		+
	++		++

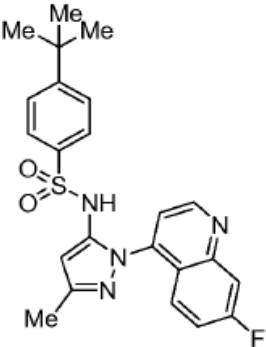
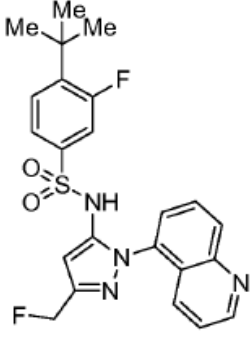
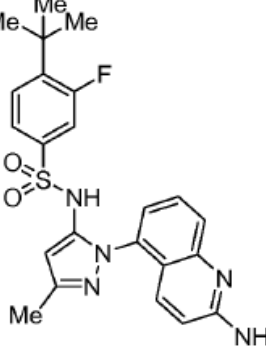
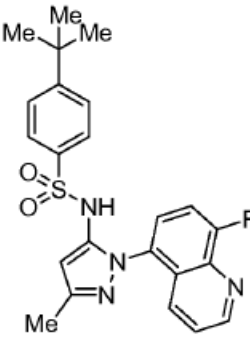
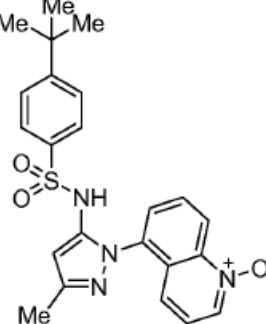
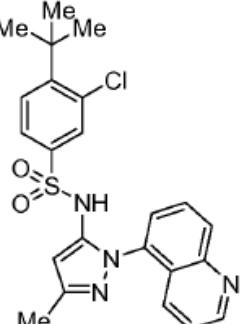
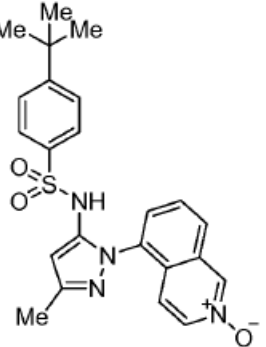
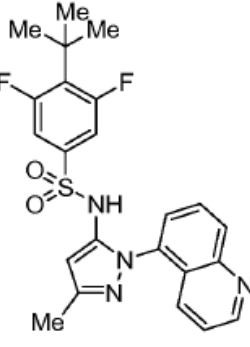
Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	+++		++
	++		++
	++		++
	+++		+

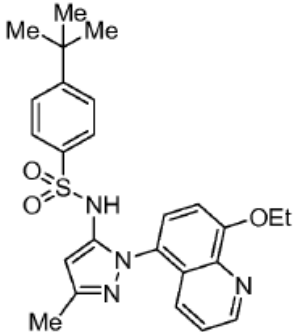
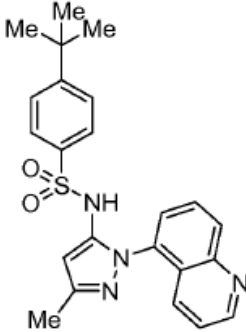
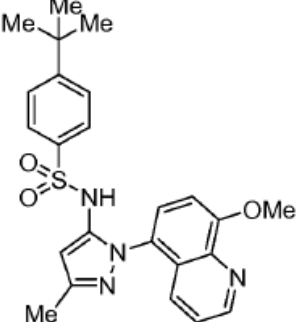
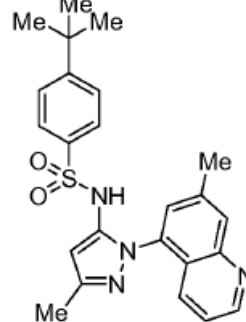
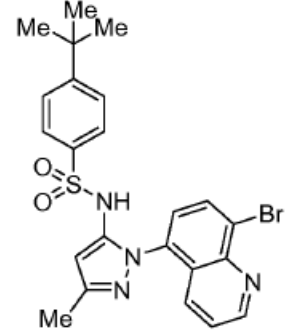
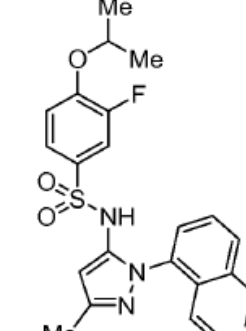
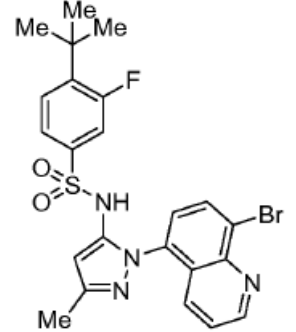
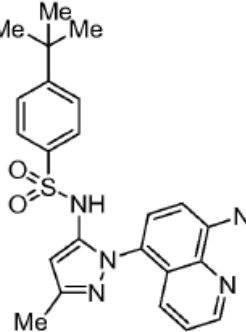
Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	<p>++</p>		<p>++</p>
	<p>+++</p>		<p>++</p>
	<p>++</p>		<p>+++</p>
	<p>++</p>		<p>+++</p>

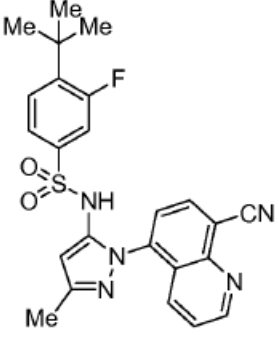
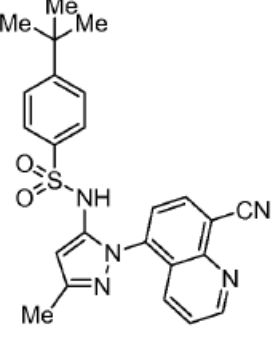
Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	+++		+++
	++		++
	+++		++
	++		++

Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	++		++
	++		+
	++		++
	++		++

Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	++		++
	++		+++
	+		++
	++		++

Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	<p>++</p>		<p>+++</p>
	<p>+++</p>		<p>++</p>
	<p>++</p>		<p>++</p>
	<p>+</p>		<p>+++</p>

Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	<p>++</p>		<p>+++</p>
	<p>+++</p>		<p>++</p>
	<p>++</p>		<p>++</p>
	<p>+++</p>		<p>+++</p>

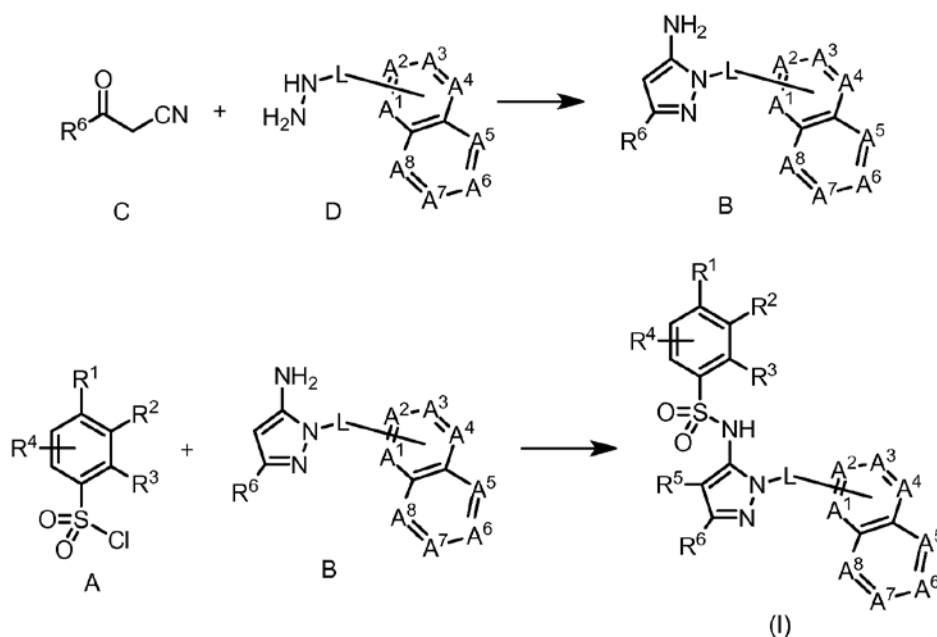
Estructura Química	A2	Estructura Química	A2
	+++		++

[0117] Los reactivos y disolventes usados posteriormente se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Se registraron $^1\text{H-NMR}$ en un espectrómetro de NMR de 400 MHz Varian Mercury. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (br, ancho; s, single; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete) y número de protones. Se informa de los resultados de la espectrometría de masas como la relación de la masa con respecto a la carga, seguida por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas, se informa de un único valor de m/e para el ión M+H (o, según se indique, M-H, M+Na) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de los isótopos se corresponden con las fórmulas esperadas en todos los casos. Se efectuó un análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) en un espectrómetro de masas con electropulverización MSD de Hewlett-Packard usando la HPLC HP1100 para la entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro, con el disolvente entregado, en el espectrómetro de masas, que efectuó un barrido de 100 a 1.500 daltons. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo / agua con ácido fórmico 1% como disolvente entregado. Los compuestos proporcionados posteriormente también se pudieron analizar en el modo ESI negativo, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo / agua como sistema de entrega.

[0118] Compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante la Síntesis General A que se muestra a continuación. El tratamiento de un cloruro de arilsulfonilo de fórmula A con la pirazol amina B en presencia de una base, tal como piridina, a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 °C, proporciona las aril sulfonamidas de fórmula C. Las pirazol aminas, B, se pueden sintetizar con el tratamiento de hidrazina D con nitrilo C a una temperatura elevada adecuada, en un disolvente tal como etanol. Una persona versada en la materia entenderá que puede que resulte necesario proteger los sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 , tal como conocen los expertos en la materia, con grupos protectores convencionales durante la síntesis, en función de su reactividad a las condiciones de reacción.

Síntesis general A

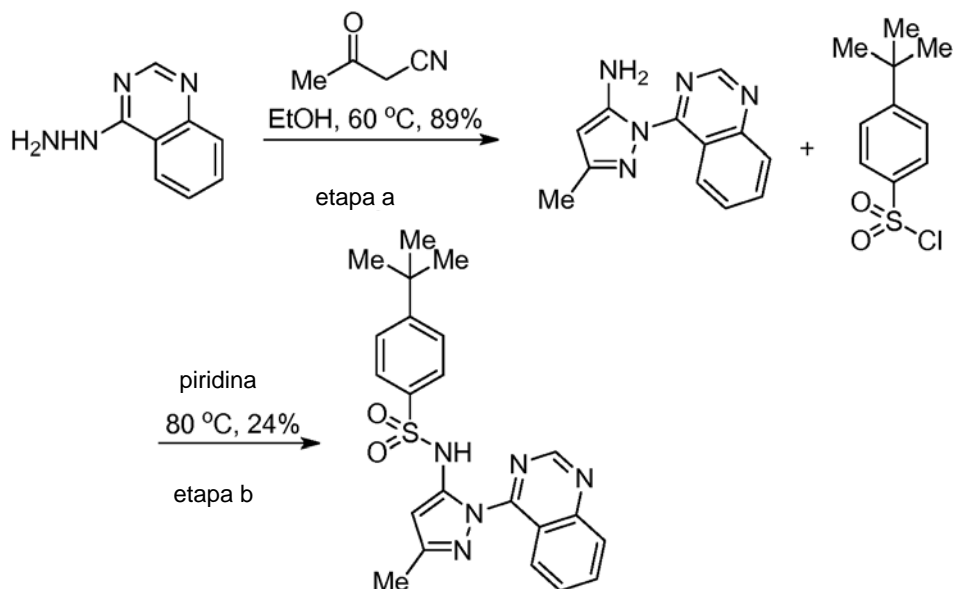
[0119]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y L son tal como se ha definido anteriormente y Z se representa con el sistema anular que contiene A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 y A^8 .

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

[0120]

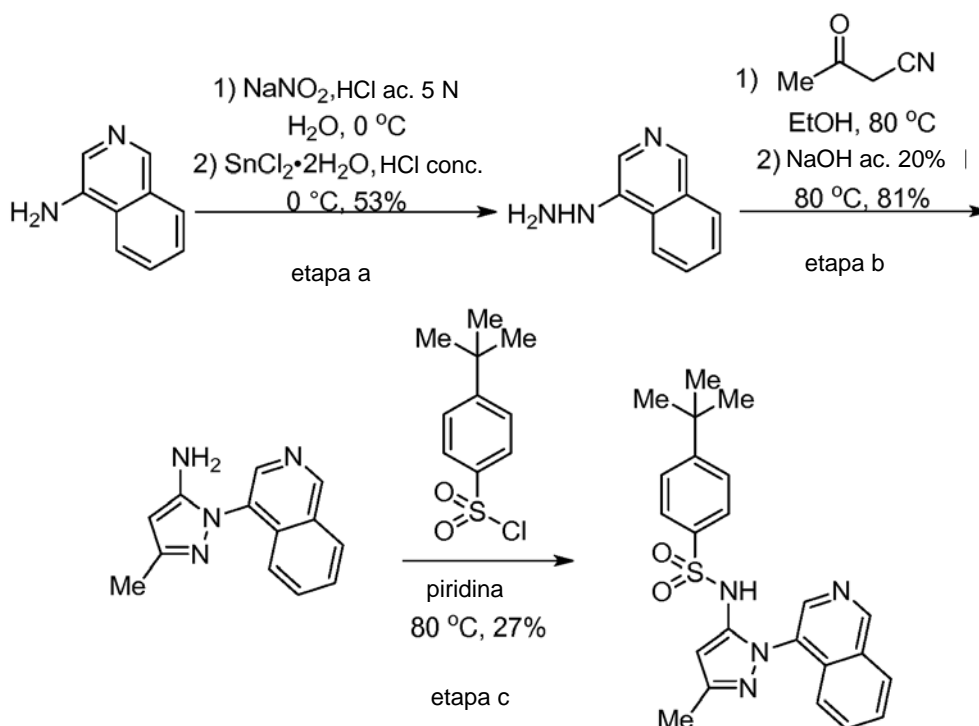


a) A una solución en agitación de 4-hidracinoquinazolina (0,16 g; 1,0 mmol) y 3-oxo-butironitrilo (0,083 g; 1,0 mmol) en etanol (10 mL) se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 30% en hexanos) para conseguir el compuesto deseado (0,20 g; 0,089 mmol; 89%).

b) A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,084 g; 0,36 mmol) y 3-metil-1-(quinazolin-4-il)-1H-pirazol-5-amina (0,067 g; 0,030 mmol) en piridina (0,6 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 5-60% en hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,30 g; 0,071 mmol; 24%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,92 (s, 1H), 9,27 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 0,8; 8,4 Hz; 1 H), 7,89 (ddd, *J* = 1,2; 6,8; 8,4 Hz; 1 H), 7,66-7,61 (m, 2 H), 7,28-7,25 (m, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₄F₃N₅O₂S [M + H]⁺ 422,2; hallado 422,3.

Ejemplo 2: síntesis de 4-*t*-butil-N-(1-(isoquinolin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

[0121]



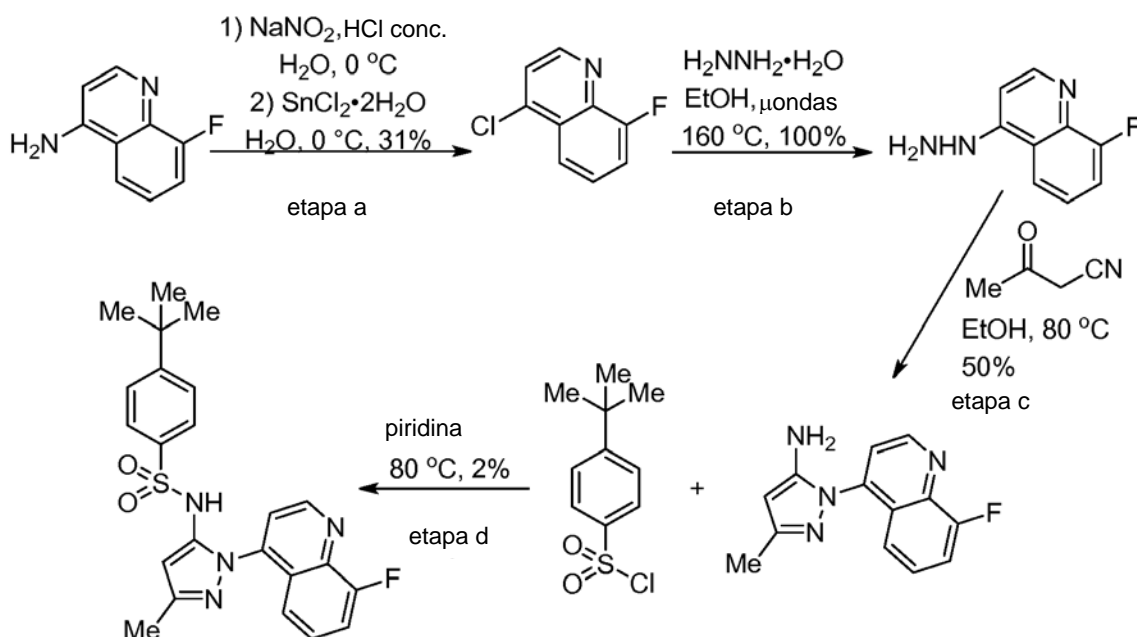
a) a una solución en agitación de 4-aminoisoquinolina (1,4 g; 10,0 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 5 N (12 mL) a 0 °C se le adicionó una solución de nitrito sódico (NaNO_2 ; 0,069 g; 10,0 mmol) en agua desionizada (1 mL), mientras que la temperatura interna se mantenía por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y se adicionó gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 5,6 g; 25,0 mmol) disuelto en ácido clorhídrico concentrado (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y la solución se ajustó a un pH ~ 12-14 con hidróxido de sodio acuoso 20%. La mezcla se extrajo con $\text{CHCl}_3/\text{PrOH}$ 2:1. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 50% en hexanos) para obtener el compuesto deseado (0,84 g; 5,3 mmol; 53%).

b) A una suspensión en agitación de 4-hidracinilisoquinolina (0,32 g; 2,0 mmol) y 3-oxo-butironitrilo (0,16 g; 0,19 mmol) en etanol (10 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 20% (1 mL) a la mezcla de reacción y se calentó adicionalmente a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 50-100% en hexanos) para el producto deseado (0,36 g; 1,6 mmol; 81%).

c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,10 g; 0,43 mmol) y 1-(isoquinolin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (0,080 g; 0,36 mmol) en piridina (5 mL) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 50-100% en hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,18 g; 0,12 mmol; 27%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,87 (dd, $J = 1,6; 6,8$ Hz; 1 H), 7,58-7,53 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,39-7,35 (m, 3 H), 6,25 (s, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 421,2, hallado 422,2.

Ejemplo 3: síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(1-(8-fluoroquinolin-4-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

[0122]



5 a) A una solución en agitación de 8-fluoroquinolin-4-amina (1,0 g; 6,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (6,2 mL) y agua desionizada (6,0 mL) a 0°C se le adicionó una solución de NaNO_2 (0,51 g; 7,4 mmol) en agua desionizada (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y, a continuación, se adicionó gota a gota una solución de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,8 g; 12,4 mmol) disuelto en agua desionizada (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y la suspensión se basificó con carbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo con $\text{CHCl}_3/\text{PrOH}$ 2:1. La capa orgánica se lavó con bisulfato de sodio acuoso 1 M, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se usó directamente sin purificación adicional (0,34 g; 1,9 mmol; 31%).

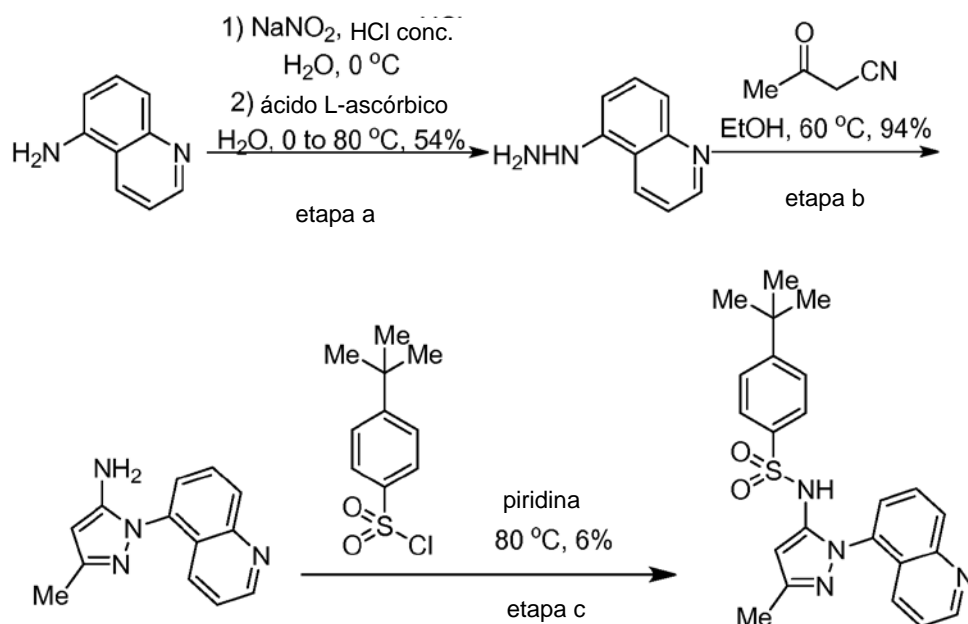
15 b) A una solución de 4-cloro-8-fluoroquinolina bruta (0,27 g; 1,5 mmol) y $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,5 mL; 16,6 mmol) en etanol (1,6 mL) se calentó a 160°C en microondas durante 1 h con agitación. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se adicionó bicarbonato sódico saturado acuoso a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se extrajo con $\text{CHCl}_3/\text{PrOH}$ 2:1 (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,27 g; 1,5 mmol; 100%).

20 c) A una solución en agitación de 8-fluoro-4-hidracinilquinolina bruta (0,27g; 1,5 mmol) y 3-oxo-butironitrilo (0,15 g; 0,19 mmol) en piridina (3 mL) se calentó a 80°C durante 15 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó bicarbonato sódico saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,14 g; 0,76 mmol; 50%).

25 d) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,13 g; 0,55 mmol) y 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-5-amina bruta (0,14 g; 0,55 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 80°C durante 15 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,005 g; 0,011 mmol; 2%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 4,8$ Hz; 1 H), 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz; 1 H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz; 1 H), 7,47-7,41 (m, 5 H), 7,13 (d, $J = 4,8$ Hz; 1 H), 6,20 (s, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 439,5, hallado 439,3.

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

[0123]



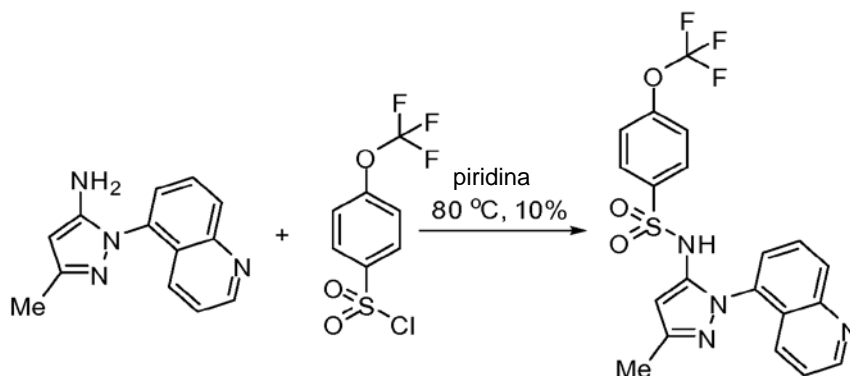
a) Una solución de 5-aminoquinolina (0,75 g; 5,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3,8 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min. Una solución de nitrito sódico (0,43 g; 6,2 mmol) en agua desionizada (0,5 mL) se adicionó a la mezcla de reacción fría durante 10 min y se agitó a 0 °C durante 1 h, para formar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

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

c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,59 g; 2,5 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina bruta (0,47 g; 2,1 mmol) en piridina (0,6 mL) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , metanol 1-10% que contenía hidróxido de amonio 10% en diclorometano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,18 g; 0,12 mmol; 6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (dd, $J = 1,2; 4,0$ Hz; 1 H), 8,11(d, $J = 8,4$ Hz; 1 H), 7,58-7,53 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29-7,23 (m, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$M + \text{H}$]⁺ 421,2, hallado 421,3.

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

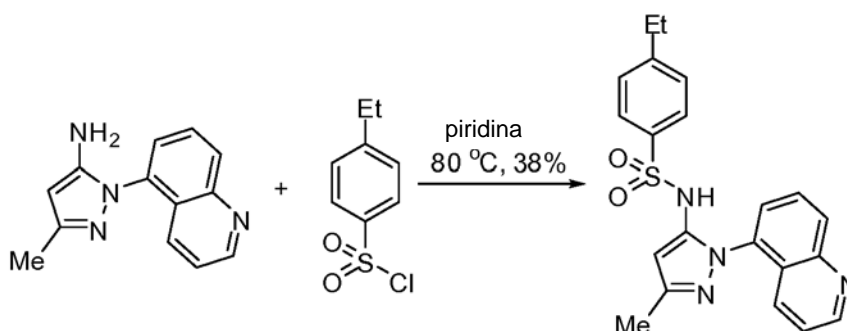
30 [0124]



5
10
[0125] A una mezcla en agitación de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonilo (0,060; 0,23 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,50 g; 0,22 mmol) en piridina (1,0 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 2-10% en diclorometano) y purificación mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,010 g; 0,22 mmol; 10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,56 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,21-7,17 (m, 4 H), 6,12 (s, 1 H), 2,34 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₁₆F₃N₄O₃S [M + H]⁺ 449,1, hallado 449,7.

Ejemplo 6: síntesis de 4-etil-N-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)benzenosulfonamida

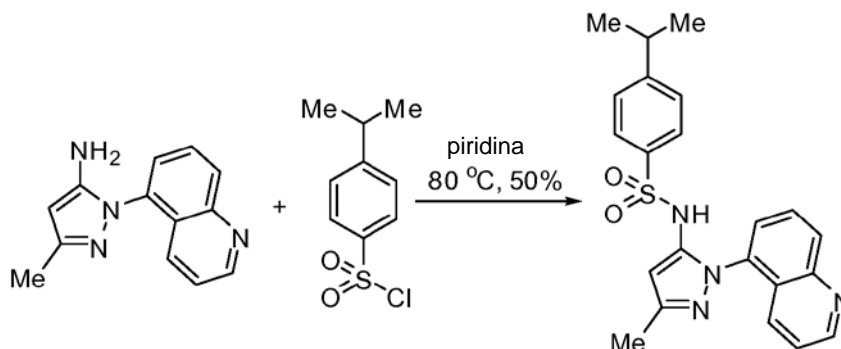
15 [0126]



20
25
[0127] Una mezcla de cloruro de 4-etilbenzenosulfonilo (0,033 g; 0,16 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,030 g; 0,13 mmol) en piridina (1,0 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,019 g; 0,049 mmol; 38%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (dd, *J* = 2,0, 4,0 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,51-7,46 (m, 3 H), 7,27-7,23 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 2,68 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁N₄O₂S [M + H]⁺ 393,2, hallado 393,2.

Ejemplo 7: síntesis de 4-isopropil-N-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)benzenosulfonamida

30 [0128]



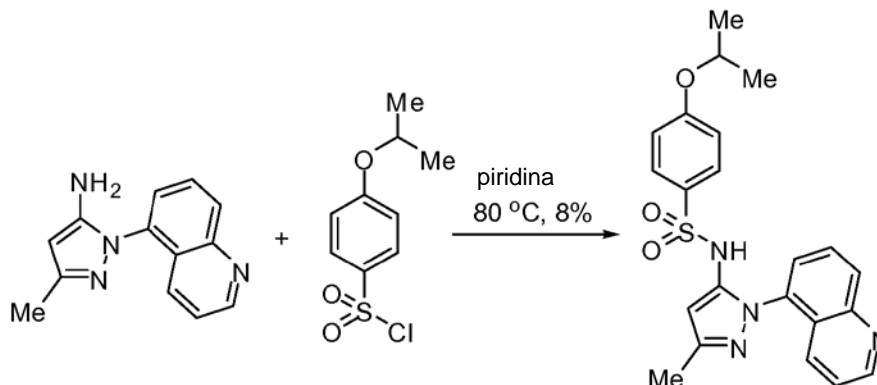
35
40
[0129] Una mezcla de cloruro de 4-*t*-pentilbenzenosulfonilo (0,028 g; 0,13 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,023 g; 0,10 mmol) en piridina (1,0 mL) se calentó a 80 °C durante 18 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,020 g; 0,05 mmol; 50%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,87-7,33 (m, 2 H), 7,72-7,70

(m, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 3,04-2,98 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,29 (s, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{23}N_4O_2S$ $[M + H]^+$ 407,2, hallado 407,0.

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

5

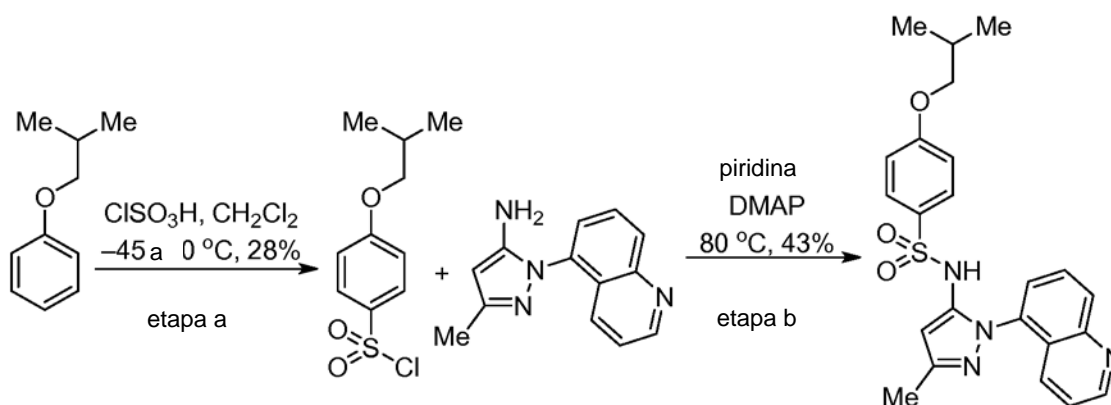
[0130]



[0131] Una mezcla agitada de cloruro de 4-isopropoxibenceno-1-sulfonilo (0,10 g; 0,52 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,10 g; 0,44 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó bicarbonato sódico saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO_2 , metanol 2-10% en diclorometano), seguida por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,15 g; 0,036 mmol; 8%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (dd, $J = 2,0, 4,0$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 8,4$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,25-7,21 (m, 2 H), 7,14 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 4,57 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{23}N_4O_3S$ $[M + H]^+$ 423,2, hallado 423,0.

Ejemplo 9: síntesis de 4-isobutoxi-N-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

[0132]



25

a) A una solución en agitación de isobutoxibenceno (0,60 g; 4,0 mmol) en diclorometano (5 mL) a -45 °C se adicionó gota a gota ácido clorosulfónico (0,6 mL; 9,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota ácido clorosulfónico adicional (0,6 mL; 9,1 mmol). La mezcla de reacción a continuación se agitó a 0 °C durante 1 h, y se vertió en hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 5-10% en hexanos) para obtener cloruro de 4-isobutoxibenceno-1-sulfonilo (0,32 g; 1,1 mmol; 28%).

30

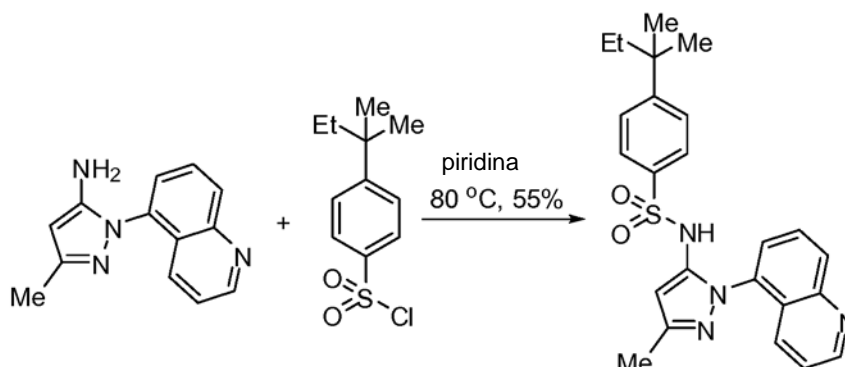
b) Una mezcla agitada de cloruro de 4-isobutoxibenceno-1-sulfonilo (0,060 g; 0,24 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,050 g; 0,22 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP; 0,025 g; 0,20 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó bicarbonato sódico saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano.

35

La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , metanol 2-5% en diclorometano), seguida por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,041 g; 0,094 mmol; 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 7,23 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 3,72 (dd, $J = 2,0, 6,4$ Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,13 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 1,08 (dd, $J = 2,4, 6,4$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 437,2, hallado 437,0.

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

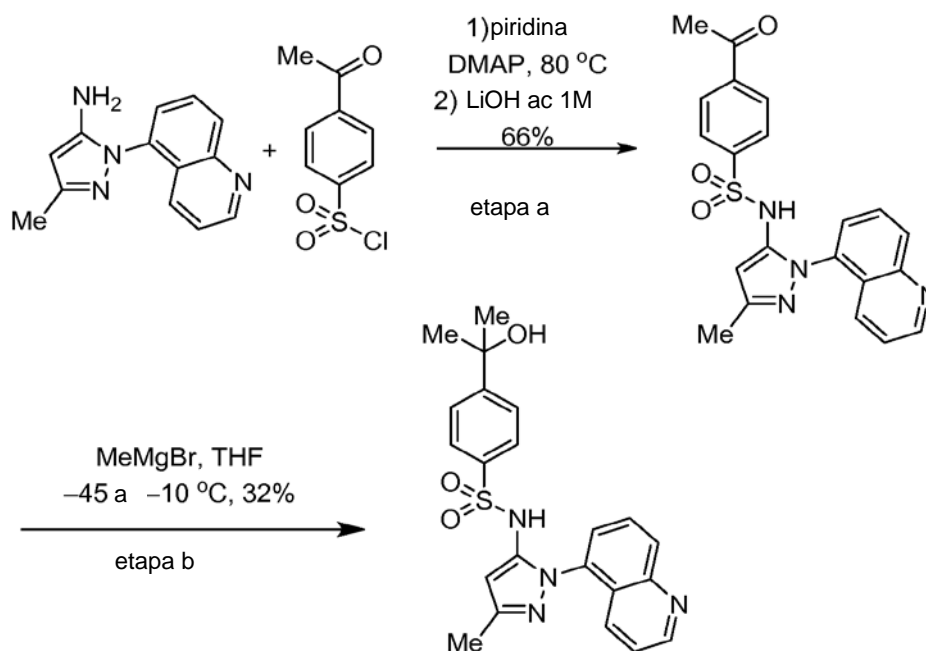
[0133]



15 [0134] Una mezcla de cloruro de 4-*t*-pentilbencenosulfonilo (0,13 g; 0,53 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-
 20 amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,10 g; 0,44 mmol) en piridina (1,0 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h con agitación. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de
 25 reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,11 g; 0,24 mmol; 55%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,54 (dd, $J = 4,8, 8,4$ Hz, 1 H), 7,46-7,43 (m, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,70 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,34 (s, 6 H), 0,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435,2, hallado 435,1.

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

[0135]



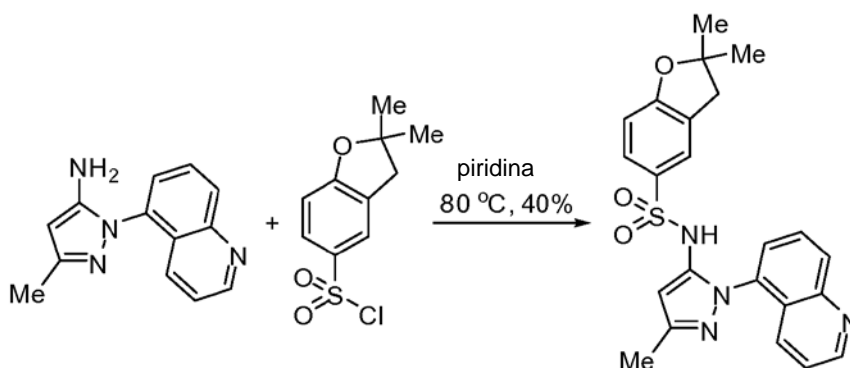
30

a) Una mezcla de cloruro de 4-acetilbenceno-1-sulfonilo (0,050 g; 0,22 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,060 g; 0,27 mmol) y DMAP (0,027 g; 0,22 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 80 °C durante 2,5 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó hidróxido de litio acuoso 1 M (2 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h. A la solución se le adicionó diclorometano/metanol 4:1 y se lavó con cloruro de amonio acuoso 1 M (5 mL). La solución se ajustó a pH ~ 8-9 con hidróxido de amonio y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 2-5% en diclorometano). A continuación, el producto se recrystalizó en una cantidad mínima de diclorometano/metanol 4:1, y el sólido se recogió por filtración para obtener el sólido deseado (0,059 g; 0,15 mmol; 66%).

b) Una solución de bromuro de metil magnesio (solución 1,4 M en tolueno/THF 3:1; 1,4 mL; 2,0 mmol) se adicionó a un matraz que contenía 4-acetil-N-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-il)benzenosulfonamida (0,059 g; 0,15 mmol) en THF (6 mL) a -45 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -10 °C durante 1 h, y se adicionó diclorometano/metanol 4:1 (2 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-a H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,020 g; 0,047 mmol; 32%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,51-7,47 (m, 3 H), 7,36 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₃N₄O₃S [M + H]⁺ 433,2, hallado 433,0.

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

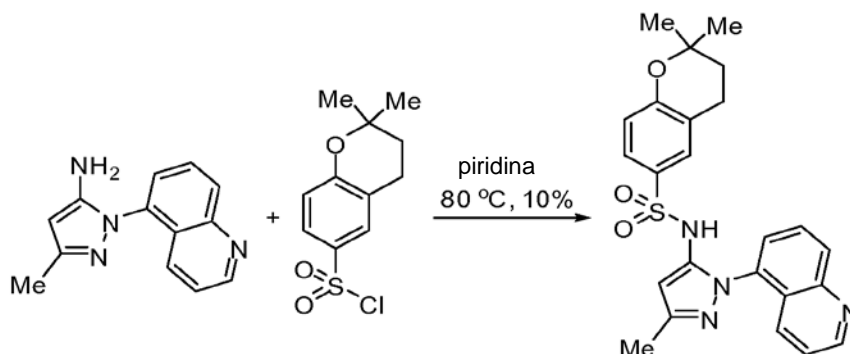
[0136]



[0137] Una mezcla en agitación de cloruro de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonilo (0,10 g; 0,41 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,11 g; 0,49 mmol) en piridina (0,41 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 0-20% en hexanos), seguida por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,070 g; 0,16 mmol; 40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 2,89 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,51 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₃N₄O₃S [M + H]⁺ 435,2, hallado 435,3.

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

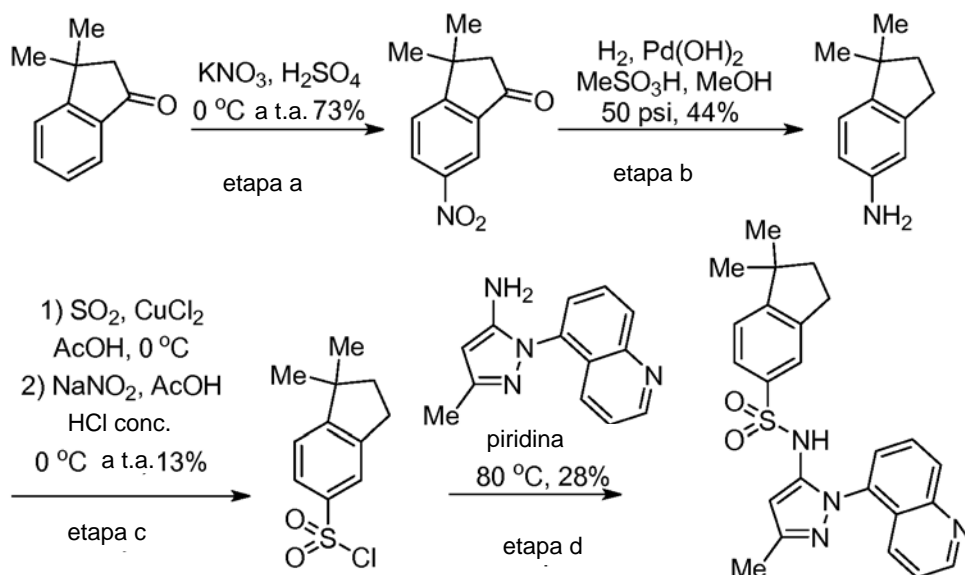
[0138]



5 **[0139]** Una mezcla en agitación de cloruro de 2,2-dimetilcroman-6-sulfonylo (0,050 g; 0,22 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,068 g; 0,26 mmol) en piridina (1,0 mL) se calentó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con bisulfato saturado acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto resultante se purificó por cromatografía *flash* SiO₂, acetato de etilo 0-20% en hexanos, seguida por HPLC de fase reversa columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,010 g; 0,022 mmol; 10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 4,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,40-7,38 (m, 2 H), 6,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 2,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 1,36 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅N₄O₃S [M + H]⁺ 449,2, hallado 449,1.

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

[0140]



20 a) A una solución en agitación de 3,3-dimetil-1-indanona (0,10 g; 0,64 mmol) en ácido sulfúrico (0,63 mL) a 0 °C, se le adicionó nitrato de potasio (KNO₃; 0,063 g; 0,63 mmol) en ácido sulfúrico (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se templó con hielo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 20% en hexanos) para obtener el producto deseado (0,096 g; 0,47 mmol; 73%).

30 b) En un matraz agitador Parr que contenía 3,3-dimetil-6-nitro-1-indanona (1,0 g; 4,8 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (Pd(OH)₂; 20% en peso; 0,52 g) en metanol (2 mL) y ácido metanosulfónico (MeSO₃H; 0,4 mL; 6,2 mmol) se hidrogenó a 50 psi durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo bruto resultante se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 100%) para obtener el producto deseado (0,34 g; 2,1 mmol; 44%).

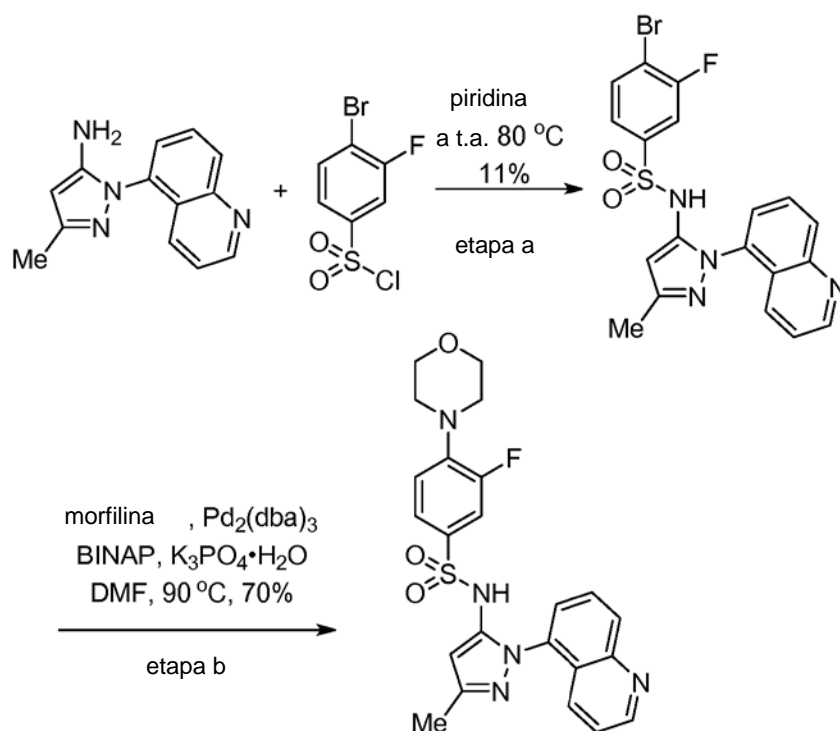
35 c) A una solución de ácido acético glacial (8 mL) a 0 °C se hizo burbujear gas de dióxido de azufre (SO₂) durante 30 min. A la mezcla de reacción se adicionó cloruro de cobre (II) (CuCl₂; 0,29 g; 2,16 mmol), y se agitó durante 30 min a 0 °C para obtener una solución de color azul/verde. En otro matraz que contenía 1,1-dimetilindan-5-amina (0,34 g; 2,13 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (4,2 mL) a 0 °C se adicionó NaNO₂ (0,22 g; 3,2 mmol) y se agitó durante 30 min. A continuación, esta solución de diazonio se adicionó lentamente a la solución de cobre preparada, y se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó lentamente a 70 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se templó con agua desionizada, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 0-10% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,067 g; 0,27 mmol; 13%).

45 d) Una mezcla de cloruro de 1,1-dimetilindan-5-sulfonylo (0,030 g; 0,13 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,028 g; 0,12 mmol) en piridina (0,12 mL) se calentó a 80

°C durante 1 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto resultante se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂; acetato de etilo 20% en hexanos), seguida por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,015 g; 0,036 mmol; 28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1 H), 8,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 2,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,18 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅N₄O₂S [M + H]⁺ 433,2, hallado 433,1.

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

[0141]



15

a) Una mezcla de cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,4 g; 5,2 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,90 g; 4,0 mmol) en piridina (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a continuación se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó ácido clorhídrico acuoso 1 N (1 mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 0-10% en acetato de etilo para obtener el producto deseado (0,20 g; 0,43 mmol; 11%).

20

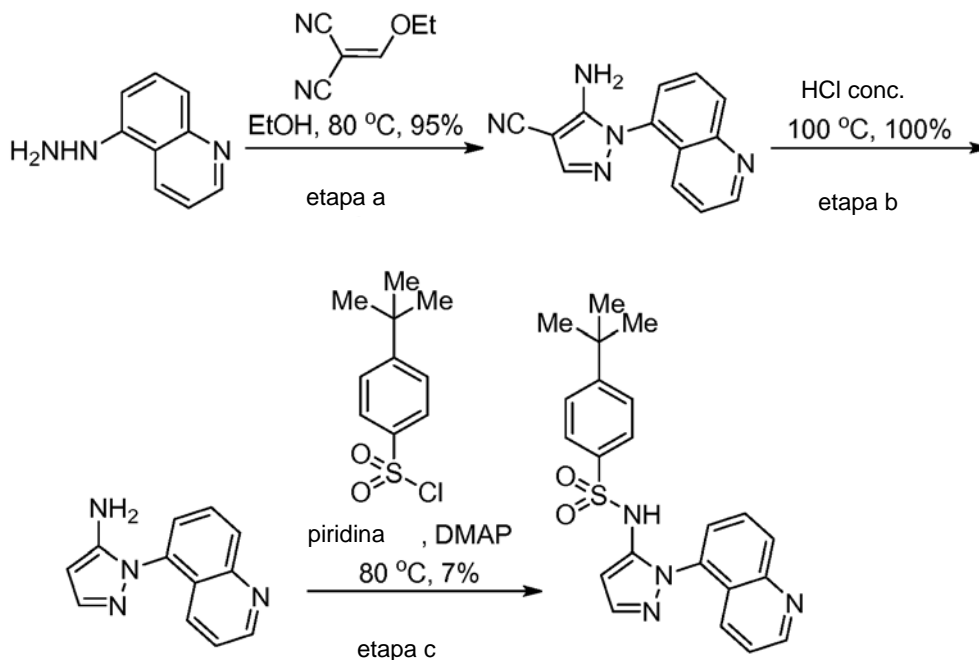
b) Una mezcla en agitación de 4-bromo-3-fluoro-*N*-(3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)benzenosulfonamida (0,07 g; 0,15 mmol), morfolina (0,066 g; 0,75 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃; 0,007 g; 0,008 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP; 0,014 g; 0,23 mmol), y fosfato de potasio monobásico (K₃PO₄·H₂O; 0,21 g; 0,90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 6 mL) anhidra se purgó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó acetato de etilo (10 mL) a la mezcla de reacción, y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,049 g; 0,11 mmol; 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 8,4, 9,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 2,4, 12,4 Hz, 1 H), 6,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 3,90-3,86 (m, 4 H), 3,21-3,18 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₃FN₅O₃S [M + H]⁺ 468,2, hallado 468,2.

30

35

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

[0142]



5

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

10

b) A una solución de 5-amino-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo bruto (0,40 g; 1,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 mL) se calentó a 100 °C durante 15 h con agitación. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se basificó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,36 g; 1,7 mmol; 100%).

15

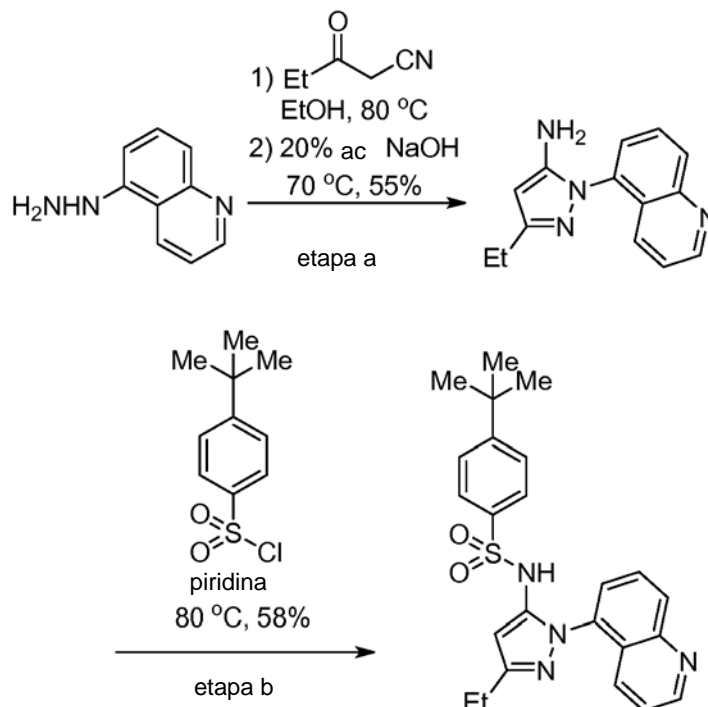
c) Una mezcla agitada de 1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina bruta (0,080 g; 0,38 mmol), cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,13 g; 0,57 mmol) y DMAP (0,068 g; 0,57 mmol) en piridina (1,5 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó bicarbonato sódico saturado acuoso a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18; acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,010 g; 0,025 mmol; 7%).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (dd, *J* = 2,0, 4,4 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,65-7,62 (m, 1 H), 7,52-7,42 (m, 3 H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₃N₄O₂S [M + H]⁺ 407,2, hallado 407,0.

20

25

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

[0143]



5

a) A una solución de 3-oxopentanitrilo (0,74 g; 7,6 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 4; 1,0 g; 6,3 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 20% (1,5 mL) a la mezcla de reacción, y a continuación se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 1-10% que contenía hidróxido de amonio 10% en diclorometano) para obtener el producto deseado (0,83 g; 3,5 mmol; 55%).

10

15

b) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,064 g; 0,27 mmol) y 3-etil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,05 g; 0,21 mmol) en piridina (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se disolvió en metanol (3 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,0 mL; 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se fraccionó entre diclorometano (3 mL) e hidrógeno sulfato de sodio acuoso 1 M (3 mL), y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,053 g; 0,12 mmol; 58%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,69-7,65 (m, 2 H), 7,59 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,51-7,47 (m, 3 H), 6,05 (s, 1 H), 2,69 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,37 (s, 9 H), 1,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₇N₄O₂S [M + H]⁺ 435,2, hallado 435,2.

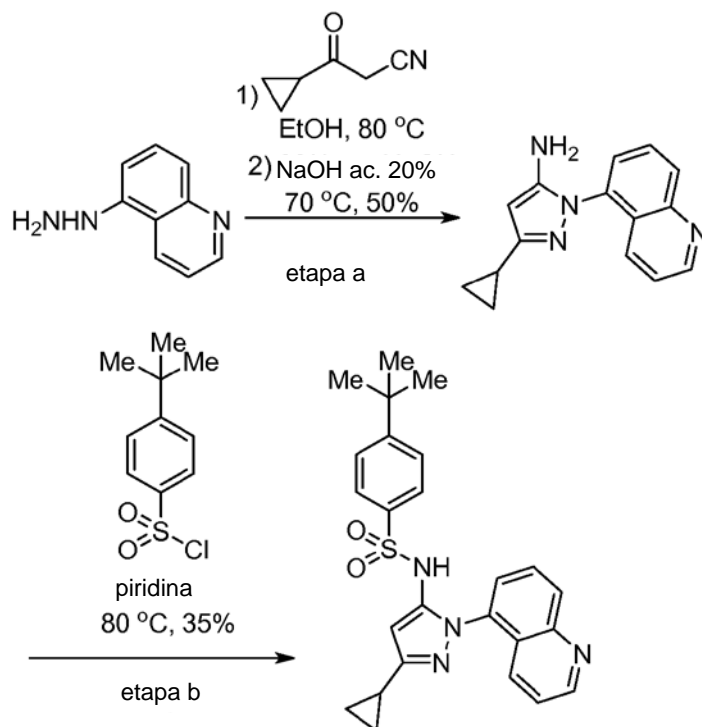
20

25

30

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

[0144]



5

a) A una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropanonitrilo (0,74 g; 7,6 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 4; 1,0 g; 6,3 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 20% (1,5 mL) a la mezcla de reacción y se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO_2 , metanol 1-10% que contenía hidróxido de amonio 10% en diclorometano) para obtener el producto deseado (0,80 g; 3,2 mmol; 50%).

10

15

b) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbenzenosulfonilo (0,061 g; 0,26 mmol) y 3-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,05 g; 0,20 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 80 °C durante 15 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto resultante se disolvió en metanol (3 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,0 mL; 1,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se fraccionó entre diclorometano (3 mL) e hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (3 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,031 g; 0,070 mmol; 35%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 5 H), 7,41 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 1,99-1,93 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H), 1,01-0,92 (m, 2 H), 0,84-0,79 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 447,2, hallado 447,2.

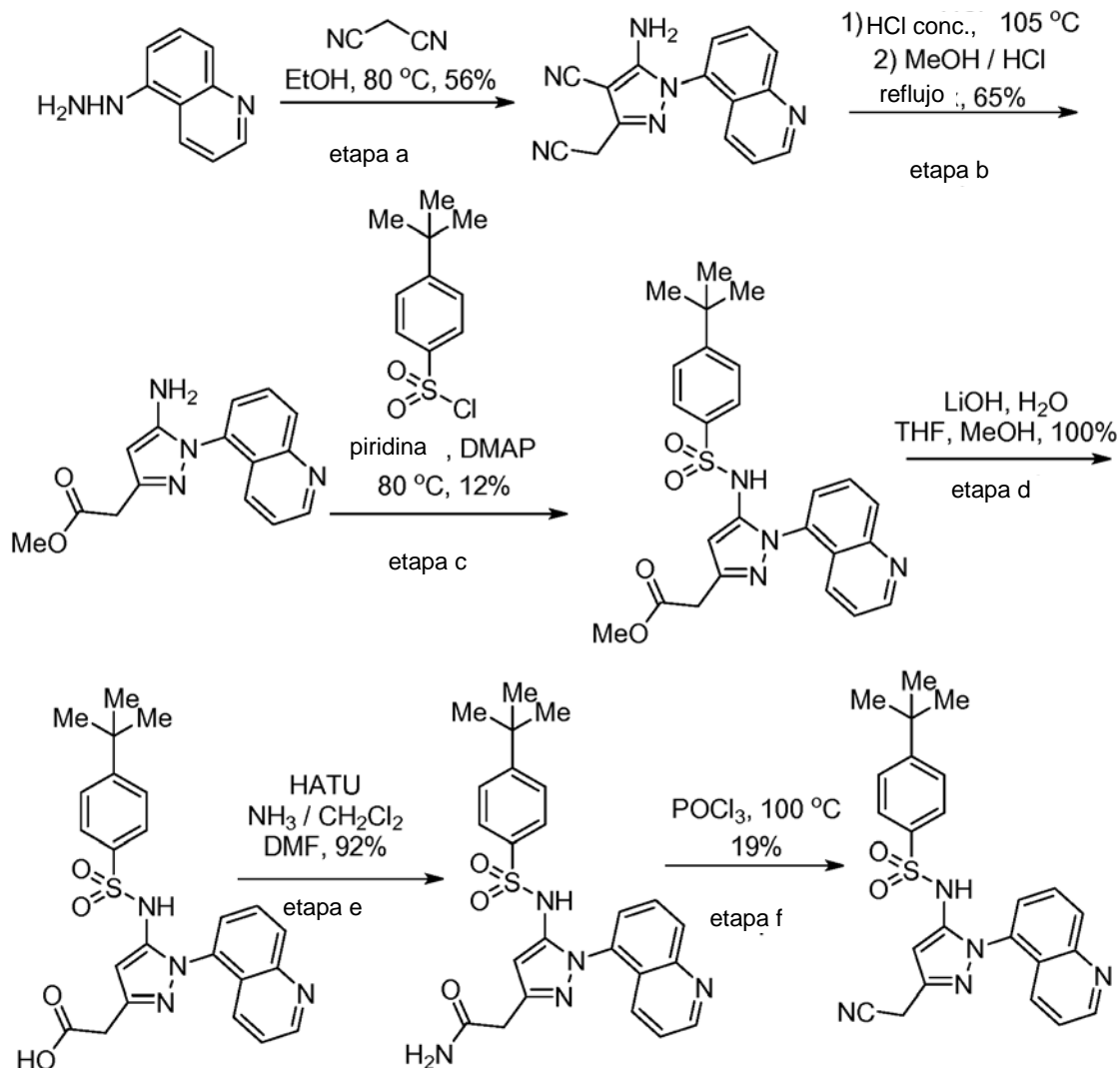
20

25

30

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

[0145]



5

a) A una solución en agitación de quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 4; 0,62 g; 3,9 mmol) en etanol (4 mL) se adicionó malononitrilo (0,51 g; 7,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó cloruro de amonio saturado acuoso (1,5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 0-5% en diclorometano) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color marrón claro (0,60 g; 2,2 mmol; 56%).

10

15

b) A una solución de 5-amino-3-(cianometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (0,60 g; 2,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (50 mL) se calentó a 105 °C durante 22 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la solución se concentró al vacío. Al residuo resultante se le adicionaron metanol (50 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1, y la capa orgánica se extrajo con cloruro de amonio saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,40 g; 1,7 mmol; 65%).

20

25

c) Una mezcla de 2-(5-amino-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo (0,55 g; 2,0 mmol) bruto, cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,30 g; 1,3 mmol), y DMAP (0,12 g; 1,0 mmol) en piridina (5 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al

vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener un sólido blanco (0,075 g; 0,16 mmol; 12%).

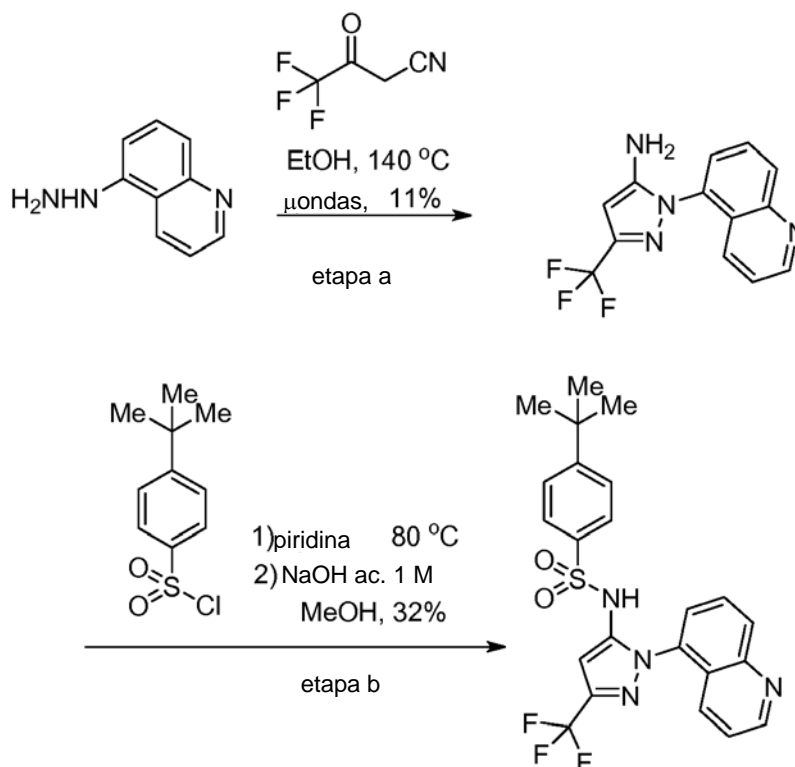
d) A una suspensión de 2-(5-(4-*t*-butilfenilsulfonamido)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetato de metilo (0,066 g; 0,14 mmol) en TFH (1 mL) y metanol (1 mL) se adicionó una solución de hidróxido de litio (0,05 g; 2,1 mmol) en agua desionizada (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la solución resultante se ajustó a un pH ~ 5 con ácido clorhídrico acuoso 5 N. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,065 g; 0,14 mmol; 100%).

e) A una solución agitada de ácido 2-(5-(4-*t*-butilfenilsulfonamido)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acético bruto (0,065 g; 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU; 0,11 g; 0,28 mmol) en DMF (1,5 mL) se adicionó una solución de amoníaco saturado en diclorometano (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se adicionó salmuera. La capa acuosa se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,060 g; 0,14 mmol; 92%).

f) A una solución en agitación de 2-(5-(4-*t*-butilfenilsulfonamido)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida bruta (0,03 g; 0,07 mmol) y oxiclورو de fósforo (V) (POCl₃; 0,5 mL; 5,4 mmol) se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo resultante se le adicionó bicarbonato sódico saturado acuoso, y se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,006 g; 0,013 mmol; 19%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (dd, J = 2,0, 4,4 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55-7,53 (m, 2 H), 7,45-7,42 (m, 3 H), 7,34 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₄H₂₄N₅O₂S [M + H]⁺ 446,2, hallado 446,3.

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

[0146]



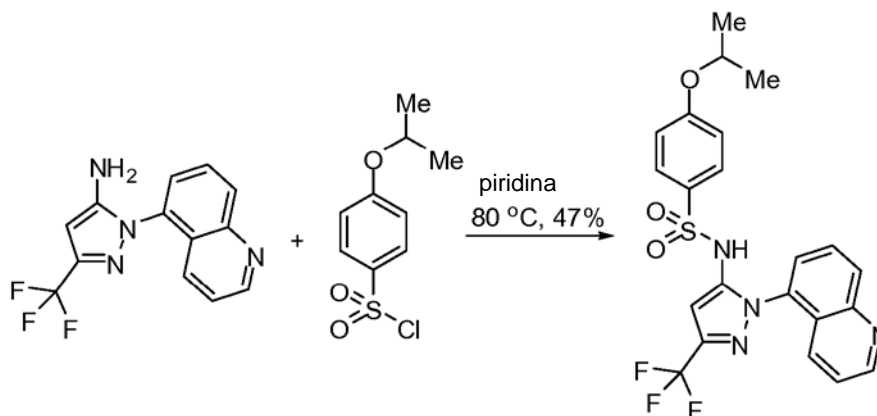
a) A una solución en agitación de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (0,40 g; 2,9 mmol) y quinolin-5-il-hidrazina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 4; 0,46 g; 2,9 mmol) en etanol (3 mL) se calentó a 140 °C en microondas durante 40 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 5-60% en

hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color marrón claro (0,087 g; 0,31 mmol; 11%).

b) A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,067 g; 0,29 mmol) y 1-(quinolin-5-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (0,011 g; 0,04 mmol) en piridina (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y se lavó con hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (1 mL). La capa acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se disolvió en metanol (3 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,0 mL; 1,0 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se fraccionó entre diclorometano (3 mL) e hidrogenosulfato de sodio acuoso 1 M (3 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,006 g; 0,013 mmol; 32%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 1,38 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₂F₃N₄O₂S [M + H]⁺ 475,2, hallado 475,3.

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

20 [0147]

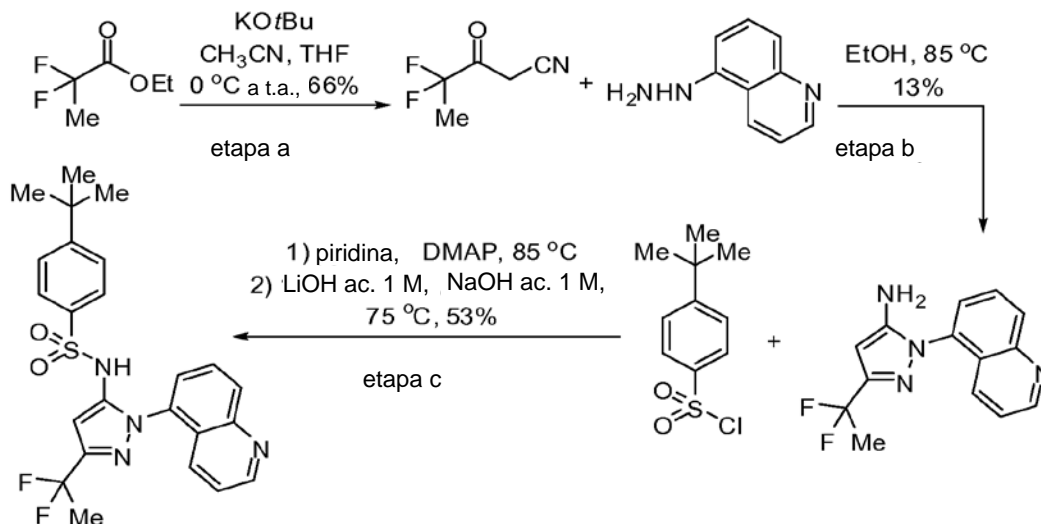


25 [0148] A una mezcla de cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (0,080 g; 0,35 mmol) y 1-(quinolin-5-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 21; 0,032 g; 0,11 mmol) en piridina (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 4 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,025 g; 0,52 mmol; 47%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,50-7,46 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,63 (pent, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₇H₂₀F₃N₄O₂S [M + H]⁺ 477,2, hallado 477,3.

30

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

[0149]



5 a) A una solución en agitación de *t*-butóxido de potasio (KO^tBu; solución 1,7 M en THF; 32 mL; 54,5 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se le adicionó 2,2-difluoropropanoato de etilo (5,0 g; 36,2 mmol) y acetonitrilo (2,8 mL; 54,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se

10 adicionó bisulfato de potasio saturado acuoso y el pH se ajustó por debajo de 2. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite bruto resultante de color marrón se usó directamente sin purificación adicional (3,2 g; 24,1 mmol; 66%).

15 b) A una solución en agitación de 5-hidracinilquinolina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 4; 0,90 g; 5,6 mmol) en etanol (10 mL) se le adicionó 4,4-difluoro-3-oxopentanitrilo bruto (0,75 g; 5,6 mmol) y se calentó a 85 °C durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 5 M y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 50-100% en hexanos) para obtener el producto deseado (0,20 g; 0,73 mmol; 13%).

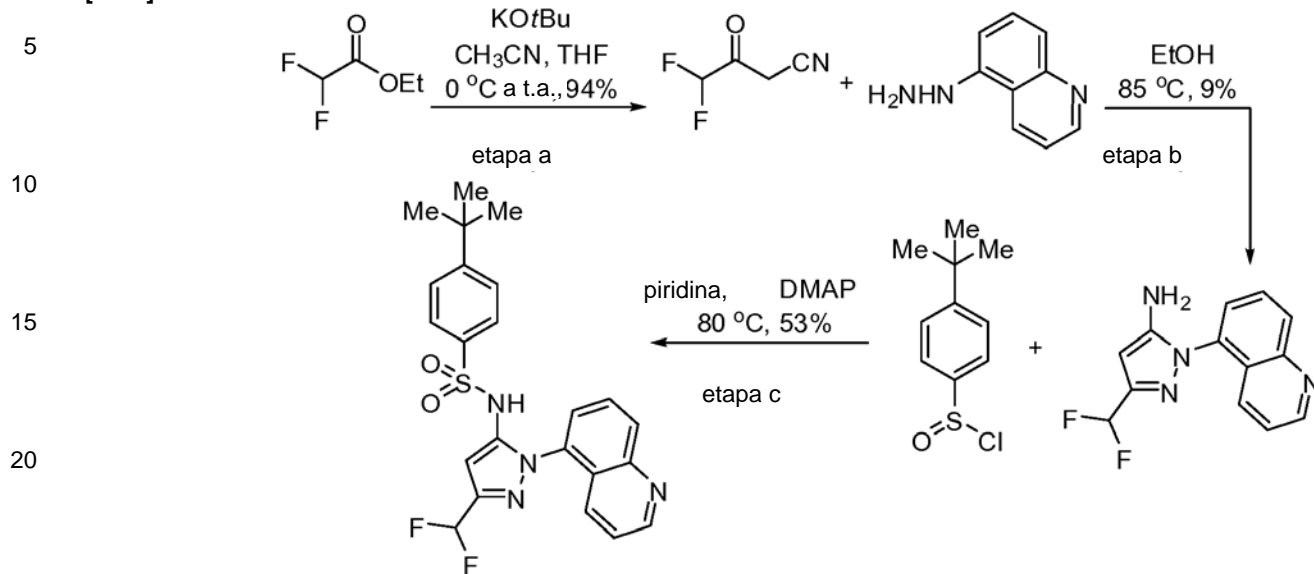
20 c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbenceno-1-sulfonilo (0,080 g; 0,34 mmol), 3-(1,1-difluoroetil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,045 g; 0,16 mmol) y DMAP (0,020 g; 0,16 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 85 °C durante 5 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le adicionaron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,040 g; 0,085 mmol; 53%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10,70 (s, 1 H), 8,88 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 7,2, 8,8 Hz, 1 H), 7,64-7,61 (m, 2 H), 7,52-7,42 (m, 5 H), 7,31 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 1,96 (t, *J* = 15,4 Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅F₂N₄O₂S [M + H]⁺ 471,2, hallado 471,2.

25

30

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

[0150]



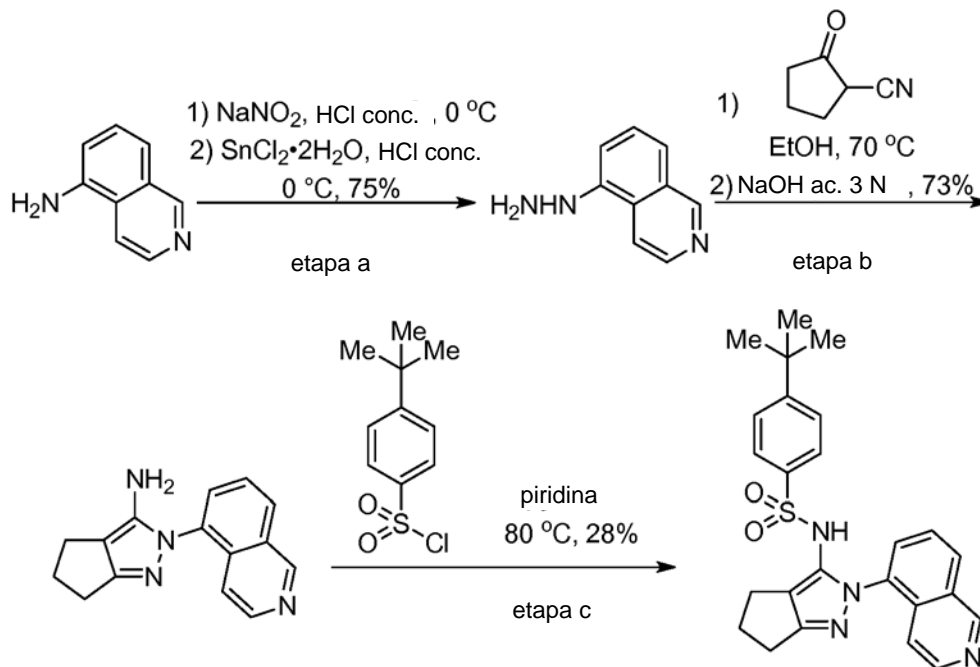
a) A una solución en agitación de KO*t*Bu (solución 1,0 M en THF; 121 mL; 121 mmol) a 0 °C se le adicionó 2,2-difluoroacetato de etilo (10,0 g; 80,6 mmol) y acetonitrilo (6,3 mL; 121 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se adicionó bisulfato de potasio saturado acuoso y el pH se ajustó por debajo de 2. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite bruto de color marrón se usó directamente sin purificación adicional (9,0 g; 75 mmol; 94%).

b) A una solución en agitación de 4,4-difluoro-3-oxobutanonitrilo bruto (0,65 g; 4,0 mmol) y 5-hidracinilquinolina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 4; 0,50 g; 4,2 mmol) en etanol (8 mL) se calentó a 85 °C durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 2-10% en acetato de etilo) para obtener el producto deseado (0,095 g; 0,36 mmol; 9%).

c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbenzeno-1-sulfonilo (0,070 g; 0,30 mmol), 3-(difluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,045 g; 0,17 mmol) y DMAP (0,020g; 0,17 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 80 °C durante 5 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 5% en acetato de etilo), seguida por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,040 g; 0,085 mmol; 53%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (dd, *J* = 2,0, 4,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (dddd, *J* = 0,8, 1,6, 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,53-7,43 (m, 5 H), 7,31 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1 H), 6,71 (t, *J* = 54,8 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₃F₂N₄O₂S [M + H]⁺ 457,2, hallado 457,2.

Ejemplo 24: síntesis de 4-*t*-butil-*N*-(2-(isoquinolin-5-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)benzenosulfonamida

[0151]



5

a) A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y que contenía isoquinolin-5-amina (15,4 g; 10,0 mmol) se le adicionó lentamente ácido clorhídrico concentrado (90 mL). La suspensión de la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y se adicionó gota a gota una solución de NaNO₂ (7,3 g; 105,8 mmol) en cantidad mínima de agua desionizada. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 30 min para formar una solución de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, y, a continuación, se adicionó gota a gota una solución de SnCl₂·2H₂O (47,4; 210,0 mmol) disuelto en cantidad mínima de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de color marrón, espesa, se agitó a 0 °C durante 30 min, y, a continuación, a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se recogió por filtración, y se lavó con etanol frío (200 mL). El sólido amarillo se suspendió en CHCl₃/iPrOH 2:1 (300 mL), y la solución se ajustó a pH = 12-14 con hidróxido de sodio acuoso 2 M (300 mL). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo además con CHCl₃/iPrOH (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto resultante se usó directamente sin purificación adicional (12,7 g; 79,8 mmol; 75%).

10

15

20

b) A una suspensión en agitación de 5-hidracinilisoquinolina bruta (0,45; 2,2 mmol) y 2-oxociclopentanocarbonitrilo (preparado tal como en *J. Org. Chem.*, de Fleming, et al., 2007, 72, 1431-1436; 0,24 g; 2,2 mmol) en etanol (10 mL) se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 3 M (0,5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 5-10 % en hexanos) para obtener el producto deseado (0,48 g; 1,6 mmol; 73%).

25

30

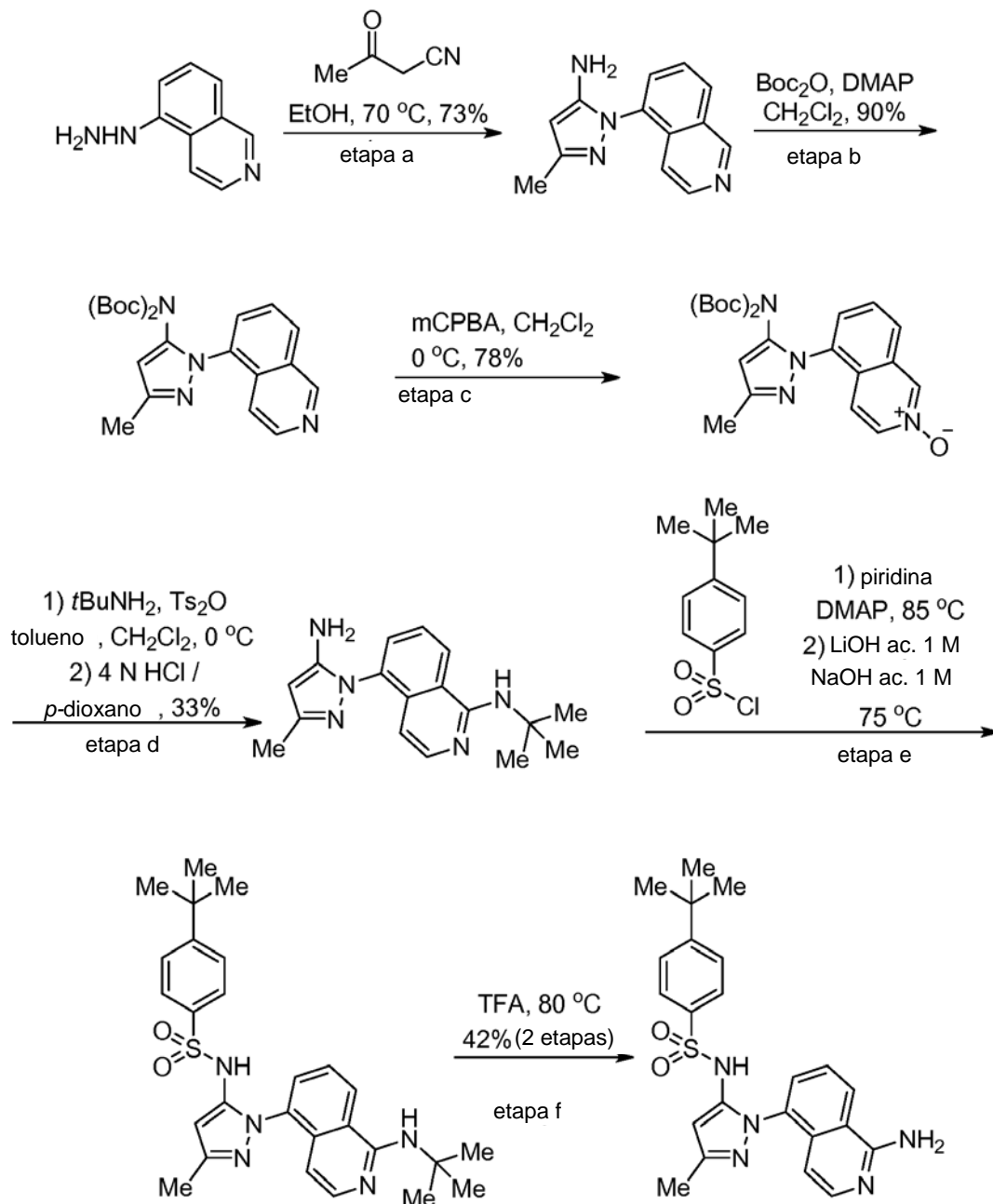
c) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbenzenosulfonilo (0,075 g; 0,32 mmol) y 2-(isoquinolin-5-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-amina (0,050 g; 0,20 mmol) en piridina (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se adicionó ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂/iPrOH 2:1 (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,025 g; 0,056 mmol; 28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,41-7,37 (m, 3 H), 7,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,21 (pent, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,25 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₇N₄O₂S [M + H]⁺ 447,2, hallado 447,1.

35

40

Ejemplo 25: síntesis de *N*-(1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-*t*-butilbencenosulfonamida

[0152]



5

a) A una suspensión en agitación de 5-hidracinilisoquinolina (preparada a partir de la etapa a del Ejemplo 25; 0,60 g; 3,8 mmol) y 3-oxobutanonitrilo (0,31 g; 3,8 mmol) en etanol (3 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se encontraba al vacío y el residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 0-20% en acetato de etilo) para obtener el producto deseado (0,067 g; 2,8 mmol; 73%).

10

b) A una solución de 1-(isoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-ina (0,45 g; 2,0 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó DMAP (0,30 g; 2,5 mmol) y carbonato de di-*t*-butilo (Boc₂O; 1,2 g; 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se adicionó acetato de etilo. La solución resultante se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2 N, ácido clorhídrico acuoso 2 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 20-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,76 g; 1,8 mmol; 90%).

15

5 c) A una solución en agitación de 1-(isoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-iliminodicarbonato de di-*t*-butilo (0,15 g; 0,35 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se adicionó ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA; 0,2 g; 0,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. Una solución de *i*PrOH al 15% en diclorometano se adicionó a la mezcla de reacción y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 5-10% en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,2 g; 0,27 mmol; 78%).

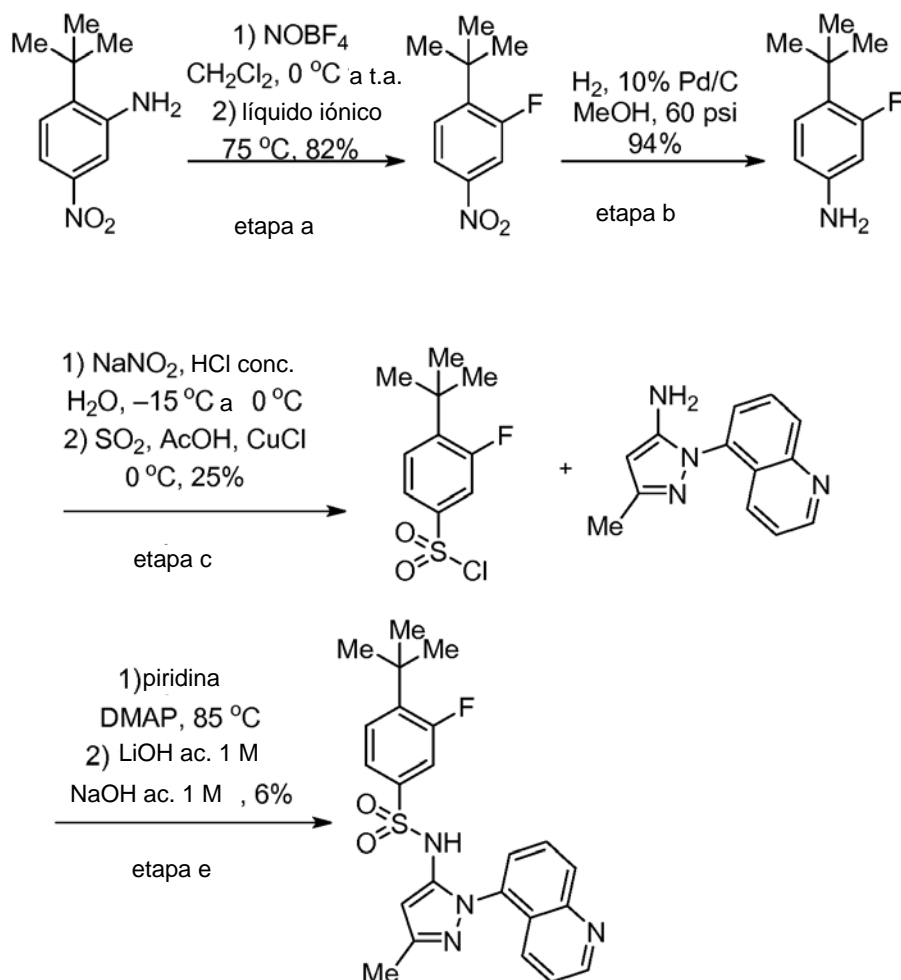
10 d) A una mezcla en agitación de 2-óxido de 5-(5-(bis(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)isoquinolina (0,12 g; 0,27 mmol) en tolueno (3 mL) y diclorometano (3 mL) a 0 °C se le adicionó *t*-butilamina (0,3 mL; 2,86 mmol) y anhídrido *p*-toluensulfónico (Ts₂O; 0,30 g; 0,93 mmol) en tres fracciones. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h, y se adicionó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, ácido clorhídrico acuoso 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante a continuación se disolvió en diclorometano (5 mL) y se adicionó una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (solución 4,0 N en *p*-dioxano; 5,0 mL; 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se adicionó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtro y se concentró al vacío. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (0,026 g; 0,090 mmol; 33%).

20 e) Una mezcla de 5-(5-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*t*-butilisoquinolin-1-amina bruta (0,055 g; 0,30 mmol), cloruro de 4-acetilbenceno-1-sulfonilo (0,090 g; 0,39 mmol) y DMAP (0,037 g; 0,30 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 85 °C durante 1 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionaron a la mezcla de reacción hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

30 f) El residuo bruto se resolvió en TFA (8 mL) y se calentó a 80 °C durante 1,5 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. A continuación, el producto bruto se disolvió en metanol 15% en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1%, eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,035 g; 0,080 mmol; 42% para dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (dd, *J* = 0,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,60-7,54 (m, 3 H), 7,50-7,42 (m, 4 H), 6,31 (dd, *J* = 0,8, 6,4 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₆N₅O₂S [M + H]⁺ 436,2, hallado 436,1.

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

40 [0153]



5 a) A una suspensión agitada de tetrafluoroborato de nitrosilo (8,4 g; 71,9 mmol) en diclorometano a 0 °C se le
6 adicionó quinolin-5-il-hidrazina (preparada tal como en *J. Fluorine Chem.*, de Laali, et al., 2001, 107, 31-34; 12,0 g;
7 61,8 mmol) en fracciones pequeñas durante 5 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se
8 agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente a temperatura ambiente 1 h para formar una suspensión fina. A
9 esta suspensión se le adicionó lentamente tetrafluoroborato de 1-etil-3-metil-imidazolio (líquido iónico; 50 g; 252,6
10 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 2 h. El volátil orgánico se eliminó por destilación a través
11 de un condensador Dean-Stark. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se adicionó diisopropil
12 etilamina *i*Pr₂NEt, 10 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. Se adicionó éter dietílico (300 mL) a la
13 mezcla de reacción y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se
14 concentró al vacío. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (10,0 g; 50,8 mmol; 82%).

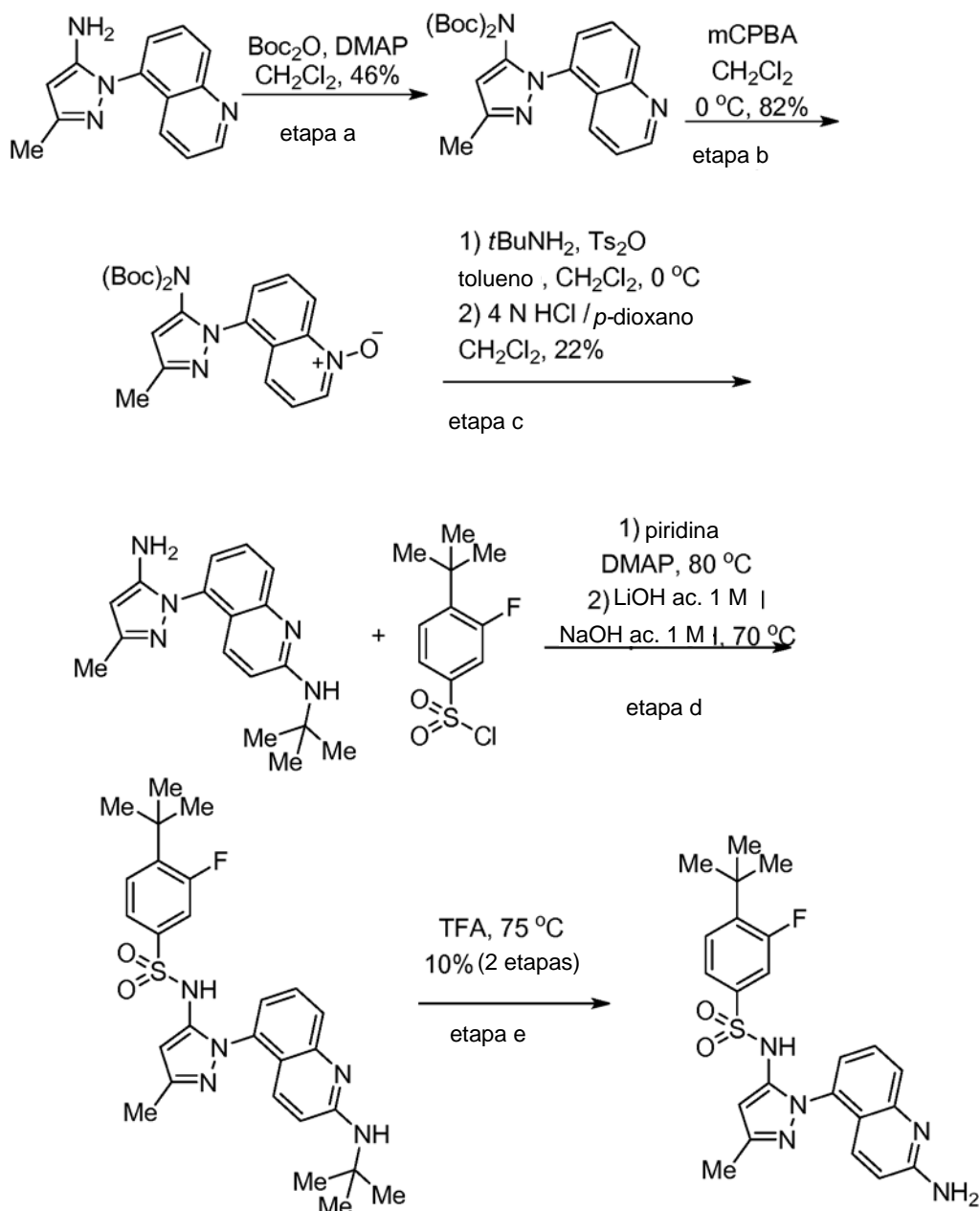
15 b) En un matraz agitador Parr que contenía 1-*t*-butil-2-fluoro-4-nitrobenceno bruto (1,0 g; 5,1 mmol) y Pd/C (10%
16 en peso; 0,040 g) en metanol (60 mL) se hidrogenó a 60 psi durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con
17 metanol y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró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

19 c) En un matraz que contenía ácido acético glacial (2 mL) a 0 °C se hizo burbujear gas de dióxido de azufre (SO₂)
20 durante 30 min. A la mezcla de reacción se adicionó cloruro de cobre (I) (CuCl; 0,10 g; 1,0 mmol) y se agitó 30 min
21 a 0 °C para obtener una solución de color verde-azul. En un matraz aparte, a una solución de 4-*t*-butil-3-fluoro
22 anilina bruta (0,20 g; 1,2 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3 mL) a -15 °C se le adicionó una solución de
23 NaNO₂ (0,12 g; 1,7 mmol) en agua desionizada (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura
24 durante 30 min. Esta solución de diazonio se adicionó lentamente a la solución de cobre preparada, y la solución
25 resultante se sometió a burbujeo con SO₂ durante otros 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h
26 y se calentó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se adicionó éter dietílico a la mezcla de reacción y el contenido se
27 vertió sobre hielo. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico y la capa orgánica se lavó adicionalmente con
28 agua y hielo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El aceite bruto de color oscuro se purificó
29 mediante cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 1-3% en hexanos) para obtener el producto deseado (0,075 g;
30 0,30 mmol; 25%).

d) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,075 g; 0,30 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,050 g; 0,22 mmol) y DMAP (0,027 g; 0,22 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 85 °C durante 2,5 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se adicionaron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,006 g; 0,014 mmol; 6%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H), 8,08 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,40-7,31 (m, 3 H), 7,20 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₄FN₄O₂S [M + H]⁺ 439,2, hallado 439,2.

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

[0154]



5 a) A una solución de 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 4,0 g; 17,9 mmol) en diclorometano (50 mL) se le adicionó DMAP (2,2 g; 17,9 mmol) y Boc₂O (7,8 g; 37,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se adicionó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, y el producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (3,5 g; 8,3 mmol; 46%).

10 b) A una solución en agitación de 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-iliminodicarbonato de di-*t*-butilo bruto (3,5 g; 8,3 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C se le adicionó lentamente mCPBA (4,0 g; 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de *i*PrOH 15% en diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, metanol 2-5% en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (3,5 g; 6,8 mmol; 82%).

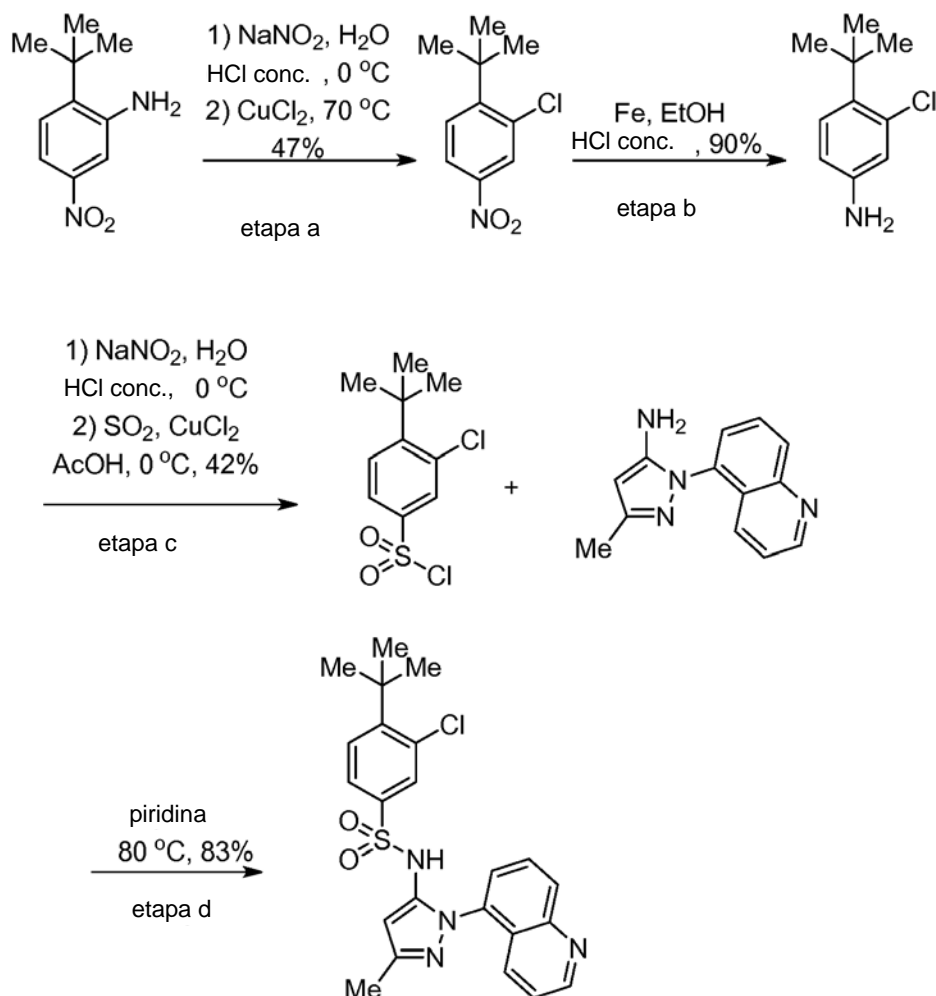
15 c) A una mezcla en agitación de 1-óxido de 5-(5-(bis(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)quinolina (3,0 g; 6,8 mmol) en tolueno (40 mL) y diclorometano (40 mL) a 0 °C se le adicionaron *t*-butilamina (5,5 mL; 52,3 mmol) y Ts₂O (5,0 g; 15,3 mmol) en dos fracciones. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se adicionó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, ácido clorhídrico acuoso 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. A continuación, el producto bruto se disolvió en diclorometano (10 mL) y se adicionó una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (solución 4,0 N en *p*-dioxano, 20 mL, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se adicionó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se usó directamente sin purificación adicional (0,45 g; 1,52 mmol; 22%).

25 d) Una mezcla de 5-(5-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*t*-butilquinolin-2-amina bruta (0,075 g; 0,25 mmol), cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (preparada a partir de la etapa c del Ejemplo 27; 0,11 g; 0,44 mmol) y DMAP (0,031 g; 0,25 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se adicionaron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL) y se calentaron a 70 °C durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

35 e) El residuo bruto se disolvió en TFA (6 mL) y se calentó a 75 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. A continuación, el producto bruto se disolvió en metanol 10% en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,011 g; 0,024 mmol; 10% para 2 etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11,01 (br s, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,91 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₅FN₅O₂S [M + H]⁺ 454,2, hallado 454,1.

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

[0155]



5 a) A una solución en agitación de quinolin-5-il-hidrazina (preparada tal como en *J. Fluorine Chem.*, de Laali, et al., 2001, 107, 31-34; 0,25 g; 1,29 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1,3 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le adicionó una solución de NaNO_2 (0,13 g; 1,9 mmol) en agua desionizada (0,64 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se calentó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se adicionó cloruro de cobre (II) (0,22 g; 1,6 mmol) a la mezcla caliente, y se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se formó un precipitado y el sólido se recogió por filtración. El sólido se enjuagó con agua desionizada fría y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,13 g; 0,61 mmol; 47%).

10 b) Se adicionó lentamente ácido clorhídrico concentrado (0,25 mL) a una solución de 1-*t*-butil-2-cloro-4-nitrobenzene (0,13 g; 0,61 mmol) y polvo de hierro (0,17 g; 3,0 mmol) en etanol (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la suspensión se diluyó con etanol. A continuación, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con etanol adicional (30 mL). El filtrado se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 0-80% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,10 g; 0,55 mmol; 90%).

15 c) A una solución de ácido acético glacial (2 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le aplicó un burbujeo de gas de dióxido de azufre (SO_2) durante 30 min. Se adicionó cloruro de cobre (II) (0,073 g; 0,54 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante unos 30 min adicional a $0\text{ }^\circ\text{C}$. En otro matraz que contenía 4-*t*-butil-3-cloroanilina (0,10 g; 0,54 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (0,5 mL) se le adicionó una solución de NaNO_2 (0,06 g; 0,87 mmol) en agua desionizada (0,1 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación. Esta solución de diazonio se adicionó lentamente a la solución de cobre preparada y se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se adicionó éter dietílico a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 10 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 0-20% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,061 g; 0,23 mmol; 42%).

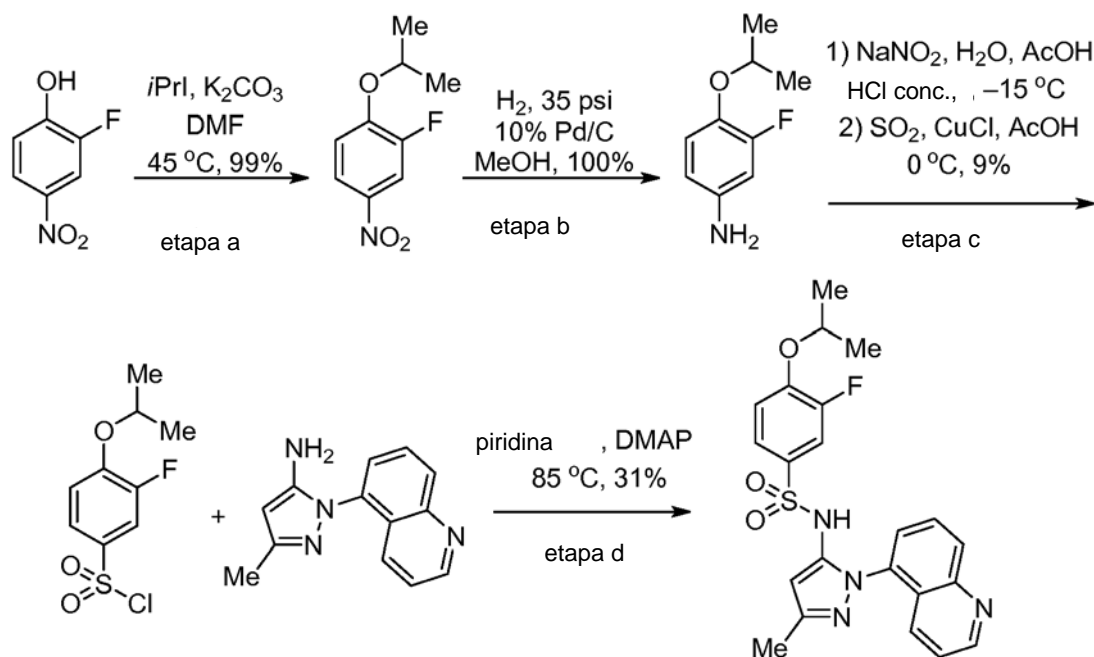
20 d) Una mezcla de cloruro de 4-*t*-butil-3-clorobenceno-1-sulfonilo (0,050 g; 0,19 mmol) y 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,042 g; 0,095 mmol) en piridina (0,2 mL) se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

concentró al vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂, acetato de etilo 20% en hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,066 g; 0,16 mmol; 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (dd, *J* = 2,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (s, 3 H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₄ClN₄O₂S [M + H]⁺455,2, hallado 455,2.

5

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

[0156]



10

a) A una solución en agitación de 2-fluoro-4-nitrofenol (1,6 g; 10,2 mmol) y carbonato de potasio (K₂CO₃; 2,5 g; 18,1 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación se adicionó yoduro de isopropilo (*i*PrI; 2 mL; 20,0 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y, a continuación, se calentó a 45 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó éter dietílico. La mezcla se lavó con agua desionizada y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional (2,0 g; 10,1 mmol; 99%).

15

b) A un matraz agitador Parr que contenía 2-fluoro-1-isopropoxi-4-nitrobenzeno bruto (2,0 g; 10,1 mmol) y Pd/C (10% en peso; 0,50 g) en metanol (100 mL) se hidrogenó a 35 psi durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se usó directamente sin purificación adicional (1,7 g; 10,1 mmol; 100%).

20

c) A una solución de ácido acético glacial (40 mL) se le aplicó un burbujeo en SO₂. Después de 15 min, se adicionó cloruro de cobre (I) (0,50 g; 5,1 mmol), y el burbujeo del gas SO₂ continuó hasta que la solución mantuvo un color verde/azul. En otro matraz que contenía 3-fluoro-4-isopropoxianilina bruta (1,5 g; 8,9 mmol) en ácido acético glacial 1:1 y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) a -15 °C se le adicionó una solución de NaNO₂ (0,75 g; 10,8 mmol) en agua desionizada (3 mL), y se agitó a -15 °C durante 30 min. A continuación, esta solución de diazonio se adicionó lentamente a la solución de cobre preparada y se agitó a -15 °C durante 30 min. Se adicionó éter dietílico (30 mL) a la mezcla de reacción, y se agitó a -15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se adicionó éter dietílico adicional (30 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO₂; acetato de etilo 5-10% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,20 g; 0,79 mmol; 9%).

25

30

35

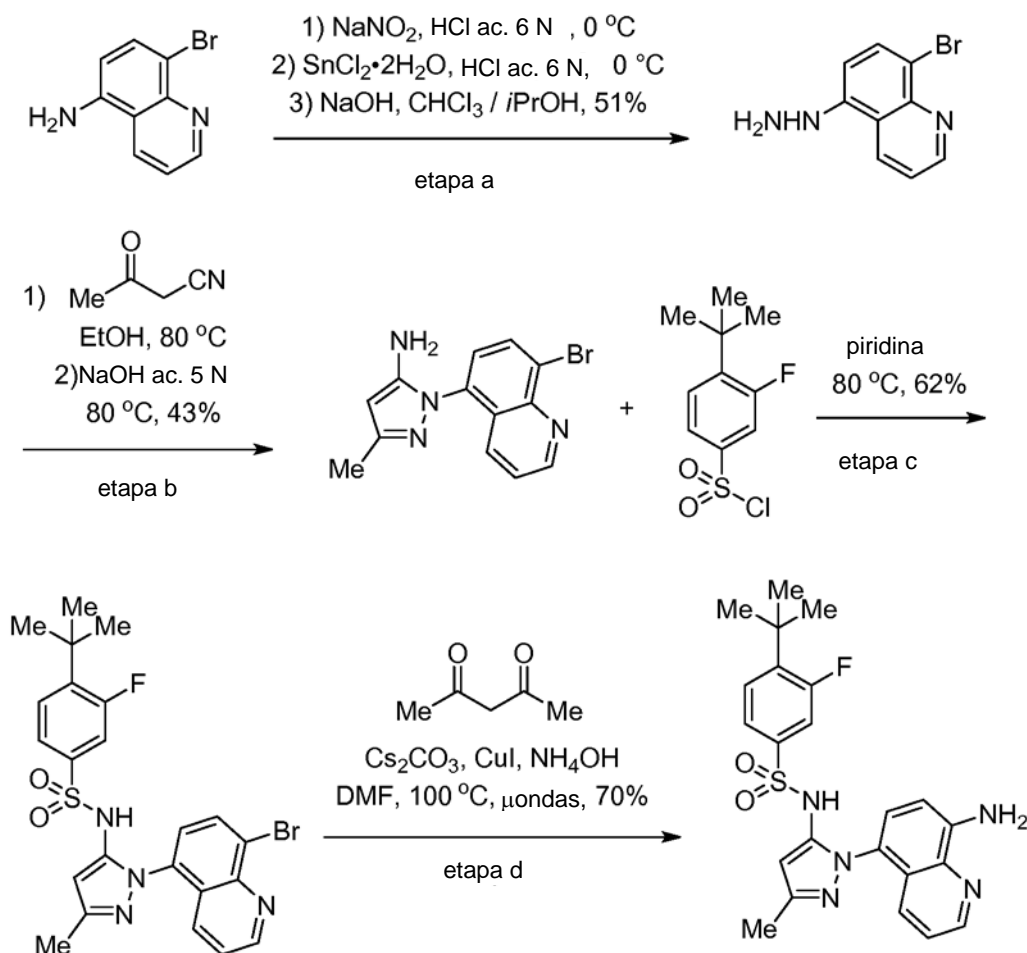
d) Una mezcla de cloruro de 3-fluoro-4-isopropoxibenceno-1-sulfonilo (0,050 g; 0,19 mmol), 3-metil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (preparada a partir de la etapa b del Ejemplo 4; 0,025 g; 0,11 mmol) y DMAP (0,020 g; 0,16 mmol) en piridina (2 mL) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,015 g; 0,034 mmol; 31%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H),

40

8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,80 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,45-7,40 (m, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1 H), 6,92 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,63 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{22}H_{22}FN_4O_3S$ $[M + H]^+$ 441,2, hallado 441,2.

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

[0157]



10

a) A una solución en agitación de 5-amino-8-bromoquinolina (1,1 g; 5,0 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (10 mL) a 0 °C se le adicionó lentamente NaNO_2 sólido (1,0 g; 14,5 mmol), mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y, a continuación, se adicionó gota a gota una solución de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,2 g; 12,5 mmol) disuelto en ácido clorhídrico acuoso 6 N (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la solución se neutralizó a un pH ~ 7 con hidróxido de sodio acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con CHCl_3 /*i*PrOH 2:1 y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 50% en hexanos) para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,60 g; 2,6 mmol; 51%).

15

20

b) A una suspensión en agitación de 8-bromo-5-hidracinilquinolina (2,0 g; 8,4 mmol) y 3-oxo-butironitrilo (0,70 g; 8,4 mmol) en etanol (20 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 5 M (1 mL) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (40 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 50-100% en hexanos) para obtener un producto de color marrón como producto deseado (1,1 g; 3,6 mmol; 43%).

25

30

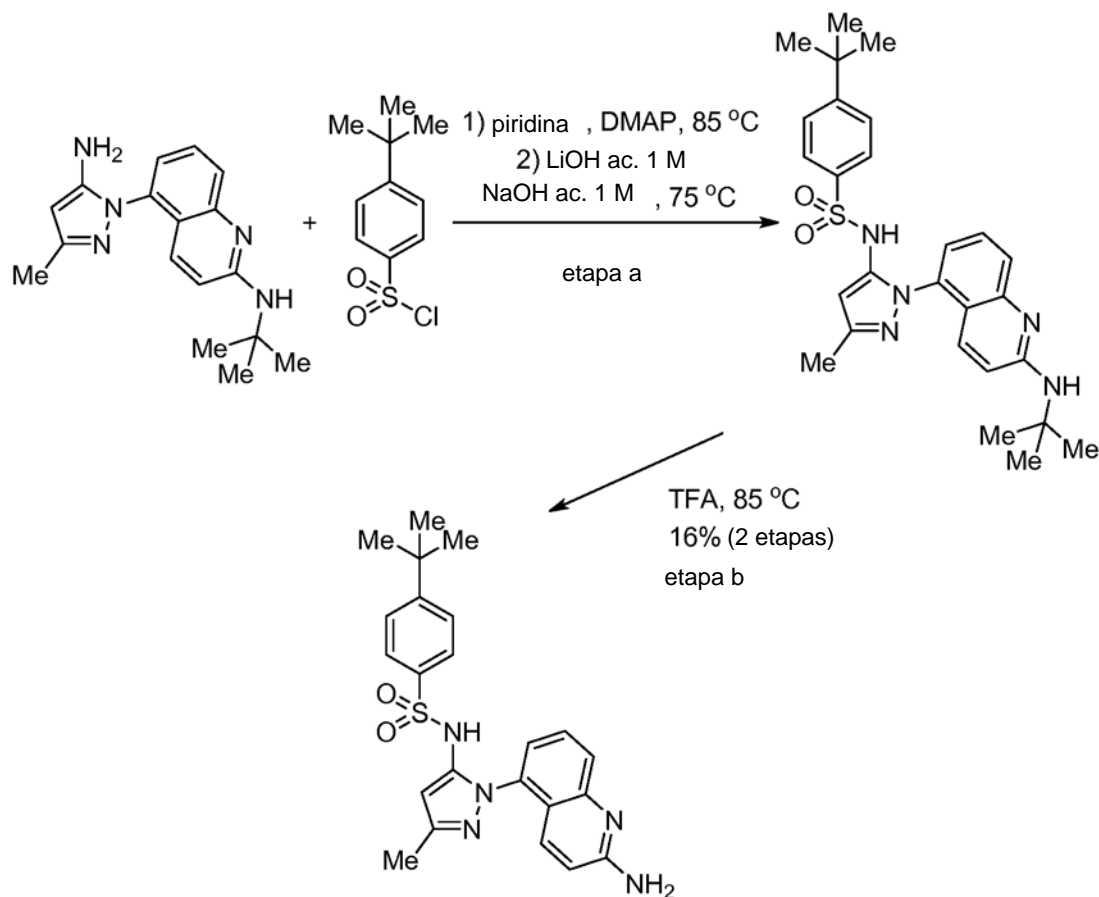
c) Una mezcla en agitación de cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonyl (preparado a partir de la etapa c del Ejemplo 27; 1,1 g; 4,2 mmol) y 1-(8-bromoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (0,97 g; 3,2 mmol) en piridina (5 mL) se calentó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

concentró al vacío. El sólido bruto se recrystalizó a partir de etanol caliente (5 mL) y el sólido resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto deseado (0,10 g; 0,19 mmol; 62%).

d) A una solución en agitación de *N*-(1-(8-bromoquinolin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-*t*-butil-3-fluorobenzenosulfonamida (0,052 g; 0,10 mmol) en hidróxido de amonio (1 mL) y DMF (1 mL) se le adicionaron 2,4-pentanodiona (0,006 g; 0,06 mmol), carbonato de cesio (Cs₂SO₃; 0,064 g; 0,20 mmol), y yoduro de cobre (I) (CuI; 0,0095 g; 0,050 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionó acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción, y se lavó con agua desionizada (20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (0,032 g; 0,070 mmol; 70%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 2,0, 12,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₅FN₅O₂S [M + H]⁺ 454,2, hallado 454,2.

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

[0158]



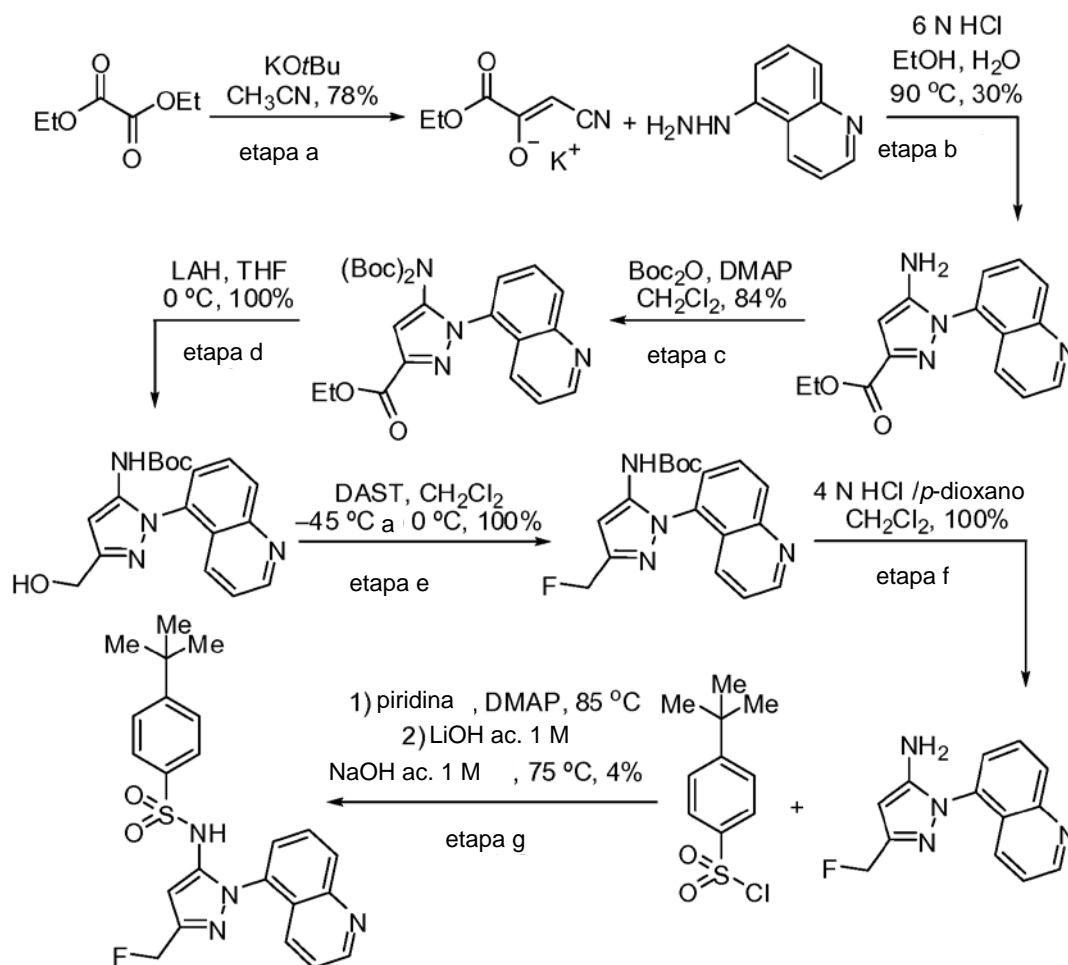
a) Una mezcla de 5-(5-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-*t*-butilquinolin-2-amina bruta (preparada a partir de la etapa c del Ejemplo 28; 0,090 g; 0,31 mmol), cloruro de 4-*t*-butilbenzenosulfonilo (0,15 g; 0,65 mmol) y DMAP (0,022 g; 0,18 mmol) en piridina (3 mL) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se adicionaron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL) a la mezcla de reacción, y se calentaron a 75 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Material bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

b) El residuo bruto se disolvió en TFA (8 mL) y se calentó a 85 °C durante 6 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. A continuación, el producto bruto se suspendió en bicarbonato sódico saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó

(Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,021 g; 0,048 mmol; 16% para 2 etapas). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,55-7,54 (m, 2 H), 7,49 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₆N₅O₂S [M + H]⁺ 436,2, hallado 436,3.

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

[0159]



15 a) A una solución de oxalato de dietilo (25,3 mg; 133 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se adicionó *t*-butóxido de potasio (19,5 g; 173 mmol) sobre tres fracciones. La suspensión de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y el sólido se recogió por filtración para obtener un polvo de color amarillo como producto deseado (24,3 g; 135,8 mmol; 78%).

20 b) A una suspensión en agitación de 5-hidracinilisoquinolina bruta (preparada a partir de la etapa del Ejemplo 25; 6,0 g; 37,7 mmol) y 1-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-olato de potasio (8,1 g; 45,2 mmol) en etanol (36 mL) se le adicionó una solución de ácido clorhídrico acuoso 6 N (7,7 mL; 45,2 mmol) y agua desionizada (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción de concentró al vacío y el residuo resultante se extrajo con cloroformo/*i*PrOH 2:1. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en diclorometano/éter dietílico, y el sólido amarillo se recogió por filtración para obtener el producto deseado (3,14 g; 11,1 mmol; 30%).

30 c) A una solución de 5-amino-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,25 g; 0,89 mmol) en diclorometano (5 mL) se le adicionaron DMAP (0,15 g; 1,2 mmol) y Boc₂O (0,5 g; 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y se adicionó acetato de etilo. La solución resultante se lavó con

bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía *flash* (SiO_2 , acetato de etilo 20-50% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,36 g; 0,75 mmol; 84%).

5 d) A una solución de 5-(bis(*t*-butoxicarbonil)amino)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,20 g; 0,41 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C, se le adicionó una solución de hidruro de litio y aluminio (LAH; solución 2,0 M en THF; 0,48 mL; 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, y se adicionó tartrato de sodio y potasio saturado acuoso a la mezcla de reacción. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL).
10 Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto monoprotectado (0,14 g; 0,41 mmol; 100%).

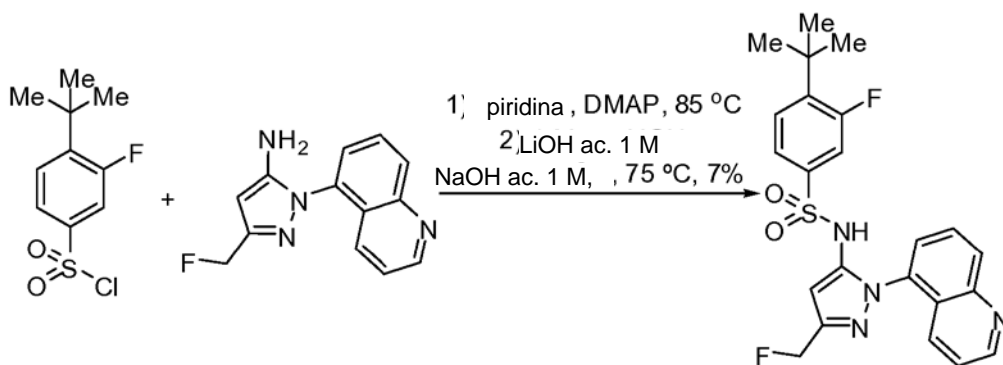
e) A una solución en agitación de 3-(hidroximetil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de *t*-butilo (0,20 g; 0,59 mmol) en diclorometano (6mL) a -45 °C se le adicionó gota a gota trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre (DAST; 0,15 mL; 1,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se adicionó bicarbonato sódico acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto resultante se usó sin purificación
15 adicional (0,20 g; 0,59 mmol; 100%).

f) A una solución en agitación de 3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de *t*-butilo (0,20 g; 0,59 mmol) en diclorometano (5 mL) y metanol (1 mL) se le adicionó una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (solución 4 N en *p*-dioxano; 10 mL; 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el volátil orgánico se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en clorometano/*i*PrOH 2:1 y se lavó con hidróxido de sodio 1 M acuoso y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se usó sin purificación adicional (0,14; 0,59 mmol; 100%).
20

g) A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butilbencenosulfonilo (0,085 g; 0,37 mmol), 3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,05 g; 0,21 mmol), y DMAP (0,025 g; 0,19 mmol) en piridina (1,0 mL) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se adicionaron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL), y se calentaron a 75 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,004 g; 0,009 mmol; 4%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (dd, $J = 1,2, 4,0$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,43-7,37 (m, 4 H), 6,24 (s, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 1,35 (s, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 439,2, hallado 439,1.
25
30
35

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

[0160]



[0161] A una mezcla de cloruro de 4-*t*-butil-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (preparado a partir de la etapa c del Ejemplo 27; 0,050 g; 0,20 mmol), 3-(fluorometil)-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-5-amina (0,025 g; 0,10 mmol), y DMAP (0,012 g; 0,095 mmol) en piridina (3 mL) se calentó a 85 °C durante 2 h con agitación. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se adicionaron hidróxido de litio acuoso 1 M (1 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL), y se calentaron a 75 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado acuoso, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase reversa (columna C18, acetonitrilo- H_2O con TFA 0,1% como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,003 g; 0,007 mmol; 7%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,83 (dd, $J = 4,4, 11,6$ Hz, 1H), 8,10
45
50

(dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (ddd, $J = 1,6, 7,6, 8,8$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 0,8, 7,6$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 7,24 (dd, $J = 1,6, 12,4$ Hz, 1 H), 6,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 1,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 9 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{23}H_{26}N_5O_2S$ $[M + H]^+$ 457,2, hallado 457,2.

5 Medición de la eficacia de moduladores de quimiocinas

Ensayos in vitro

10 [0162] Se puede usar una variedad de ensayos para evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento, incluyendo ensayos de señalización, quimiotaxis (ensayos de migración), ensayos de unión de ligandos, y otros ensayos de respuesta celular. Se pueden usar ensayos de señalización de receptores de quimiocinas para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial del CCR(9), de bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR(9) (por ejemplo, TECK). El bloqueo de dicha señalización puede ser útil en el tratamiento de varias enfermedades, tales como enfermedades intestinales inflamatorias, una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, asma, enfermedades fibróticas, rechazo de injerto, alergias a alimentos inmunomediadas, enfermedades autoinmunes, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma tímico, leucemia, tumor sólido, leucemia linfocítica aguda, melanoma, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, enfermedad hepática inflamatoria, o íleo postoperatorio. Se puede usar un ensayo de quimiotaxis para medir la capacidad de un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de quimiocinas, de bloquear la migración celular mediada por quimiocinas in vitro. Se cree que esta última tiene parecido con la migración celular inducida por quimiocinas in vivo. También se puede usar un ensayo de unión de ligandos para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial del CCR(9), de bloquear la interacción de TECK u otros ligandos del CCR(9) con su receptor.

25 [0163] En un ensayo adecuado, se usa una proteína quimiocina (ya sea aislada o recombinante) u otro ligando que tiene por lo menos una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína quimiocina de mamífero. La propiedad puede ser una propiedad de unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico iónico), función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis o liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos).

30 [0164] El ensayo puede ser un ensayo basado en células que utilice células transfectadas de manera estable o transitoria con un vector o casete de expresión que tenga una secuencia de ácido nucleico que codifique el receptor de quimiocinas. También pueden usarse líneas celulares o células primarias aisladas que expresen de manera natural la quimiocina. Las células se mantienen bajo condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se hacen entrar en contacto con un agente putativo bajo condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar usando técnicas convencionales. Por ejemplo, el alcance de la unión se puede determinar con respecto a un control adecuado (por ejemplo, con respecto al nivel de fondo en ausencia de un agente putativo, o con respecto a un ligando conocido). Opcionalmente, en lugar de células completas se puede usar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor.

40 [0165] La detección de la unión o la formación de complejos se pueden detectar de manera directa o indirecta. Por ejemplo, el agente putativo se puede marcar con un marcador adecuado (por ejemplo, marcador fluorescente, marcador quimioluminiscente, marcador isotópico, marcador enzimático) y la unión se puede determinar mediante la detección del marcador. Se puede evaluar la unión específica y/o competitiva mediante estudios de competición o desplazamiento, usando agente no marcado o un ligando (por ejemplo, TECK) como competidor.

50 [0166] Para evaluar los presentes compuestos se pueden usar ensayos de inhibición de la unión. En estos ensayos, los compuestos se evalúan como inhibidores de la unión de ligandos usando, por ejemplo, TECK o ligandos de molécula pequeña. En otra realización, el receptor CCR(9) se hace entrar en contacto con un ligando en presencia o ausencia de un agente de prueba, y se realiza una medición de la unión del ligando. Una reducción del alcance de la unión del ligando es indicativa de la inhibición de la unión por parte del agente de prueba. Los ensayos de inhibición de la unión se pueden llevar a cabo usando células completas que expresen el receptor, o una fracción de membrana de células que expresen el receptor.

55 [0167] Además, la unión de un receptor acoplado a proteína G por parte de, por ejemplo, un agonista, puede dar como resultado un evento de señalización por parte del receptor. Por consiguiente, también se pueden usar ensayos de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y se puede monitorizar la inducción de una función de señalización por un agente usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, mediante métodos conocidos se puede someter a ensayo la actividad de la proteína G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización posteriores activados por la unión del receptor (véase, por ejemplo, el documento PCT/US97/15915; *Cell*, de Neote, et al., 72:415425 (1993); *J. Exp. Med.*, de Van Riper et al., 177:851-856 (1993) y *J. Exp. Med.*, de Dahinden et al., 179:751-756 (1994)). Los ensayos de señalización por calcio también miden la actividad de GPRC, midiendo la concentración de calcio intracelular a lo largo del tiempo, preferentemente antes y después de la unión del receptor/ligando en presencia o ausencia de un agente de prueba. Estos ensayos son útiles en la determinación de la

capacidad de un compuesto, tal como los de la presente invención, de generar el mediador de señalización del receptor mediante unión a un receptor de interés. Además, estos ensayos resultan útiles en la determinación de la capacidad de un compuesto, tal como los correspondientes de la presente invención, de inhibir la generación del mediador de señalización de un receptor interfiriendo con la unión entre un receptor de interés y un ligando.

5

[0168] En ensayos de señalización por calcio usados para determinar la capacidad de un compuesto de interferir con la unión entre un receptor de quimiocinas y un ligando de quimiocinas conocido, en primer lugar se incuban células que expresan el receptor de quimiocinas (células que expresan el CCR(9), tales como células MOLT-4 de la línea celular T) con un compuesto de interés, tal como un antagonista potencial de quimiocinas, a concentraciones crecientes. El número de células puede estar entre 10^5 y 5×10^6 células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto que se somete a prueba puede estar comprendida entre 0 y 100 μ M. Después de un periodo de incubación (que puede estar comprendido entre 5 y 60 minutos), las células tratadas se colocan en un Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR®) (disponible en Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) según las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR® es bien conocido para aquellos versados en la técnica, como método convencional de realización de ensayos. A continuación, las células se estimulan con una cantidad apropiada del ligando de quimiocinas (TECK para el CCR(9)) a una concentración final de entre 5 y 100 nM, y se registra la señal de incremento del calcio intracelular (denominado también flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre la quimiocina y el ligando se puede calcular como IC₅₀ (la concentración necesaria para provocar el 50% de inhibición en la señalización) o IC₉₀ (a una inhibición del 90%).

20

[0169] También se pueden usar ensayos de quimiotaxis para valorar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en el presente documento. Estos ensayos se basan en la migración funcional de células in vitro o in vivo inducida por un agente, y se pueden usar para valorar la unión y/o el efecto sobre la quimiotaxis de ligandos, inhibidores, o agonistas. En la técnica se conoce una variedad de ensayos de quimiotaxis, y se puede usar cualquier ensayo adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Entre los ejemplos de ensayos adecuados se incluyen aquellos descritos en los documentos PCT/US97/15915; WO 94/20142, de Springer, et al.; *Immunol. Invest.*, de Berman et al., 17:625-677 (1988); y *J. Immunol.*, de Kavanaugh et al., 146:4149-4156 (1991).

25

[0170] Se pueden realizar ensayos de quimiotaxis celular in vitro usando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX™). El sistema ChemoTX™ es bien conocido para aquellos versados en la técnica como un tipo de instrumento de migración quimiotáctica/celular. En este ensayo, en primer lugar se incuban células que expresan el CCR(9) (tales como MOLT-4) con un compuesto de interés, tal como un antagonista posible del CCR(9), a concentraciones crecientes. Típicamente, se usan cincuenta mil células por pocillo, aunque la cantidad puede estar comprendida entre 10^3 y 10^6 células por pocillo. El ligando de las quimiocinas (por ejemplo, el ligando del CCR(9) TECK, típicamente a 50 nM (aunque puede estar comprendido entre 5 y 100 nM)), se sitúa en la cámara inferior y se ensambla el aparato de migración. A continuación, en la membrana se colocan veinte microlitros de células tratadas con el compuesto de prueba. Se permite que tenga lugar la migración a 37 °C durante un periodo de tiempo, típicamente 2,5 h para el CCR(9). Al final de la incubación, se cuantifica entonces el número de células que migraron cruzando la membrana hacia la cámara inferior.

40

[0171] La eficacia de un compuesto como inhibidor de la migración celular mediada por quimiocinas se puede calcular como una IC₅₀ (la concentración necesaria para reducir la migración celular en el 50%) o una IC₉₀ (para el 90% de inhibición).

45 **Modelos de eficacia in vivo para la IBD en humanos**

[0172] La infiltración de células T en el intestino delgado y el colon ha estado vinculada a la patogénesis de enfermedades inflamatorias intestinales de humanos las cuales incluyen la enfermedad celiaca, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes hacia el intestino es un planteamiento eficaz para tratar la IBD humana. El CCR(9) se expresa en células T que retornan al intestino en sangre periférica, elevadas en pacientes con inflamación del intestino delgado, tal como enfermedad de Crohn y enfermedad celiaca. El ligando del CCR(9) TECK se expresa en el intestino delgado. De este modo, se cree que este par ligando-receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de la IBD al mediar la migración de células T al intestino. Existen varios modelos animales y los mismos se pueden usar para evaluar compuestos de interés, tales como antagonistas potenciales del CCR(9), en relación con una capacidad de influir en dicha migración de células T y/o afección o enfermedad, lo cual podría permitir predicciones de la eficacia de antagonistas en humanos.

55

Modelos animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana

[0173] Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (*J Immunol.*, 161(10):5733-44 (1998), de Panwala, et al.) implica la eliminación genética del gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR) murino. Los ratones knockout MDR (MDR^{-/-}) son susceptibles de desarrollar una inflamación intestinal espontánea, severa, cuando se mantienen bajo condiciones específicas de instalaciones exentas de patógenos. La inflamación intestinal observada en ratones MDR^{-/-}

60

presenta una patología similar a la de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) humana y queda definida por la infiltración de células T de tipo Th1 en la lámina propia del intestino grueso.

[0174] Davidson et al., *J Exp Med.*, 184(1):241-51 (1986), describieron otro modelo murino. En este modelo, se eliminó el gen IL-10 murino y los ratones resultaron deficientes en la producción de interleucina 10 (IL-10^{-/-}). Estos ratones desarrollan una enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) crónica que predomina en el colon y comparte características histopatológicas con la IBD humana.

[0175] Powrie et al. han descrito otro modelo murino para la IBD, *Int Immunol.*, 5(11):1461-71 (1993), en el cual un subconjunto de células T CD4⁺ (denominadas CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifica y se transfiere de manera adoptiva a ratones inmunodeficientes (tales como ratones scid C.B-17). El animal recuperado con la población celular T CD4⁺ CD45RB *high* desarrolló una enfermedad debilitante mortal con infiltrados celulares mononucleares severos en el colon, patológicamente similar a la IBD humana.

[0176] *Modelo del TNF ARE(-/-)*. Más recientemente se ha demostrado el papel del TNF en la enfermedad de Crohn en humanos mediante el éxito de un tratamiento usando anticuerpo anti-TNF alfa por parte de Targan et al., *N. Engl. J Med.*, 337(15):1029-35 (1997). Ratones con producción anómala de TNF-alfa debido a una alteración genética en el gen TNF (ARE^{-/-}) desarrollan enfermedades inflamatorias intestinales de tipo Crohn (véase *Immunity*, 10(3):387-98 (1999), Kontoyannis et al.).

[0177] *Modelo de SAMP/Yit*. Este modelo ha sido descrito por Kosiewicz et al., *J Clin Invest.*, 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratones, SAMP/Yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el íleon terminal. La ileítis resultante está caracterizada por una infiltración masiva de linfocitos T activados en la lámina propia, y tiene un parecido notable con la enfermedad de Crohn humana.

Ejemplos de ensayos in vitro

Reactivos

[0178] Se obtuvieron células MOLT-4 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA) y las mismas se cultivaron en medio de cultivo celular RPMI complementado con suero de ternera fetal (FCS) al 10 % en un incubador de CO₂ al 5 %, humidificado, a 37 °C. Se obtuvo proteína quimiocina humana recombinante TECK de R&D Systems (Minneapolis, MN). Se adquirieron microcámaras de quimiotaxis ChemoTX[®] de Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Se adquirieron kits de proliferación celular CyQUANT[®] de Molecular Probes (Eugene, Oregon). Se adquirió colorante indicador de calcio Fluo-4 AM de Molecular Devices (Mountain View, CA).

Evaluación de un modulador de prueba en un ensayo de movilización de calcio

[0179] Se usó un ensayo de movilización de calcio citoplasmático para determinar la eficacia de potenciales antagonistas de receptores en el bloqueo de las señales mediadas a través de receptores de quimiocinas, tales como el CCR(9). Este ensayo se realizó de manera rutinaria usando el *Fluorescent Imaging Plate Reader* (FLIPR, Molecular Devices). Células MOLT-4 se marcaron con el colorante indicador fluorescente Fluo-4 (Molecular Devices) de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Después del marcado, las células se recolectaron por centrifugación (400 x durante 5 min a temperatura ambiente) y se resuspendieron en HBSS a una densidad celular de 2,5 x 10⁶ células/mL. Se prepararon compuestos de prueba en DMSO 100% a 100X de la concentración final; en general se sometió a prueba un intervalo de concentraciones de cada compuesto, con concentraciones finales de 0,1 nM a 10.000 nM. Células marcadas (300 µL) se mezclaron con compuesto o un volumen igual de DMSO (3 µL) en una placa de 96 pocillos; después de un mezclado minucioso, 50 µL de esta mezcla de células/compuesto se adicionaron a cada uno de cuatro pocillos de una placa del FLIPR de 384 pocillos. El agonista de quimiocinas (es decir, hTECK), preparado en HBSS a una concentración 5X de la concentración EC⁵⁰ previamente determinada, se adicionó a cada pocillo, y, en el FLIPR, se registraron cambios resultantes en la intensidad de la fluorescencia, indicativa de la señalización mediada por receptores de quimiocinas. Los valores IC⁵⁰ del compuesto se calcularon con estos datos usando el software Graphpad Prism (Graphpad Software) y un modelo de competencia en un sitio (*one-site*), de regresión no lineal.

Evaluación de un modulador de prueba en un ensayo de quimiotaxis en suero

[0180] Se usó un ensayo de quimiotaxis en suero para determinar la eficacia de potenciales antagonistas de receptores en el bloqueo de la migración mediada a través de receptores de quimiocinas, tales como el CCR(9). Este ensayo se llevó a cabo usando el sistema de microcámaras ChemoTX[®] con una membrana de policarbonato con un poro de tamaño 5 µm. Se recolectaron células MOLT-4 por centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente, a continuación se suspendieron a 50 millones de ml en suero humano, que contenía HEPES 50 mM (pH de 7,2). A continuación, el compuesto que se sometió a prueba a un volumen equivalente de su disolvente (DMSO) se adicionó la mezcla de células/suero con una concentración de DMSO final de 0,125% (v/v), y esta mezcla se incubó entonces de manera conjunta a 37 °C durante una hora. Por separado, TECK humano recombinante se diluyó con tampón de quimiotaxis

(HBSS + BSA 0,1%), abarcando en general un intervalo de 0,1 nM a 500 nM, tras lo cual 29 μ L de quimiocina diluida se colocaron en los pocillos inferiores de la placa ChemoTX®. La membrana de policarbonato de 5 μ m (tamaño de poro) se colocó en la placa, y 20 μ L de la mezcla de células/compuesto se transfirieron a cada pocillo de la membrana. Las placas se incubaron a 37 °C durante 90 minutos, tras lo cual las membranas de policarbonato se retiraron, y se

5 adicionaron 5 μ L del agente de intercalación de ADN CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) en los pocillos inferiores. La cantidad de fluorescencia, correspondiente al número de células migradas, se midió usando un lector de placas Espectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

[0181] Los valores de A2 se calcularon a partir de la siguiente ecuación, que compara la eficacia del compuesto de prueba con la correspondiente del control con solamente DMSO a niveles equiactivos de quimiocina:

10

$$\text{Log}(A2) = \log[\text{fármaco}(M) - \log[(A' / A) - 1]]$$

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

15

Ejemplos de ensayos de eficacia in vivo

Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de tráfico de células T dependiente del CCR(9)

20

[0182] Suspensiones de células individuales se prepararon a partir de bazo y ganglios linfáticos de ratones OT-1 Tg CD45.1. 15 X 10⁶ células totales (aproximadamente 3 X 10⁶ células T CD8) se inyectaron en ratones congénicos emparejados por sexo CD45.2 C57BL /6n (con una edad de 8 a 10 semanas). 24 horas más tarde, se inmunizaron animales por medio de ingestión oral forzada con 25 mg de proteína Ovoalbúmina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) + 10 ug de Toxina Colérica (Calbiochem, San Diego, CA). Se administraron antagonistas del CCR(9) antes de la ovoalbúmina oral en un periodo de tiempo dictaminado por la farmacocinética de los ratones y los mismos se dosificaron durante todo el periodo. Cinco días tras la inmunización, los animales se sacrificaron, y se extrajeron los intestinos delgados. Se tomaron placas de Peyer y, después de un enjuague con PBS, las tripas se abrieron sobre un cuadrado húmedo de tejido Optima (Allegiance Healthcare). La mucosa se raspó con un bisturí y, a continuación, se disoció por

25

30

35

agitación en 50 mL de medio que contenía suero de ternera recién nacida 10% y DTT (1 mM), durante 15 min a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, los pellets se resuspendieron en PBS que contenía suero de ternera recién nacida 10%, se sometieron a agitación vorticial durante 3 min, y se hicieron pasar rápidamente a través de una columna de lana de vidrio (1,6 g compactados en una jeringa de 20 mL; Fisher Scientific). Linfocitos intraepiteliales se purificaron adicionalmente sobre un gradiente Ficoll-Paque y se tiñeron con mAbs para un análisis de citometría de flujo. Se detectaron células T de OT-1 Tg CD45.1 transferidas, y las mismas se cuantificaron por citometría de flujo. En este modelo, el tratamiento con un compuesto de la invención dio como resultado una reducción significativa de la frecuencia de células T de OT-1 Tg CD45.1 que se trasladaban al intestino delgado como respuesta al antígeno.

Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de transferencia celular de colitis

40

[0183] Se generaron suspensiones de células individuales con células CD4+ CD25- purificadas, a partir del bazo y los ganglios linfáticos de ratones Balb/c. A continuación, 1 x10⁶ células T CD4+ CD25- se transfirieron a ratones SCID CB17 emparejados por sexo y edad. Ratones receptores de CD4+ CD25- recibieron o bien vehículo o bien un compuesto de la invención comenzando 2 horas antes de la transferencia. Los pesos corporales de los ratones se monitorizaron semanalmente, en la medida en la que los ratones que enferman pierden peso. Los ratones en los que la progresión de la enfermedad se haya ralentizado o inhibido presentarán una diferencia notable en cuanto a su peso corporal con respecto a los ratones que reciben vehículo. Al final del estudio, se pesan los cólones de los ratones y los mismos se miden con el fin de valorar la remodelación del tejido diana. También se midieron cambios de citoquinas en homogeneizados de tejido colónico. El tratamiento de un compuesto de la invención da como resultado una protección significativa con respecto a la emaciación asociada a la enfermedad, así como una normalización de la remodelación colónica y los niveles de citoquinas proinflamatorias.

45

50

Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de inhibición de la transmisión del VIH

55

[0184] En el modelo de ratón humanizado con médula ósea/hígado/timo, o "BLT", a ratones no obesos diabéticos (NOD)/SCID (que carecen de células T y B endógenas) se le implantan quirúrgicamente organoides hepáticos y tímicos fetales, como en el sistema SCID-hu. A continuación, los ratones son irradiados subletalmente y se les transplantan células madre CD34⁺ autólogas obtenidas de hígado fetal que se establecen en la médula ósea murina, recibiendo efectivamente un trasplante de médula ósea humana y dando como resultado una variedad de células humanas en sangre periférica, incluyendo linfocitos T y B maduros, monocitos, macrófagos y células dendríticas, de manera que todas ellas presentan una infiltración extensiva de órganos y tejidos que incluyen el hígado, pulmones, y el tracto gastrointestinal. Tras el trasplante, se administran compuesto de la invención a ratones transplantados para inhibir el tráfico de células humanas al tracto gastrointestinal, una de las fuentes principales de la interacción de células T/VIH. La

60

eficacia del compuesto se mide en forma de una reducción de la carga viral en sangre mediante técnicas convencionales.

Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de artritis

5

[0185] Se efectúa un estudio de 17 días de la artritis inducida por colágeno tipo II para evaluar los efectos de un modulador sobre la inflamación clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis inducida por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que ha sido usado ampliamente para pruebas preclínicas de numerosos agentes anti-artríticos (véanse, *J. Exp. Med.*, de Trentham et al., 146(3):857-868 (1977), *Toxicologic Pathol.*, de Bendele et al., 27:134-142 (1999), *Arthritis Rheum.*, de Bendele et al., 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición y una evolución fiables de inflamación poliarticular, fácilmente medible, fuerte, una destrucción notable del cartílago en asociación con formación de *pannus* y una reabsorción ósea y una proliferación ósea perióstica de suaves a moderadas.

10

15

[0186] Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y a las mismas se les inyecta Adyuvante Incompleto de Freund que contiene 2 mg/mL de colágeno bovino de tipo II en la base de la cola y en dos sitios del dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. El modulador de prueba se dosifica diariamente mediante inyección subcutánea desde el día 9 al día 17 a una dosis de 100 mg/kg y un volumen de 1 ml/kg en el siguiente vehículo (24,5% de Cremaphore EL; 24,5% de aceite común; 1% de alcohol bencílico y 50% de agua destilada). Se toman diariamente con calibre mediciones del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la inflamación de la articulación se toma como medida de la eficacia.

20

Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de colitis ulcerosa

25

[0187] Los ratones con *knockout* para MDR1a, que carecen del gen de la glicoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis bajo condiciones libres de patógenos específicos. La patología en estos animales se ha caracterizado como inflamación mediada por células T, de tipo Th1, similar a la colitis ulcerosa en humanos. Normalmente, la enfermedad comienza a desarrollarse en torno a entre 8 y 10 semanas después del nacimiento. No obstante, con frecuencia las edades a las que aparece la enfermedad y el nivel de penetrancia final varían considerablemente entre diferentes instalaciones para animales.

30

[0188] En un estudio que hace uso de los ratones con *knockout* para MDR1a, se evaluó un antagonista de CCR(9) de la invención mediante administración profiláctica en relación con su capacidad de retrasar la aparición de la enfermedad. A ratones hembra (n=34) se les dosificaron entre 10 y 100 mg/kg una vez al día, con inyecciones subcutáneas durante 14 semanas consecutivas partiendo de una edad de 10 semanas. El estudio se evaluó en relación con el retraso del crecimiento asociado a la IBD, y se demostró que el compuesto sometido a prueba era eficaz en este modelo.

35

Evaluación de un modulador de prueba en un modelo de asma en ratones

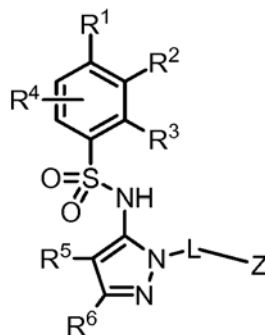
40

[0189] Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de antagonistas para el tratamiento del asma. Puede inducirse un modelo de asma en animales sensibilizando roedores a un antígeno experimental (por ejemplo, OVA) mediante inmunización estándar, y posteriormente introduciendo ese mismo antígeno en los pulmones de los roedores mediante aerosolización. En el Día 0 se sensibilizan activamente tres series de grupos de roedores, que comprenden 10 roedores por grupo, por medio de una única inyección intraperitoneal con 100 ug de OVA en solución salina tamponada con fosfato (PBS), junto con un adyuvante, por ejemplo, hidróxido de aluminio. A los 11 días después de la sensibilización, los animales se colocan en una cámara de Plexiglás y se exponen a OVA aerosolizado (1%) durante 30 minutos usando el nebulizador ultrasónico (De Vilbiss). Una serie de ratones recibe adicionalmente PBS y Tween 0,5% intraperitoneal en la sensibilización inicial, y con diferentes esquemas de dosificación tras la misma, hasta la provocación con OVA aerosolizado. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista CCR4 administrado por una vía de entre intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, o mediante cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial, y con diferentes esquemas de dosificación tras la misma, hasta la provocación con OVA aerosolizado. Una tercera serie de ratones, que actúa como control positivo, consiste en grupos tratados o bien con IL-10 intraperitoneal de ratón, anticuerpos anti-IL4 intraperitoneales, o anticuerpos anti-IL5 intraperitoneales en la sensibilización inicial, y con diferentes esquemas de dosificación tras ella, hasta la provocación con OVA aerosolizado. Posteriormente, los animales se analizan en diferentes instantes de tiempo después de la provocación con OVA aerosolizado en relación con la función pulmonar, infiltrados celulares en lavado broncoalveolar (BAL), examen histológico de pulmones, y medición de títulos de IgE específicos de OVA en suero.

55

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (II) o sal del mismo:



(II)

5 en donde

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

R_2 es H, F, Cl o alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido; o

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

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

R^4 es H ó F;

R^5 es H, F, Cl ó $-CH_3$;

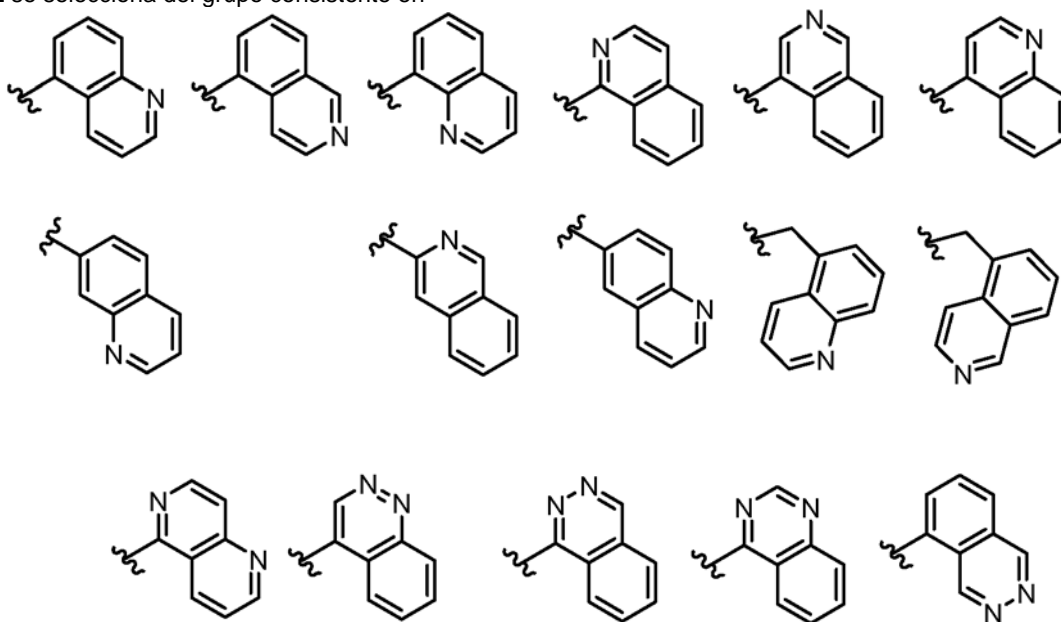
15 R_6 es H, halo, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, aminoalquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, o alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido;

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

20 en donde R^5 y R^6 pueden formar conjuntamente un anillo carbocíclico;

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

Z se selecciona del grupo consistente en



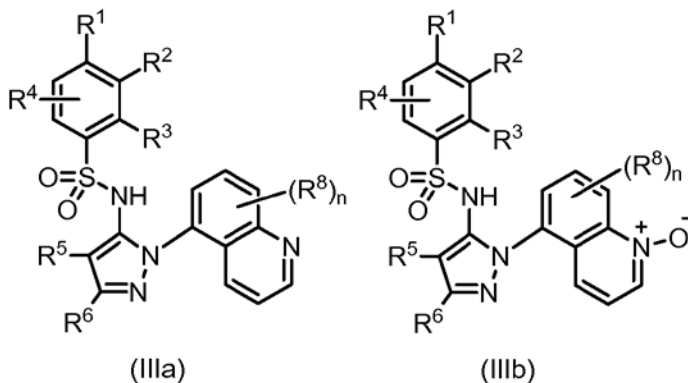
25 y N-óxidos de los mismos;

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

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

R²⁰ y R²¹ son, cada uno de ellos independientemente, H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido.

2. Compuesto de la reivindicación 1 ó sal del mismo, de fórmula (IIIa) o (IIIb):



5

en donde

10 R¹ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₂₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquilamino C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y heterociclilo C₃₋₁₀ sustituido o no sustituido;
 R² es H, F, Cl, o alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido; o
 R¹ y R² conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico no
 aromático o un anillo heterocíclico;
 15 R³ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, o halo; preferentemente H o halo;
 R⁴ es H o F;
 R⁵ es H, F, Cl o -CH₃;
 R⁶ es H, halo, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, aminoalquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido; preferentemente alquilo C₁₋₈ no sustituido, o haloalquilo C₁₋₈;
 20 R^a es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido;

o en donde R⁵ y R⁶ conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico;
 25 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H, halo, -CN, -OH, oxo, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₈ sustituido o no sustituido, -NR²⁰R²¹, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 R²⁰ y R²¹ son, cada uno de ellos independientemente, H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido; y

n es 0, 1, 2, ó 3.

- 35 3. Compuesto de la reivindicación 2 ó sal del mismo, en el que

R¹ se selecciona del grupo consistente en: -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, C(CH₂CH₂)CN, -C(OH)(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCF₃, y morfolino;
 40 R² es H, F o Cl;
 R¹ y R² pueden formar conjuntamente -OC(CH₃)₂CH₂- o -C(CH₃)₂CH₂CH₂-;
 R³ es H, -CH₃ o -OCH₃;
 R⁴ es H o F;
 R⁵ es H;
 R⁶ es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN, o -CONH₂; y
 45 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, y -CN.

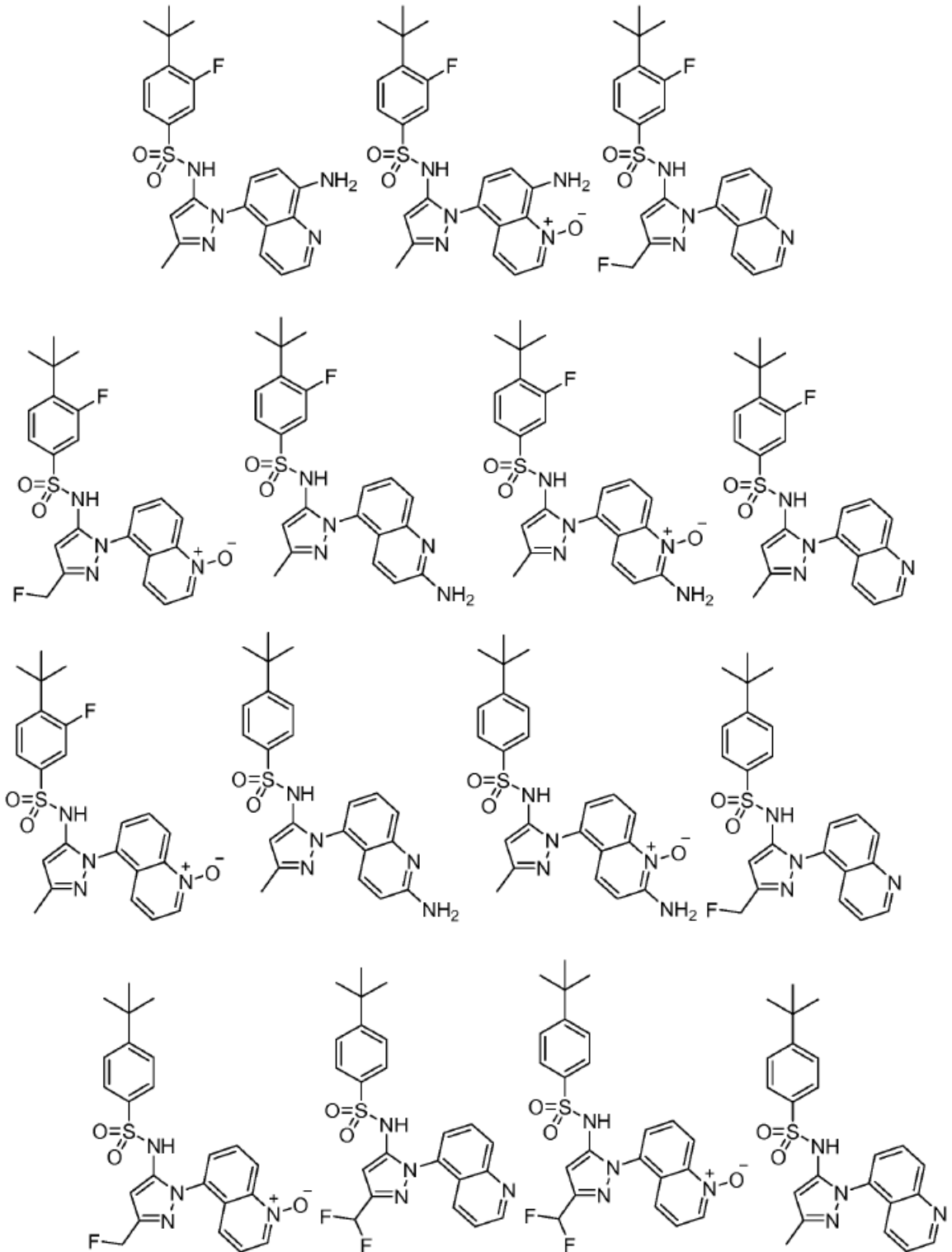
4. Compuesto de la reivindicación 3 ó sal del mismo, en el que R¹ es -C(CH₃)₃.

- 50 5. Compuesto de la reivindicación 4 ó sal del mismo, en el que

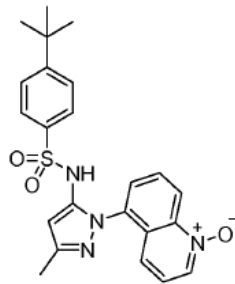
R² es H o F;

R³ es H;
 R⁴ es H; y
 R⁶ es -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, o -CF₃.

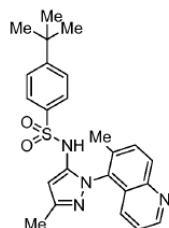
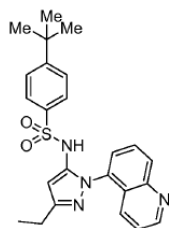
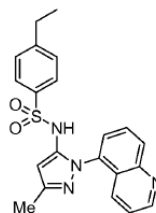
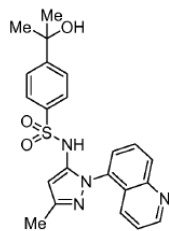
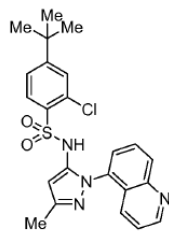
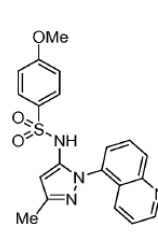
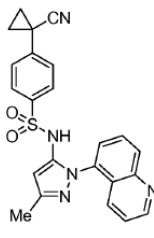
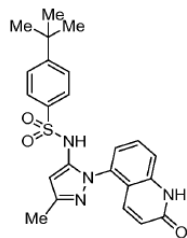
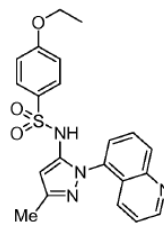
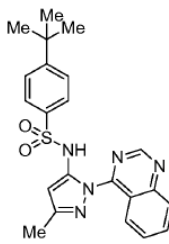
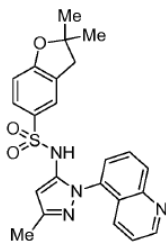
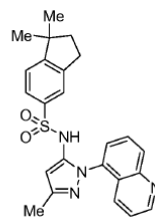
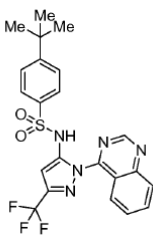
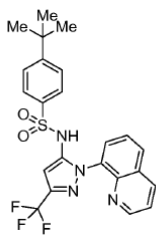
5 6. Compuesto de la reivindicación 1 ó sal del mismo, seleccionado del grupo consistente en:

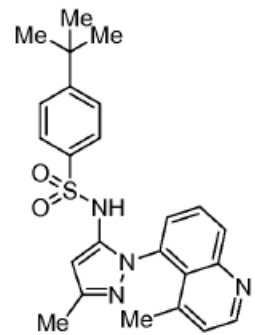
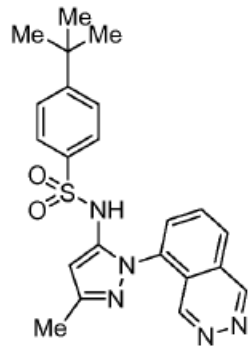
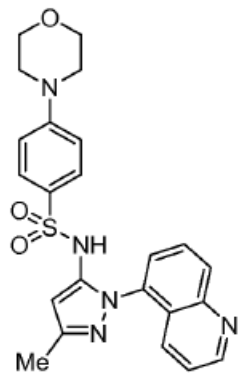
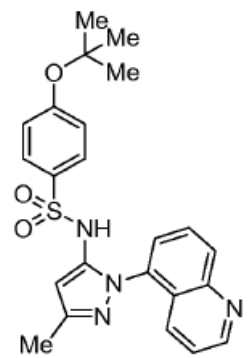
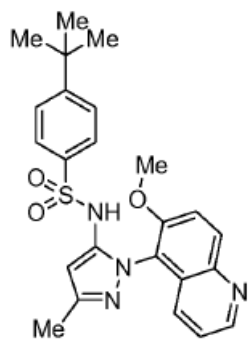
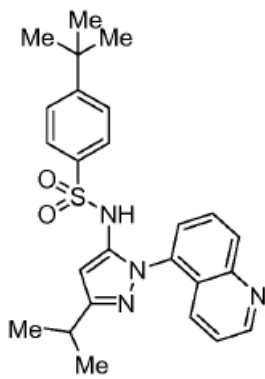
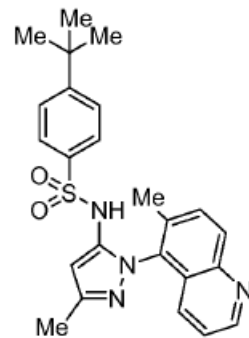
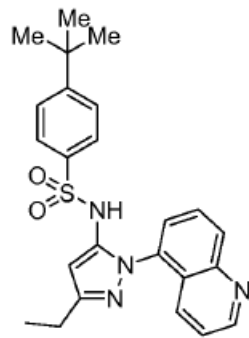
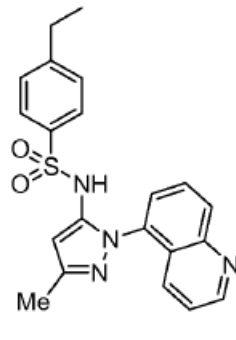
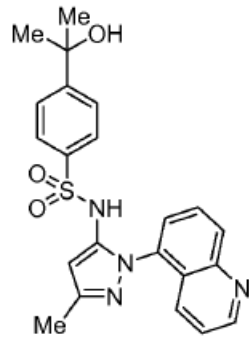
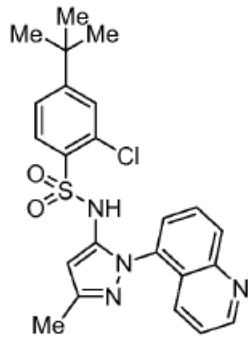


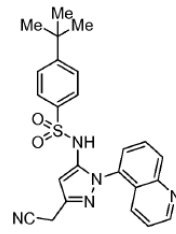
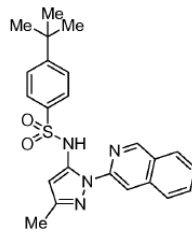
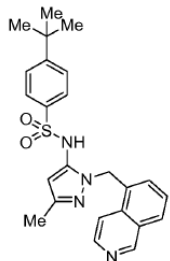
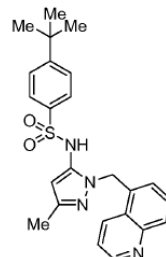
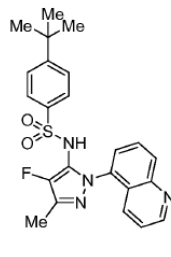
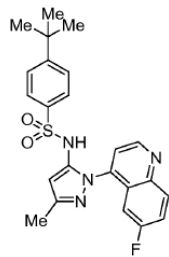
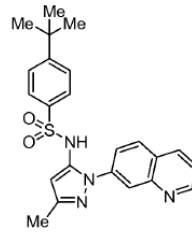
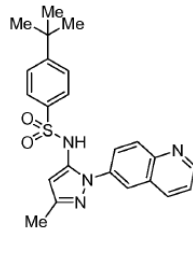
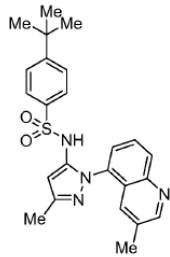
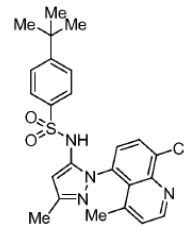
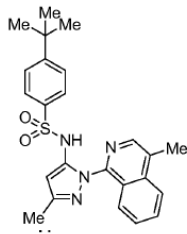
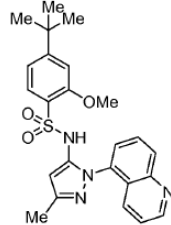
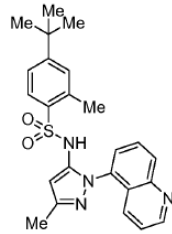
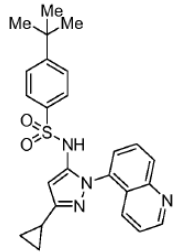
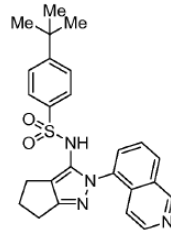
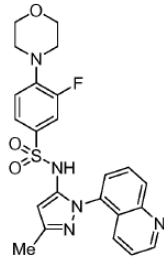
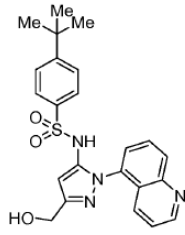
y

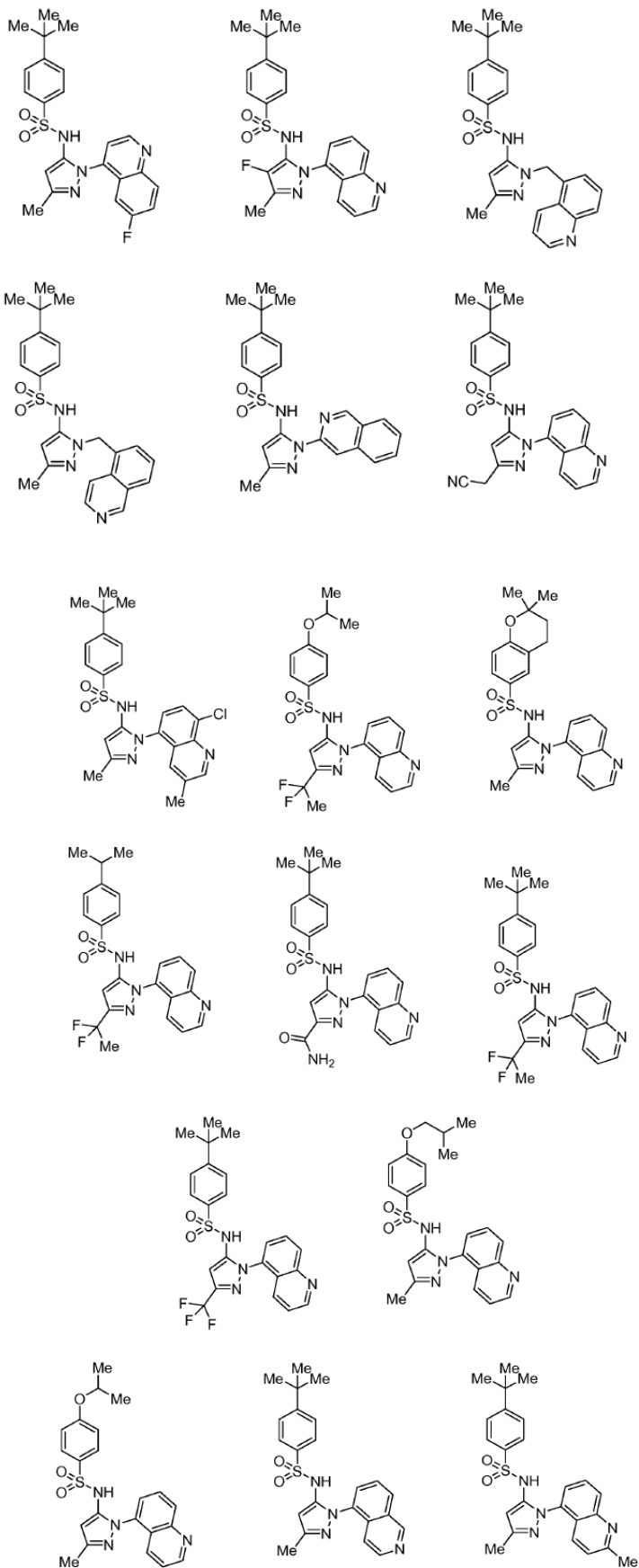


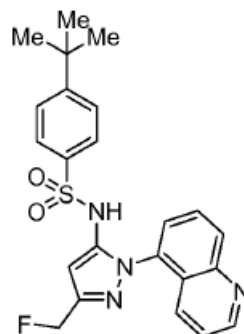
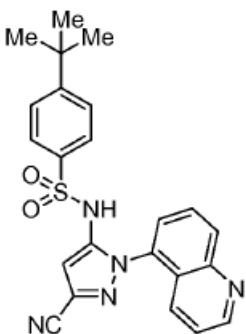
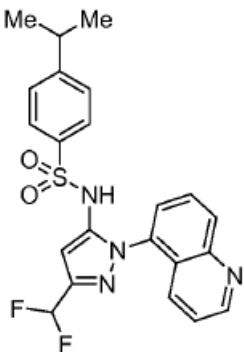
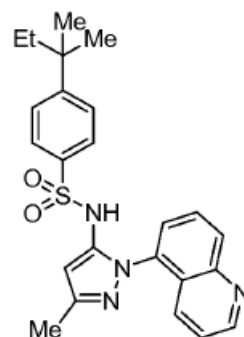
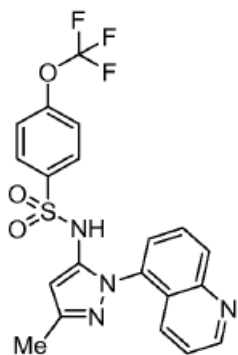
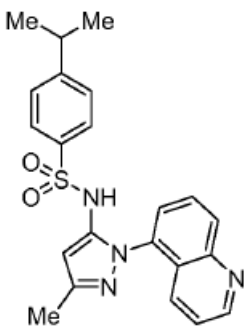
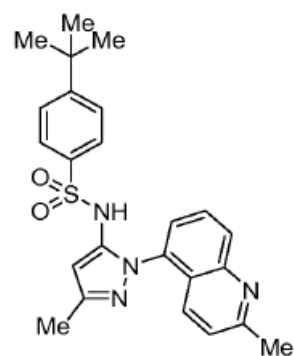
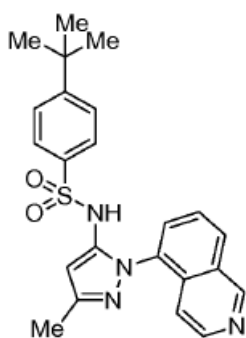
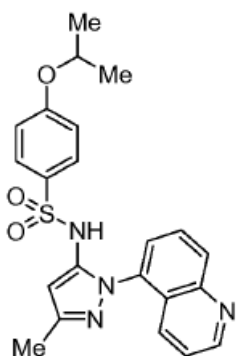
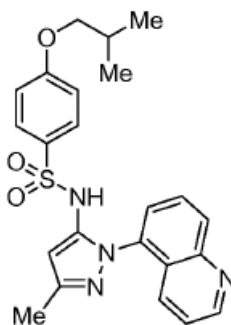
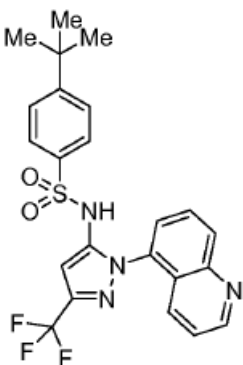
7. Compuesto de la reivindicación 1 ó sal del mismo, seleccionado del grupo consistente en

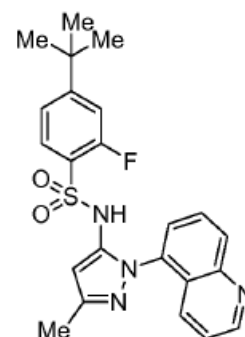
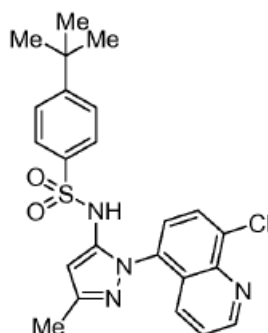
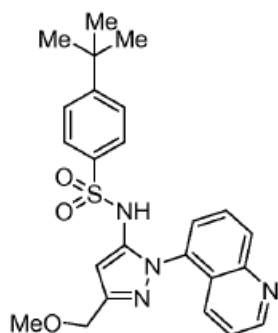
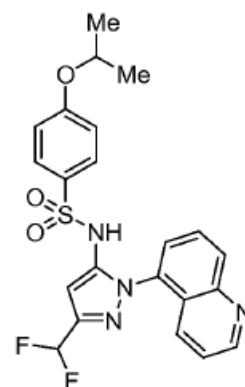
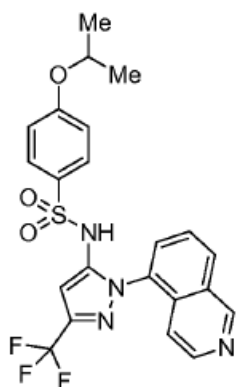
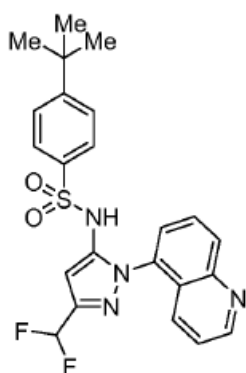
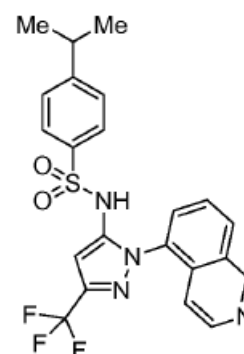
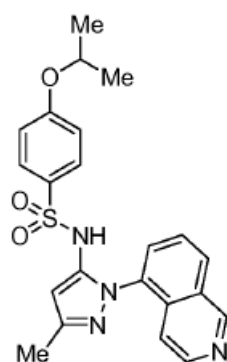
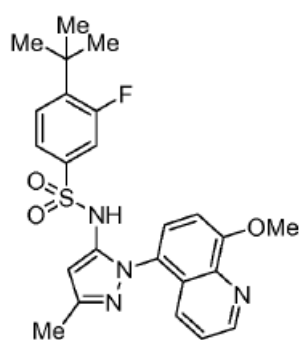
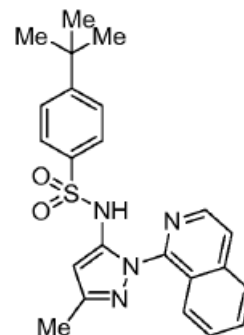
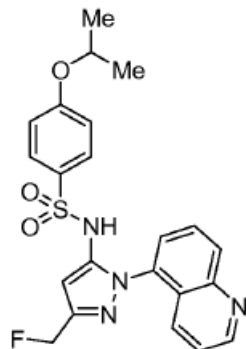
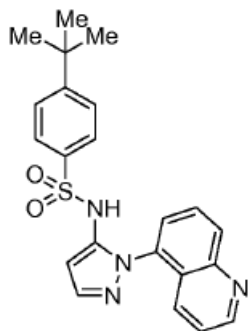


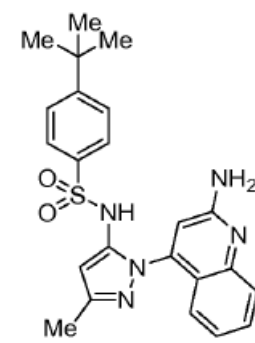
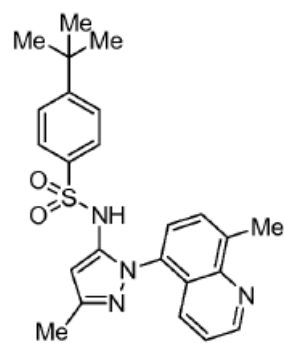
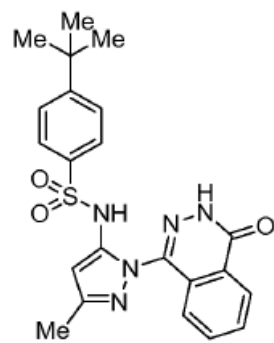
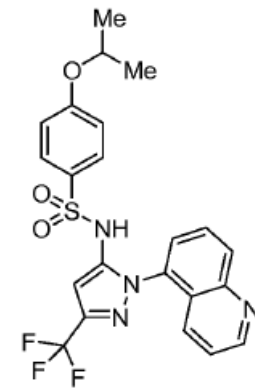
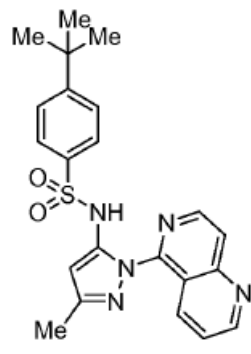
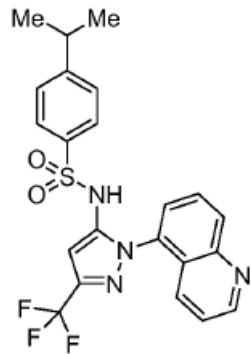
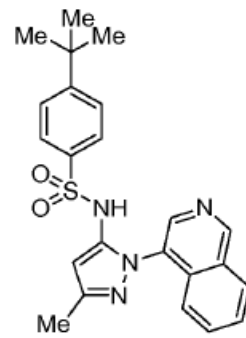
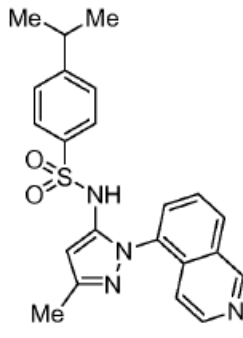
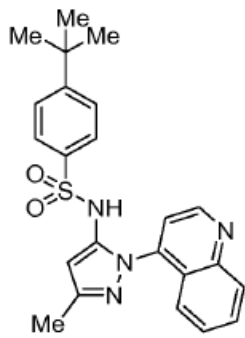
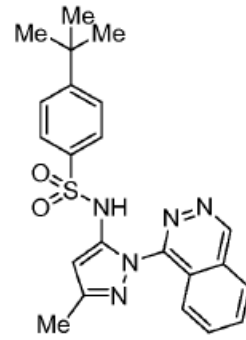
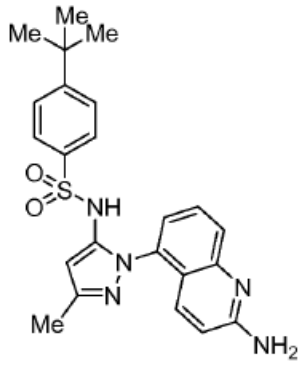
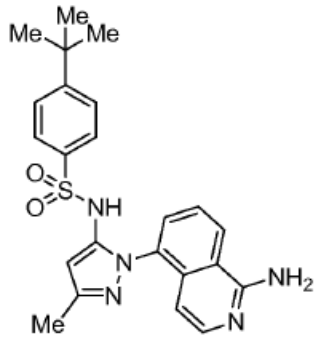


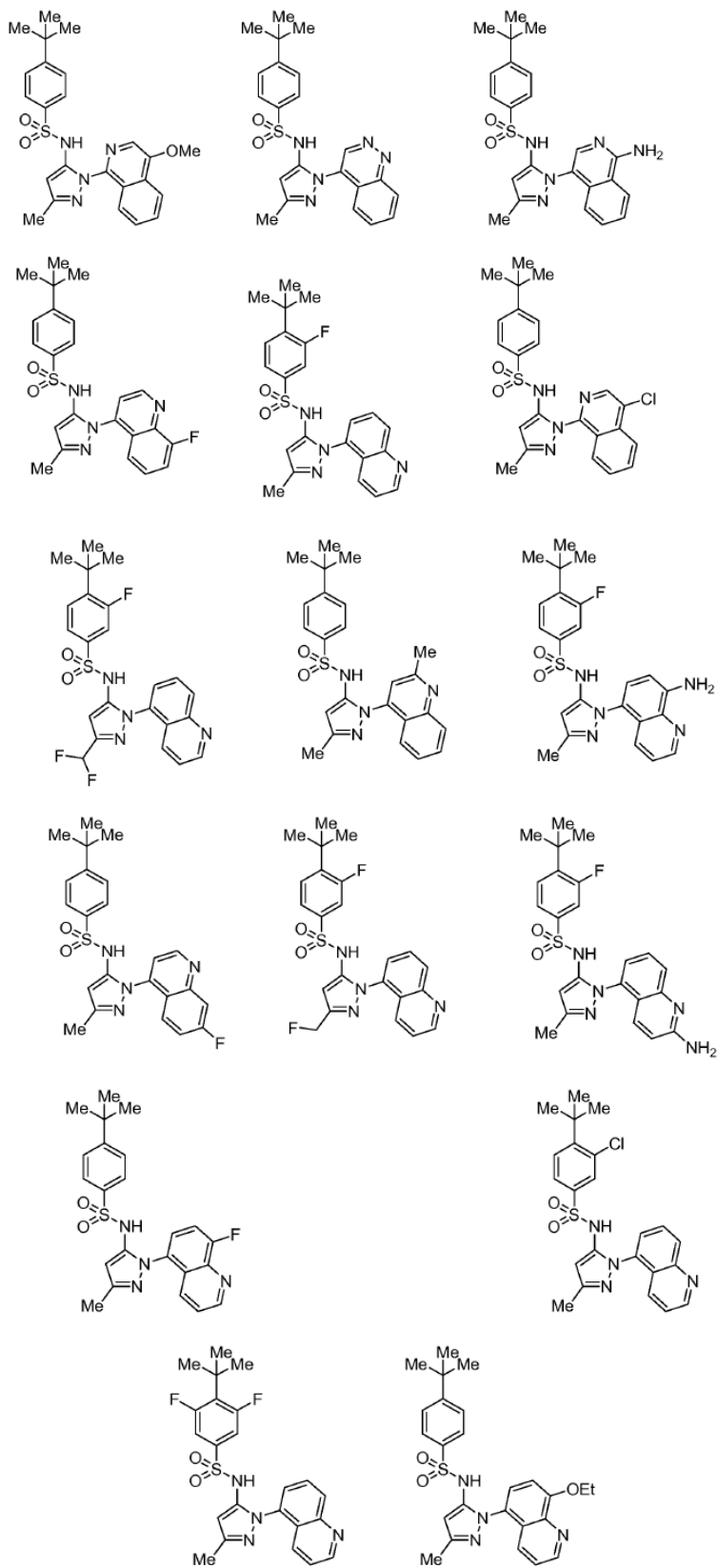


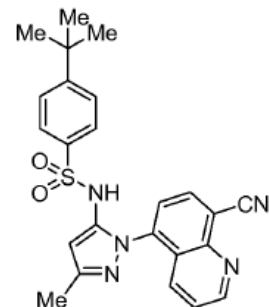
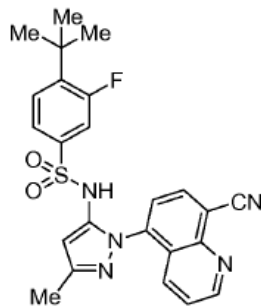
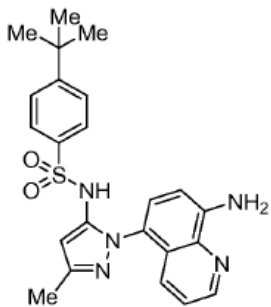
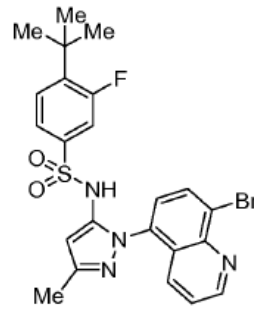
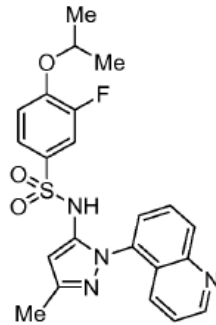
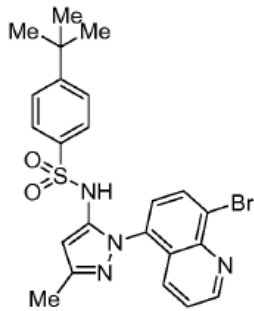
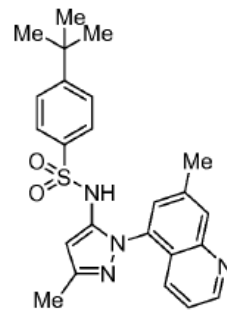
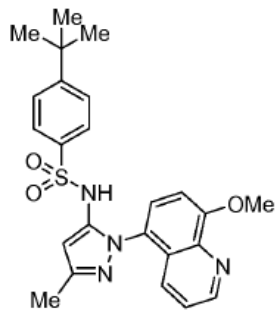
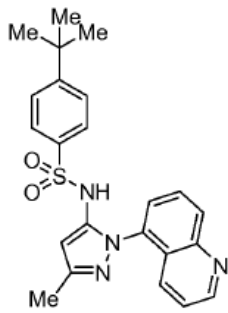
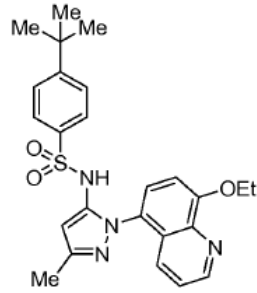
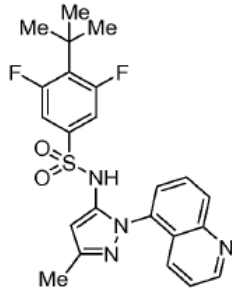
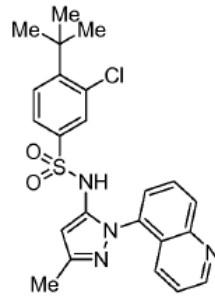
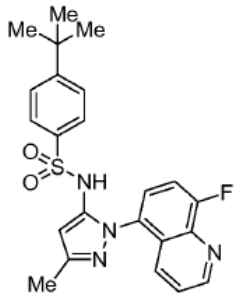


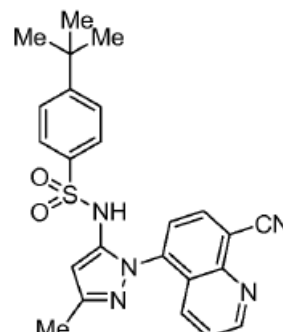
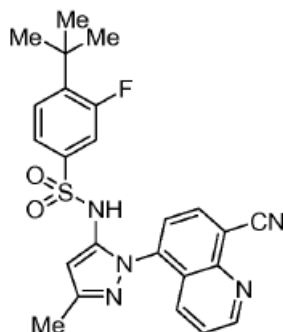
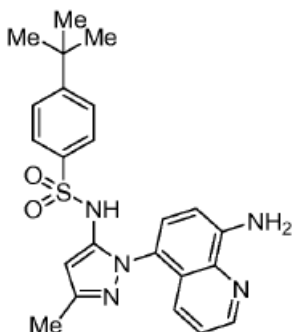






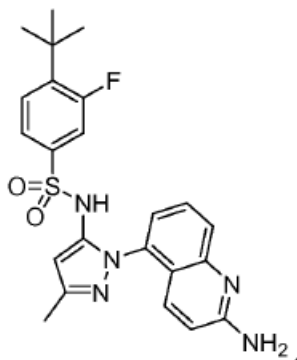






y N-óxidos de los mismos.

8. Compuesto de la reivindicación 1 ó sal del mismo, en el que el compuesto es:



- 5 9. Composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Compuesto o sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 ó composición de la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR(9) en un sujeto.
- 10 11. Compuesto o sal del mismo o composición para uso de la reivindicación 10, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) se selecciona del grupo consistente en enfermedades intestinales inflamatorias, una enfermedad alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, asma, enfermedades fibróticas, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, alergias a alimentos inmunomediadas, enfermedades autoinmunes, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, timoma, carcinoma tímico, leucemia, tumor sólido, leucemia linfocítica aguda, melanoma, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, enfermedad hepática inflamatoria, e íleo postoperatorio.
- 15 12. Compuesto o sal del mismo o composición para uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) se selecciona del grupo consistente en: colangitis esclerosante primaria, asma, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedad hepática inflamatoria, e íleo postoperatorio.
- 20 13. Compuesto o sal del mismo o composición para uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) es una enfermedad intestinal inflamatoria seleccionada del grupo consistente en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- 25 14. Compuesto o sal del mismo o composición para uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección mediada por CCR(9) es una enfermedad de injerto contra huésped.
- 30 15. Compuesto o sal del mismo o composición para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde además se administra un agente antiinflamatorio o analgésico al sujeto.
16. Compuesto o sal del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.