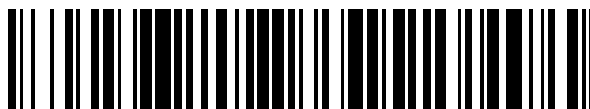


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 340**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012** **PCT/US2012/067299**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013** **WO13082429**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012** **E 12798574 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017** **EP 2785710**

54 Título: **Benzoimidazoles y benzopirazoles sustituidos como antagonistas de CCR(4)**

30 Prioridad:

01.12.2011 US 201161565973 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LELETI, MANMOHAN REDDY;
LI, YANDONG;
MALI, VENKAT REDDY;
POWERS, JAY y
YANG, JU

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 648 340 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

Benzoimidazoles y benzopirazoles sustituidos como antagonistas de CCR(4)

5 Antecedentes de la invención

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que se liberan por una gran diversidad de células para atraer macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación (revisado en Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall, *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.* 6:865-873 (1994) y Murphy, *Rev. Immunol.*, 12:593-633 (1994)).

- 10 Además de la estimulación de la quimiotaxis, las quimioquinas pueden inducir selectivamente otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma celular, aumentos transitorios de la concentración de los iones de calcio libre intracelular ($[Ca^{2+}]$), exocitosis de gránulos, regulación positiva de integrinas, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos) y estallido respiratorio, asociado a la activación de leucocitos. De ese modo, las quimioquinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, causando la liberación de
- 15 mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación.

- Existen dos clases principales de quimioquinas, CXC (alfa) y CC (beta), dependiendo de si las dos primeras cisteínas están separadas por un aminoácido individual (C-X-C) o son adyacentes (C-C). Las alfa-quimioquinas, tales como interleuquina-8 (IL-8), proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA) son principalmente quimiotácticas para neutrófilos, mientras que las beta-quimioquinas, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1b, proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), MCP-2, MCP-3 y eotaxina son quimiotácticas para macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y basófilos (Deng, *et al.*, *Nature*, 381:661-666 (1996)). Las quimioquinas se unen a receptores de la superficie celular específicos que pertenecen a la familia de las proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15:159-165 (1994)) que se denominan "receptores de quimioquina".
- 20
- 25

- Tras la unión a sus ligandos cognados, los receptores de quimioquina transducen una señal intracelular a través de la proteína G trimérica asociada, dando como resultado un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular. Existen al menos once receptores de quimioquina humanos que se unen o responden a beta-quimioquinas y al menos siete receptores de quimioquina humanos que se unen a las alfa quimioquinas. Además, CX3CR1 (receptor de fractalquina) se puede unir a la quimioquina fractalquina, que se distingue por una serie de tres aminoácidos entre las dos primeras cisteínas. Los receptores de quimioquinas se han visto implicados como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.
- 30
- 35

- El receptor 4 de Quimioquina CC 4, CCR(4), identificado por primera vez por Power *et al.* (Power *et al.* (1995) *J. Biol. Chem.* 270:19495-19500), es un receptor acoplado a proteína G que se une a quimioquinas incluyendo CCL22, también conocida como quimioquina derivada de macrófagos (MDC; una quimioquina CC que se informa que es un quimioatractor para el subconjunto Th2 de linfocitos T de sangre periférica, células dendríticas, y células asesinas naturales (NK)), y CCL17, también conocida como TARC (quimioquina regulada y de activación del timo), que también producen los monocitos y las células dendríticas.
- 40

- Se ha descrito la proteína CCR(4) humana de longitud completa (n.º de registro de GenBank X85740; n.º de registro de SWISS-PROT P51679), véase, por ejemplo, Imai *et al.* (1998) *J. Biol. Chem.* 273:1764-1768, y tiene la secuencia que se muestra en SEQ ID NO:1.
- 45

- Aunque la distribución global de CCR(4) es desconocida, el receptor se expresa principalmente en linfocitos T de sangre periférica, y se encuentra en aproximadamente un 20 % de los linfocitos T CD4+ efector/es de memoria de sangre periférica adultos. CCR(4) está implicado en la dirección de los linfocitos T a piel y pulmones (véase, por ejemplo, Campbell *et al.* (1999) *Nature* 400:776-780, Gonzalo *et al.* (1999) *J. Immunol.* 163:403- 5 411, Lloyd *et al.* (2000) *J. Exp. Med.* 191:265-273, Kawasaki *et al.* (2001) *J. Immunol.* 166:2055-2062) y se encuentra en casi todos los linfocitos T que tienen un fenotipo dirigido a la piel, los linfocitos T CTLA+. De ese modo CCR(4) puede ser un actor importante en patologías de la piel en las que participan los leucocitos. También parece probable que CCR(4) se exprese en algunos otros tipos de células, probablemente monocitos/macrófagos y células dendríticas, entre otras. En vista de la importancia clínica de CCR(4), la identificación de compuestos que maduran la función de CCR(4) representa una vía atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Tales compuestos y métodos para su uso se proporcionan en el presente documento.
- 50
- 55

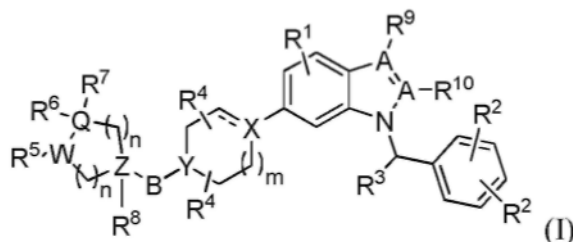
- El documento de Patente WO 98/05327 desvela compuestos aromáticos útiles para inhibir la producción de los efectos fisiológicos de TNF.
- 60

El documento de Patente US 2006/089367 desvela derivados de indol o benzoimidazol útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación del receptor cannabinoide CB1.

- El documento de Patente EP 2000469 desvela compuestos para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y similares.
- 65

Breve resumen de la invención

Se proporcionan compuestos, composiciones y compuestos para su uso en métodos de tratamiento. Los compuestos están representados por la fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que las letras A, B, Q, W, X, Y y Z, los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , y los subíndices m y n tienen los significados que se proporcionan posteriormente en la Descripción Detallada.

Los compuestos exhiben actividad en un ensayo de unión a CCR(4) que se ha correlacionado con la eficacia para el tratamiento de diversas enfermedades.

Los compuestos también son útiles en el desarrollo de agentes terapéuticos adicionales como controles en un ensayo de CCR(4).

También se desvelan en el presente documento métodos útiles para preparar los compuestos de fórmula (I) así como compuestos intermedios en su preparación y constituyen una característica adicional de la invención.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** proporciona tres esquemas de reacción (ec. 1, ec. 2 y ec. 3) útiles en la construcción de partes de los compuestos que se proporcionan en el presente documento.

La **Figura 2** proporciona siete esquemas de reacción (ec. 4, ec. 5, ec. 6, ec. 7, ec. 8, ec. 9, y ec. 10) útiles en la construcción de partes de los compuestos que se proporcionan en el presente documento.

La **Figura 3** proporciona cuatro esquemas de reacción (ec. 11, ec.12, ec.13, y ec. 14) útiles en la construcción de partes de los compuestos que se proporcionan en el presente documento.

La **Figura 4** proporciona cuatro esquemas de reacción (ec. 15, ec.16, ec.17, y ec. 18) útiles en la construcción de partes de los compuestos que se proporcionan en el presente documento.

La **Figura 5** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 2).

La **Figura 6** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 3).

La **Figura 7** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 4).

La **Figura 8** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 5).

La **Figura 9** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 6).

La **Figura 10** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 7).

La **Figura 11** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 8).

La **Figura 12** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 9).

La **Figura 13** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 10).

La **Figura 14** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 11).

La **Figura 15** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 12).

La Figura 16 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 13).

La Figura 17 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 14).

5 La Figura 18 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 15).

La Figura 19 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 16).

10 La Figura 20 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 17).

La Figura 21 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 18).

La Figura 22 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 19).

15 La Figura 23 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 20).

La Figura 24 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 21).

20 La Figura 25 proporciona un esquema de reacción para la preparación de (véase el Ejemplo 22).

La Figura 26 proporciona la estructura y la actividad para compuestos representativos que se proporcionan en el presente documento (véase también el Ejemplo Biológico 1).

Descripción detallada de la invención

25

I. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De forma análoga, el término "alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Algunos ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos superiores e isómeros de los mismos. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que están completamente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre vértices de anillo. "Cicloalquilo" también se pretende referir a anillos de hidrocarburo bicíclicos y policíclicos, tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternarizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-óxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo de anillo.

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido a partir de un alcano, que se muestra a modo de ejemplo mediante -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Por lo general, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes en la presente invención los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente cuatro o menos átomos de carbono. De forma análoga, "alqueno" y "alquino" se refieren a las formas insaturadas de "alquileo" que tienen dobles o triples enlaces, respectivamente.

55 Como se usa en el presente documento, una línea ondulada, "~~~~~", que intersecta un enlace individual, doble o triple en cualquier estructura química representada en el presente documento, representa el punto de unión del enlace sencillo, doble, o triple al resto de la molécula. Un enlace representado por ===== pretende representar un doble enlace opcional. Como tal, el símbolo se refiere a un enlace sencillo o un enlace doble.

60 Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para los grupos dialquilamino, las partes alquilo pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. Por lo tanto, un grupo representado como dialquilamino o -NR^aR^b pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

El término "di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo amino que porta dos grupos alquilo C₁₋₄ que pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo) y que está unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo C₁₋₄ (un grupo de unión alquilenos de uno a cuatro carbonos). Algunos ejemplos de grupos di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄ incluyen dimetilaminometilo, 2-(etil(metil)amino)etilo, 3-(dimetilamino)butilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, los términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

la expresión "e isómeros de ácido" significa, a menos que se indique de otro modo, un grupo que puede reemplazar un ácido carboxílico, que tiene una funcionalidad ácida y características estéricas y electrónicas que proporcionan un nivel de actividad (u otra característica de compuesto tal como solubilidad) similar a un ácido carboxílico. Algunos isómeros de ácido representativos incluyen ácidos hidroxámicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfónicos, sulfonamidas, acil-sulfonamidas, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos fosfóricos, tetrazol, y oxo-oxadiazoles.

El término "arilo" significa, a menos que se indique de otro modo, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, por lo general aromático, que puede ser un anillo individual o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados conjuntamente o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternarizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que algunos ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables que se describe posteriormente.

El término "arilalquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, y similares). De forma análoga, el término "heteroaril-alquilo" pretende incluir los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, piridilmetilo, tiazoliletilo, y similares).

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, indicarán tanto formas sustituidas como formas sin sustituir del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan posteriormente.

Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo los grupos a menudo denominados alquilenos, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R''', -NR'C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a (2 m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, alcoxi C₁₋₈ o grupos tioalcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. 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, o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De forma análoga, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son diversos y se seleccionan generalmente entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)₂R', -NR'C(O)NR'R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoroalcoxi (C₁-C₄), y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas del sistema de anillos aromáticos; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo anteriores unidos a un átomo de anillo mediante un alquilenos de unión de 1-4 átomos de carbono.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar reemplazados opcionalmente con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces individuales del nuevo anillo formado de ese modo puede estar opcionalmente reemplazado con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes

en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

5 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos que se describen en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

35 Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto precursor de forma convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

40 En el presente documento se desvelan compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos que se describen en el presente documento son los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante 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 un depósito de un parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados.

50 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas sin solvatar y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos que se contemplan en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

55 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros distintos) estén incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir como una variación de la cantidad que se encuentra en la naturaleza hasta una cantidad que consiste en un 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C), e isótopos no radiactivos, tales como deuterio (²H) o carbono-13 (¹³C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las que se describen en otro lugar en la presente solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar utilidad adicional, incluyendo, pero sin limitarse a, como reactivos de diagnóstico y/o formación de

imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a una mejora de la seguridad, tolerabilidad, o eficacia durante el tratamiento. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se pretende que se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Un "sujeto" se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferentes, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "afección o enfermedad mediada por CCR(4)" y las expresiones y términos relacionados se refieren a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional de CCR(4) inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. La actividad funcional de CCR(4) inapropiada puede surgir como resultado de la expresión de CCR(4) en células que normalmente no expresan CCR(4), la expresión aumentada de CCR(4) (que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores) o la expresión disminuida de CCR(4). La actividad funcional de CCR(4) inapropiada también puede surgir como resultado de secreción de TARC y/o MDC por parte de células que normalmente no se agregan TARC y/o MDC, la expresión aumentada de TARC y/o MDC (que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores) o la expresión disminuida de TARC y/o MDC. Una afección o enfermedad mediada por CCR(4) puede estar completa o parcialmente mediada por una actividad funcional de CCR(4) inapropiada. Sin embargo, una afección enfermedad mediada por CCR(4) es aquella en la que la modulación de CCR(4) da como resultado cierto efecto en la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un antagonista de CCR(4) da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

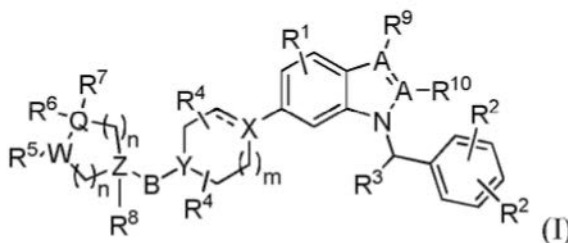
II. General

Los compuestos de la presente invención pueden modular la función de CCR(4) y son útiles en el tratamiento de diversos trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores.

III. Realizaciones de la invención

A. Compuestos

En el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la que:

- R¹ es un miembro seleccionado entre H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, y halógeno;
- cada R² es un miembro seleccionado independientemente entre H, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halógeno, CN, y alcoxi C₁₋₈; u opcionalmente dos grupos R² en átomos de carbono adyacentes se pueden conectar para formar un anillo de 5 o 6 miembros (alifático o aromático, heterociclo o carbociclo) que está opcionalmente sustituido con grupos R² adicionales;
- R³ es un miembro seleccionado entre H, alquilo inferior C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- R⁴ es un miembro seleccionado entre H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈ y =O;
- los subíndices n se seleccionan cada uno independientemente entre 0, 1, 2 y 3;
- el subíndice m es un miembro seleccionado entre 0, 1 y 2;
- cada A es independientemente C o N, y al menos un A es N;
- B es un miembro seleccionado entre un enlace, C(O), C(O)NH, C(O)NR^a, CH₂C(O)NH, CH₂C(O)NR^a, NH y NR^a;
- Q es un miembro seleccionado entre C, CH, N, O, S, S(O) y SO₂;
- W, X, Y, y Z son independientemente C, CH, o N con la excepción de que Q y W pueden no ser N en la misma molécula;

R^5 y R^6 están cada uno independientemente ausentes o se seleccionan entre H, OH, halógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alquileo $C_{1-8}-NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-alquileo-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2H$ e isómeros de ácido, $-alquileo-CO_2H$ e isómeros de ácido, $-alquileo-NHC(O)NH_2$, $-NR^aR^b$, $-alquileo-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-alquileo-C(O)OR^a$, CN, $-C(O)R^a$, $-SO_2R^a$, y $-N(R^a)C(O)R^b$;

R^7 está ausente o es un miembro seleccionado entre H, halógeno, alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-8} ;

R^8 está ausente o es un miembro seleccionado entre H, OH, NHR^a , CN, aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} ;

R^9 está ausente o es un miembro seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-8} , CN, y $-CO_2R^a$; y

R^{10} está ausente o es un miembro seleccionado entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} y CN,

en la que

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloheteroalquilo C_{3-8} , ciclohaloalquilo C_{3-8} y alcoxi C_{1-8} .

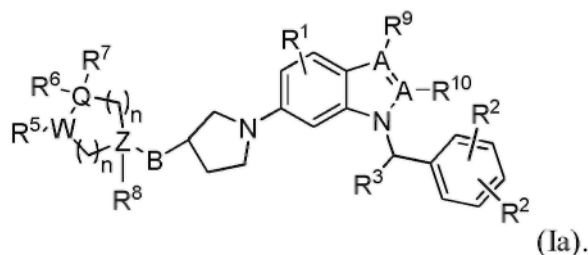
En un grupo de realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (I) en la que (i) el subíndice m es 0 o 1; (ii) el subíndice m es 1, Y es N y X se selecciona entre C y CH; (iii) el subíndice m es 1, Y es N, X es C, y B es C(O); (iv) el subíndice m es 1, Y es N, X es C, B es C(O) y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; y (v) el subíndice m es 1, Y es N, X es C, B es C(O) y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; y al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones indicadas (i) a (v), son realizaciones seleccionadas aquellas en las que cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo.

Para las realizaciones de fórmula (I) identificadas como (i) en la que m es 0 o 1, son realizaciones seleccionadas aquellas en las que (a) el subíndice m es 1, Y es CH, y X es N; y (b) el subíndice m es 1, Y es CH, X es N, y B es C(O). En cada una de las realizaciones (i)(a) y (i)(b), son realizaciones seleccionadas adicionales aquellas (1) en las que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; (2) en las que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo; y (3) en las que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno; cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo.

Para las realizaciones de fórmula (I) identificadas como (i) en la que m es 0 o 1, son otras realizaciones seleccionadas aquellas en las que (c) el subíndice m es 1, Y es N, y X es N; y (d) el subíndice m es 1, Y es N, X es N, y B es C(O). En cada una de las realizaciones (i)(c) y (i)(d), son realizaciones seleccionadas adicionales aquellas (1) en las que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; (2) en las que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo; (3) en las que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno; cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo.

En otro grupo de realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que están representados por la fórmula (Ia):

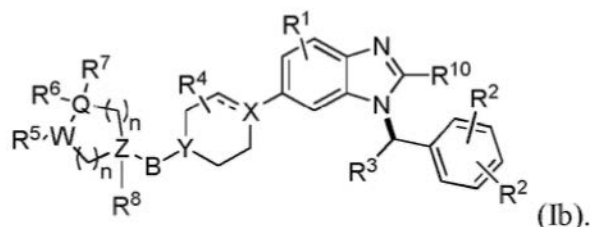


en la que las letras, símbolos y subíndices tienen los significados proporcionados por referencia a la fórmula (I).

En realizaciones seleccionadas de fórmula (Ia), (i) B es un enlace; (ii) B es C(O); o (iii) B se selecciona entre C(O)NH y C(O)NR^a. En cualquiera de los compuestos de fórmula (Ia) o las realizaciones seleccionadas (i), (ii) o (iii), son grupos adicionales de realizaciones aquellas en las que (a) cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo; (b) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo,

pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R^3 es metilo; o (c) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno; cada R^2 se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R^3 es metilo.

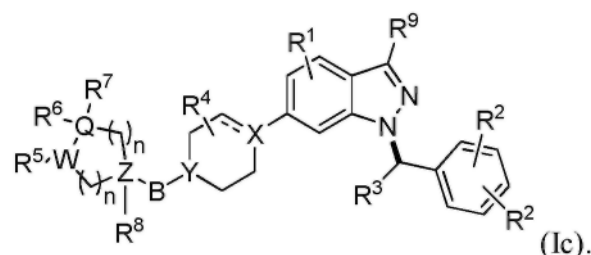
En otro grupo de realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que están representados por la fórmula (Ib):



en la que las letras, símbolos y subíndices tienen los significados proporcionados por referencia a la fórmula (I).

En realizaciones seleccionadas de fórmula (Ib), (i) X es C; (ii) X es C, e Y es N; (iii) X es C, Y es N, y B es C(O); o (iv) X es N, Y es N, y B es C(O). En cualquiera de los compuestos de fórmula (Ib) o las realizaciones seleccionadas (i), (ii), (iii) o (iv), son grupos adicionales de realizaciones aquellas en las que (a) cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R³ es metilo; (b) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R³ es metilo; o (c) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno: cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R³ es metilo.

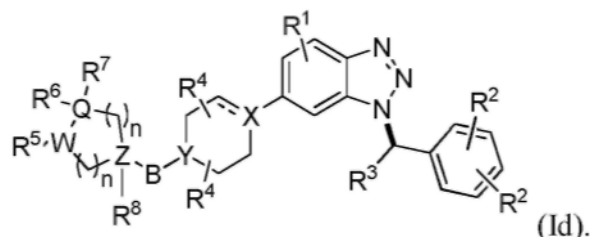
En otro grupo de realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que están representados por la fórmula (Ic):



en la que las letras, símbolos y subíndices tienen los significados proporcionados por referencia a la fórmula (I).

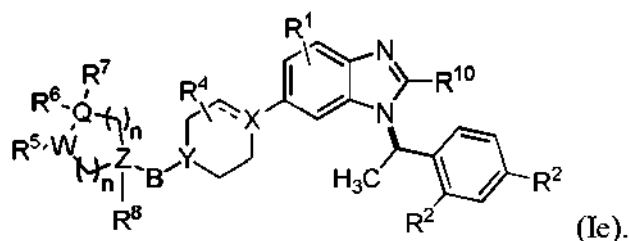
En realizaciones seleccionadas de fórmula (Ic), (i) X es C; (ii) X es C, e Y es N; (iii) X es C, Y es N, y B es C(O); (iv) X es N, Y es N, y B es C(O); o (v) R¹ es H y R⁹ se selecciona entre H, CN y -CO₂R^a. En cualquiera de los compuestos de fórmula (Ic) o las realizaciones seleccionadas (i), (ii), (iii), (iv) o (v), son grupos adicionales de realizaciones aquellas en las que (a) cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R³ es metilo; (b) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R³ es metilo; o (c) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno; cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R³ es metilo.

En otro grupo de realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que están representados por la fórmula (Id):



en la que las letras, símbolos y subíndices tienen los significados proporcionados por referencia a la fórmula (I).

- 5 En realizaciones seleccionadas de fórmula (Id), (i) X es C; (ii) X es C, e Y es N; (iii) X es C, Y es N, y B es C(O); (iv) X es N, Y es N, y B es C(O); o (v) R¹ es H; un R⁴ es H y un R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo C₁₋₄. En cualquiera de los compuestos de fórmula (Id) o las realizaciones seleccionadas (i), (ii), (iii), (iv) o (v), son grupos adicionales de realizaciones aquellas en las que (a) cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R³ es metilo; (b) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R³ es metilo; o (c) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno; cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; y R³ es metilo.
- 10
- 15 En otro grupo de realizaciones, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que están representados por la fórmula (Ie):



- 20 en la que las letras, símbolos y subíndices tienen los significados proporcionados por referencia a la fórmula (I).

En realizaciones seleccionadas de fórmula (Ie), (i) X es C; (ii) X es C, e Y es N; (iii) X es C, Y es N, y B es C(O); (iv) X es N, Y es N, y B es C(O); o (v) R¹ se selecciona entre hidrógeno y halógeno; y R¹⁰ es hidrógeno. En cualquiera de los compuestos de fórmula (Ie) o las realizaciones seleccionadas (i), (ii), (iii), (iv) o (v), son grupos adicionales de realizaciones aquellas en las que (a) cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; (b) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; y cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; o (c) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno; y cada R² se selecciona entre flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

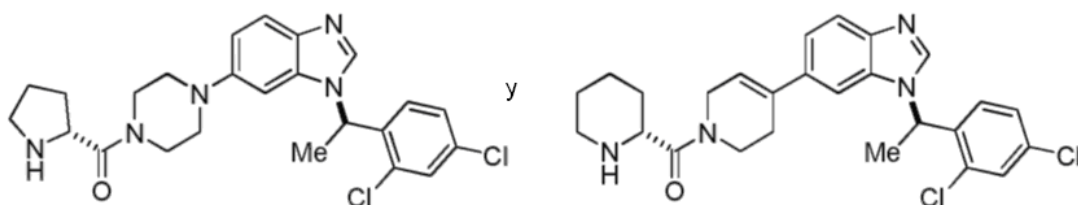
25

30

En realizaciones seleccionadas de fórmula (Ie), X es C o N, Y es N y B es C(O); el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; y cada R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

35

En realizaciones seleccionadas, se proporcionan compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

B. Composiciones

- 5 Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CCR(4) en seres humanos y animales contendrán por lo general un vehículo o diluyente farmacéutico.

10 El término "composición" como se usa en el presente documento pretende incluir un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la composición de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. "Farmacéuticamente aceptable" pretende indicar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

15 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y suministro de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mediante asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformación del producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica se incluye el compuesto objeto activo en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o las condiciones de las enfermedades.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en el documento de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, gel oral, goma de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con 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 sódico, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, 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 revestir o pueden estar revestidos, de forma entérica o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden estar revestidos mediante las técnicas que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

45 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de 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, en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Además, se pueden preparar emulsiones con un ingrediente no miscible en agua tal como aceites y se pueden estabilizar con tensioactivos tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

55 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, o goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión y humectación pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o los productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o los productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o los productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

65 Se pueden formular suspensiones aceitosas por suspensión del 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 aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una 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 muestran a modo de ejemplo mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o las mezclas de estos. Los agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. La suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los 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 una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos se pueden administrar a través de suministro ocular por medio de soluciones o pomadas. Además, se puede llevar a cabo el suministro transdérmico de los compuestos objetos por medio de parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de lavados y gárgaras bucales.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a un vehículo que sea un polímero adecuado como vehículo farmacológico dirigible. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a un vehículo que es una clase de polímeros biodegradables útiles en la consecución de la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Se pueden formar polímeros y matrices de polímeros semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.

C. Métodos de uso

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso de métodos de tratamiento o prevención de una afección o enfermedad mediada por CCR(4) por administración a un sujeto que tiene tal afección o enfermedad de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de Fórmula I. Los compuestos preferentes para su uso en los presentes métodos son los compuestos que se proporcionan en el presente documento como realizaciones preferentes, así como los compuestos que se exponen de forma específica posteriormente en los Ejemplos, en las Figuras adjuntas; y provistos con las estructuras específicas en el presente documento.

Se pueden tratar o prevenir enfermedades y afecciones asociadas a inflamación, infección y cáncer con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de realizaciones, se pueden tratar enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies con inhibidores de la función de CCR(4).

Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como respuestas sistémicas de anafilaxis por hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a la picadura de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, dermatomiositis, liquen plano, pénfigo ampolloso, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) escleroderma, (8) asma y enfermedades respiratorias alérgicas tales como asma alérgica, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunes, tales como artritis (incluyendo reumatoide y psoriática), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, glomerulonefritis, y similares, (10) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped), y (11) leucemias, linfomas, y otros cánceres portados por la sangre incluyendo linfoma de linfocitos T cutáneo, micosis fungoides, leucemias linfoblásticas agudas y similares, y (12) otras enfermedades en las que se han de 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.

Se pueden tratar enfermedades o afecciones con agonistas de la función de CCR(4). Algunos ejemplos de las enfermedades que se tratan con agonistas de CCR(4) incluyen cánceres, enfermedades en las que desempeñan un papel angiogénesis y neovascularización (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 trasplante de órganos y afecciones por trasplante de piel. La expresión "afecciones por trasplante de órganos" pretende incluir afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órganos sólidos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o la combinación de los mismos).

Preferentemente, los compuestos de la presente invención son para uso en métodos de tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas entre enfermedades alérgicas (incluyendo alergias de la piel y trastornos alérgicos de las vías aéreas), afecciones alérgicas atópicas incluyendo dermatitis atópica, psoriasis, cáncer (incluyendo tumores sólidos y enfermedades metastásicas) y asma. Preferentemente, los compuestos de la invención son para uso en un método para tratar psoriasis o dermatitis atópica. Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y de las condiciones del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada ruta de administración. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una formulación de liberación sostenida.

Los expertos en la materia entenderán que los agentes que modulan la actividad de CCR(4) se pueden combinar en regímenes de tratamiento con otros agentes terapéuticos y/o agentes quimioterapéuticos o radiación. En algunos casos, la cantidad de agente quimioterapéutico o radiación es una cantidad que sería subterapéutica si se proporcionara sin la combinación con una composición de la invención. Los expertos en la materia entenderán que "combinaciones" puede implicar combinaciones en tratamientos (es decir, se pueden administrar dos o más fármacos en forma de una mezcla, o al menos concurrentemente o al menos introducirse en un sujeto en diferentes momentos pero de un modo tal que ambos estén en la corriente sanguínea del sujeto al mismo tiempo). Además, las 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.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de receptores de quimioquinas, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal de paciente por día que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, en nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 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 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto

específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, características hereditarias, estado general de salud, sexo y dieta del sujeto, así como el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular para el sujeto que experimenta la terapia.

5 En un grupo de realizaciones, los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar
10 cáncer y enfermedades o afecciones asociadas a la señalización de CCR(4). Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una ruta y una cantidad usadas habitualmente para las mismas, contemporáneamente o
15 secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, es preferente una
20 composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto o composición de la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también
25 contienen uno o más de otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición de la presente invención. Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un
compuesto o composición de la presente invención, administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: cisplatino, paclitaxel, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida,
clorambucilo, carmustina, carboplatino, vincristina, vinblastina, tiotepa, lomustina, semustina, 5-fluorouracilo, corticosteroides, inhibidores de calcineurina, AINE, inhibidores de 5-lipoxigenasa, y citarabina. La proporción en peso
del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la
dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. De ese modo, por ejemplo,
cuando un compuesto de la presente invención se combina con un segundo agente anticancerígeno, la proporción
en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo agente variará generalmente de
aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a
aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos
también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente pero, en cada caso, se debería usar
una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Métodos de tratamiento de inflamación

30 Además, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de inflamación, y se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades terapéuticas que pueden
requerir tratamiento antes, después o simultáneamente con el tratamiento de cáncer o inflamación con los presentes
compuestos. Por lo tanto, los compuestos para uso en métodos y composiciones de combinación son también un
35 componente de la presente invención para la prevención y el tratamiento de la afección o enfermedad de interés, tal
como trastornos, afecciones y enfermedades inflamatorias o autoinmunes, incluyendo psoriasis, dermatomiositis,
enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática, artritis poliarticular,
esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, dermatitis atópica y asma, y las patologías indicadas anteriormente.

40 Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de inflamación o autoinmunidad o por ejemplo pérdida ósea asociada
a artritis, los presentes compuestos y composiciones se pueden usar junto con un agente antiinflamatorio o
analgésico tal como un antagonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un
inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina, tal como un
45 inhibidor de interleuquina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de
óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por
ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina,
ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap, y
similares. De forma análoga, los presentes compuestos y composiciones se pueden administrar con un analgésico
50 enumerado anteriormente; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina),
simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina,
pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo desoxiefedrina; un
antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorfano; un diurético; y un
antihistamínico sedante o no sedante.

55 Como se ha indicado, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en combinación
con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones
para las que son útiles los compuestos y las composiciones de la presente invención. Tales otros fármacos se
pueden administrar mediante una ruta y una cantidad usadas habitualmente para los mismos, contemporáneamente
60 o secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición
de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, es preferente una
composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente
invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también
contienen uno o más de otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición
65 de la presente invención. Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un
compuesto o composición de la presente invención, administrados por separado o en las mismas composiciones
farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a:

(a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol;

(c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrólimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirólimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetil (CellCept®);

(d) antihistamínicos (antagonistas de histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclofeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileutón, BAY-1005);

(f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazac, furofenaco, ibufenaco, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro tales como auranofin y aurotioglucosa, (j) moduladores de TNF-alfa tales como etanorcept (Enbrel®), (k) terapias de anticuerpos tales como ortoclón (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®), moduladores de linfocitos B tales como rituximab (Rituxan®), e infliximab (Remicade®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimioquinas, en especial CCR1, CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CCR9, CX₃CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, (n) agentes queratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de vitamina D₃, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para esclerosis múltiple tales como interferón (β-1)β (Betaseron®), interferón β-1α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato (u) moduladores coestimuladores de linfocitos T tales como abatacept (Orencia®), (v) otros

compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo; hidroxilcloroquina; D-penicilamina; antimetabolitos tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis del ADN tales como hidroxiaurea e interruptores de microtúbulos tales como colchicina. La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. De ese modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la proporción en peso de compuesto de la presente invención con respecto al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente pero, en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

IV. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

Los reactivos y los disolventes que se usan posteriormente se pueden obtener en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. Se proporcionan los picos significativos con respecto al TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de espectrometría de masas se informan como la proporción de masa con respecto a carga, seguido de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se informa un valor m/e individual para el ion M + H (o, según se indique, M - H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden con la fórmula esperada en todos los casos. Se llevó a cabo el análisis de espectrometría de masas mediante ionización por electronebulización (ESI) en un espectrómetro de masas de electronebulización Hewlett-Packard MSD usando el HPLC HP1100 para suministro de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masas, que realizó un barrido de 100 a 1500 dalton. Todos los compuestos se pudieron analizar en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo / agua con un 1 % de ácido fórmico como disolvente de suministro. Los compuestos que se proporcionan posteriormente también se pudieron analizar en el modo ESI negativo, usando NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo / agua como sistema de suministro.

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y en la descripción de la invención: ta, temperatura ambiente; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; TFA, ácido trifluoroacético; LC-MSD, cromatografía líquida/detector selectivo de masa; LC-MS, cromatografía líquida/espectrómetro de masas; Pd₂dba₃, tris(dibencilidenacetona) dipaladio; THF, tetrahidrofurano; DMF, dimetilformamida o *N,N*-dimetilformamida; DCM, diclorometano; DMSO, dimetilsulfóxido; TLC, cromatografía en capa fina; KHMDs, hexametildisilazano potásico; ES, electronebulización; sat., saturado.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar como se describe a continuación, usando una diversidad de reacciones conocidas por el experto en la materia. El experto en la materia también reconocerá que se pueden emplear métodos alternativos para sintetizar los compuestos objetivo de la presente invención, y que los enfoques que se describen en el cuerpo del presente documento no son exhaustivos, sino que proporcionan rutas ampliamente aplicables y prácticas para los compuestos de interés.

Ciertas moléculas que se reivindican en el presente documento de patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindica la totalidad de tales variantes de estos compuestos.

La descripción detallada de los procedimientos experimentales que se usan para sintetizar los compuestos clave en el presente texto conduce a moléculas que se describen mediante los datos físicos que las identifican así como mediante las representaciones estructurales asociadas a los mismos.

Los expertos en la materia también reconocerán que durante los procedimientos de procesamiento convencionales en química orgánica, se usan frecuentemente ácidos y bases. En ocasiones se producen sales de los compuestos precursores, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales que se describen en el presente documento de patente.

Preparación de compuestos

Los expertos en la materia reconocerán que existe una diversidad de métodos disponibles para sintetizar las moléculas que se representan en las reivindicaciones. En general, los métodos útiles para sintetizar los compuestos que se representan en las reivindicaciones consisten en cinco partes, que se pueden realizar en cualquier orden: formación de los heterociclos de benzoimidazol, benzotriazol, o indazol sustituidos, formación del sistema bicíclico, acoplamiento entre el heterociclo condensado y el sistema bicíclico, instalación de sustituyente en Q, e instalación y/o modificación de grupos funcionales en los diversos sustituyentes.

Posteriormente se ilustran (ec. 1-15) varios métodos para la preparación de los compuestos reivindicados.

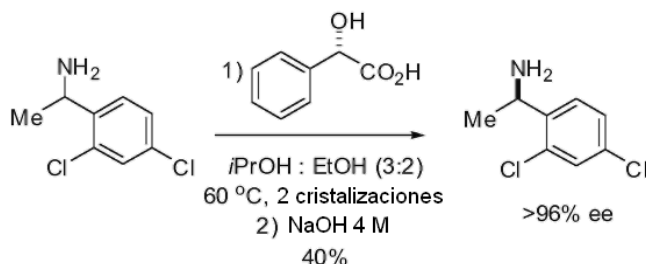
Las ecuaciones 1-3 muestran métodos de formación de benzoimidazol, benzotriazol, e indazol sustituidos. Las ecuaciones 4-9 muestran algunos métodos de preparación del sistema bicíclico a través de diversos métodos.

El acoplamiento del benzoimidazol, benzotriazol, o indazol sustituido y el sistema bicíclico a través de acoplamiento mediado por metal se muestra en las ecuaciones 10-13. Las ecuaciones 14-15 muestran métodos para introducir una sustitución en Q y a continuación da como resultado los compuestos de la invención.

Se han usado una diversidad de los métodos descritos anteriormente para preparar los compuestos de la invención, algunos de los cuales se describen en los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Resolución de (1*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina



Se añadió ácido (S)-mandélico (40,2 g, 264,5 mmol) a una solución 3:2 de alcohol isopropílico (*i*PrOH) y etanol (EtOH, 500 ml) a temperatura ambiente, y la suspensión se calentó a 60 °C hasta que se formó una solución transparente. Se añadió 2,4-dicloro-α-metil bencilamina racémica (50 g, 264,5 mmol) a la solución caliente, que a continuación se enfrió a 30 °C durante 2 h y se agitó a esta temperatura durante 24 h. Los cristales incoloros se

recogieron por filtración y se lavaron con acetona (70 ml). La sal resultante (37,3 g, ~90 % ee, determinado mediante el método de Mosher, J. Am. Chem. Soc, 1973, 95, 512.) se suspendió en *i*PrOH/EtOH 3:2 (400 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 60 °C para dar una solución transparente. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Los cristales incoloros se retiraron por filtración, y se lavaron con acetona (40 ml) para dar la sal deseada (32,0 g, >96 % ee, determinado mediante el método de Mosher). A una parte de la sal (12,0 g) en diclorometano (CH₂Cl₂, 100 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (1*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina en forma de un líquido incoloro (7,5 g, 39,5 mmol, 40 %).

Ejemplo 2: Síntesis de (1*R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanamina (véase la Figura 5)

a) A una solución de 4'-cloro-2'-fluoroacetofenona (7,5 g, 43,6 mmol) y (S)-(-)-*t*-butanosulfinamida (5,3 g, 44,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 125 ml) se añadió etóxido de titanio (IV) (Ti(OEt)₄, 24,8 g, 109,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en una solución salina saturada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se filtró, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó adicionalmente con solución salina saturada. La fase orgánica se secó a continuación con sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional (7,9 g, 28,7 mmol, 66 %).

b) A una solución en agitación de la (S)-*N*-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida en bruto (6,8 g, 24,7 mmol) en THF (200 ml) a -45 °C se añadió gota a gota una solución de tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectride, 1,0 M en THF, 62 ml, 61,8 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 25-70 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite viscoso (5,4 g, 19,5 mmol, 79 %).

c) A una solución de (S)-*N*-((*R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,4 g, 19,4 mmol) en metanol (150 ml) a 0 °C se añadió una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (4,0 M en *p*-dioxano, 19,4 ml, 77,6 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío, y el material en bruto se disolvió en bicarbonato sódico acuoso saturado y diclorometano. La mezcla se agitó durante 45 min para dar una solución transparente. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (3,1 g, 92 %, >96 % ee, determinado mediante el método de Mosher).

Ejemplo 3: Síntesis de (1*R*)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etanamina (véase la Figura 6)

a) A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)benzaldehído (19,7 g, 94,3 mmol) y (S)-(-)-*t*-butanosulfinamida (11,4 g, 94,3 mmol) en diclorometano (235 ml) se añadió Ti(OEt)₄ (45,8 g, 207,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en solución salina saturada, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se filtró a través de una capa de Celite y se aclaró con diclorometano (3 x 300 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó adicionalmente con solución salina saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (27,8 g, 89,3 mmol, 95 %).

b) A una solución en agitación de la (S)-*N*-(4-cloro-2-(trifluorometil)benciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida en bruto (26,8 g, 86,0 mmol) en diclorometano (290 ml) a -48 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de metil magnesio (3,0 M en dietil éter, 63,0 ml, 189,0 mmol). La reacción se agitó por debajo de -40 °C durante 18 h, y la reacción se calentó lentamente a 0 °C y se interrumpió con solución acuosa saturada al 50 % de cloruro de amonio (100 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua desionizada (50 ml). La fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (14,6 g, 44,5 mmol, 52 %).

c) A una solución de (S)-*N*-((*R*)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (14,6 g, 44,5 mmol) en metanol (25 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico en *p*-dioxano (4,0 M en *p*-dioxano, 22,3 ml, 89,1 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió dietil éter (400 ml) y la suspensión se agitó durante 10 min. El sólido se recogió por filtración, y se lavó con dietil éter (2 x 200 ml). El sólido se disolvió a continuación en solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (7,8 g, 34,9 mmol, 79 %, >96 % ee, determinado mediante el método de Mosher).

Ejemplo 4: Síntesis de (4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)((R)-piperidin-2-il)metanona (véase la Figura 7)

a) A una solución de 4-bromo-2-fluoro-nitrobenzoceno (5,8 g, 25,6 mmol) y (1R)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina (preparada a partir del Ejemplo 1, 5,1 g, 26,8 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (DMSO, 55 ml) se añadió carbonato potásico (K_2CO_3 , 7,4 g, 53,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (750 ml) y el matraz se aclaró con *i*PrOH (25 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, y se obtuvo un sólido de color amarillo intenso. El sólido se recogió por filtración, y se secó al vacío para dar el producto deseado (9,7 g, 25,0 mmol, 94 %). MS: (ES) *m/z* calculada para $C_{14}H_{12}BrCl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$ 388,9, encontrada 390.

b) Se añadió hierro en polvo (7,5 g, 146 mmol) lentamente a una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-2-nitroanilina (9,5 g, 24,4 mmol) en ácido fórmico (50 ml) que contenía ácido clorhídrico acuoso 6 N (8,1 ml, 48,8 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 30 min, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (6,0 g, 16,8 mmol, 67 %). MS: (ES) *m/z* calculada para $C_{15}H_{12}BrCl_2N_2$ $[M + H]^+$ 368,9, encontrada 370.

c) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol (1,3 g, 3,5 mmol), éster de pinacol del ácido (*N*-*t*-butoxi-carbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico (1,2 g, 3,9 mmol), tetraakis(trifenilfosfina) paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$, 0,20 g, 0,18 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (5,3 ml, 10,5 mmol) en tolueno (10 ml) y etanol (5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado con un 90 % de pureza (1,6 g, 3,4 mmol, 97 %). MS: (ES) *m/z* calculada para $C_{25}H_{28}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$ 472,2, encontrada 472.

d) Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de (R)-4-(1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (1,6 g, 3,4 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (1,2 g, 3,2 mmol, 95 %). MS: (ES) *m/z* calculada para $C_{20}H_{20}Cl_2N_3$ $[M + H]^+$ 372,1, encontrada 372.

e) A una solución en agitación del (R)-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol en bruto (1,2 g, 3,1 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,71 g, 3,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU, 1,4 g, 3,7 mmol) y diisopropiletilamina (*i*Pr₂NEt, 0,80 g, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,5 g, 2,6 mmol, 85 %).

f) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de (R)-2-(4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,5 g, 2,6 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 3-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 2,3 mmol, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,25-7,21 (m, 1 H), 7,16-7,13 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,00-5,93 (m, 2 H), 4,29-4,07 (m, 2 H), 3,86-3,66 (m, 2 H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 2,82-2,50 (m, 3 H), 1,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,97-1,52 (m, 8 H); MS: (ES) *m/z* calculada para $C_{26}H_{29}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$ 483,2, encontrada 483.

Ejemplo 5: Síntesis de (R)-(1-aminociclohexil)(4-(1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (véase la Figura 8)

El compuesto del título se preparó como se ilustra en el Ejemplo 4 etapa e usando ácido 1-(*t*-butoxicarbonilamino)-1-

ciclohexanocarboxílico como compañero de acoplamiento. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa (columna C 18, acetonitrilo-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente) para dar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 7,20-7,12 (m, 2 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 6,35 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,33-4,11 (m, 2 H), 3,87-3,68 (m, 3 H), 3,27-3,24 (m, 1 H), 2,79-2,65 (m, 2 H), 2,53-2,35 (m, 4 H), 2,17 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,97-1,47 (m, 4 H), 1,30-1,24 (m, 1 H), 0,90-0,86 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₇H₃₁Cl₂N₄O [M + H]⁺ 497,2, encontrada 497.

Ejemplo 6: Síntesis de (R)-6-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol (véase la Figura 9)

A una solución en agitación del (R)-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol en bruto (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa d, 0,047 g, 0,13 mmol) y ciclohexanona (0,038 g, 0,38 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc)₃, 0,11 g, 0,52 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por HPLC en fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente) para dar un sólido de color blanco (0,015 g, 0,032 mmol, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,99-5,94 (m, 2 H), 3,30 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,81-2,78 (m, 2 H), 2,58-2,48 (m, 2 H), 2,38-2,36 (m, 1 H), 1,97 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,94-1,82 (m, 4 H), 1,67-1,64 (m, 1 H), 1,31-1,26 (m, 4 H), 1,15-1,11 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₆H₃₀Cl₂N₃ [M + H]⁺ 454,2, encontrada 453.

Ejemplo 7: Síntesis de (4-(1-((R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 10)

a) A una solución de 4-bromo-2-fluoro-nitrobenzoceno (3,8, 17,0 mmol) y (1R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanamina (preparada a partir del Ejemplo 2, 3,0 g, 17,2 mmol) en DMSO anhidro (38 ml) se añadió K₂CO₃ (4,7 g, 34,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (750 ml) y se agitó durante 30 min para formar un sólido de color amarillo intenso. El sólido se recogió por filtración, y se secó al vacío para dar el producto deseado (4,8 g, 12,7 mmol, 75 %).

b) Se añadió hierro en polvo (2,6 g, 48,1 mmol) lentamente a una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-nitroanilina (3,0 g, 8,0 mmol) en ácido acético (50 ml), agua desionizada (50 ml), etanol (30 ml), y ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en diclorometano y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 30 min, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional (1,8 g, 5,0 mmol, 62 %).

c) Una solución de la (R)-5-bromo-N-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)benzoceno-1,2-diamina en bruto (0,75 g, 2,0 mmol) en ácido fórmico (8 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5-15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,70 g, 2,0 mmol, 98 %).

d) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol (0,76 g, 2,1 mmol), éster de pinacol del ácido (N-t-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico (0,73 g, 2,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,028 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (3,2 ml, 6,4 mmol) en tolueno (12 ml) y etanol (6 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 25-70 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,71 g, 1,6 mmol, 73 %).

e) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de (R)-4-(1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de t-butilo (0,7 g, 1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,62 g, 1,4 mmol, 89 %).

f) A una solución en agitación del (R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol en bruto (0,085 g, 0,24 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,057 g, 0,26 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,011 g, 0,29 mmol) e *i*Pr₂NEt (0,062 g, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional (0,092 g, 0,17 mmol, 69 %).

g) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución del (*R*)-2-(4-(1-((*R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1*H*-benzo-1[d]imidazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo en bruto (0,092 g, 0,17 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (15 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,024 g, 0,053 mmol, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78-9,70 (m, 1 H), 9,32-9,22 (m, 1 H), 8,44-8,38 (m, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,51-7,41 (m, 3 H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,17-6,13 (m, 2 H), 4,61-4,54 (m, 1 H), 4,19-4,05 (m, 3 H), 3,89-3,85 (m, 1 H), 3,69-3,50 (m, 3 H), 2,52-2,34 (m, 1 H), 1,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,90-1,70 (m, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₅H₂₇ClFN₄O [M + H]⁺ 453,2, encontrada 453,1.

Ejemplo 8: Síntesis de (4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)((*R*)-piperidin-2-il)metanona (véase la Figura 11)

El compuesto del título se preparó como se ilustra en el Ejemplo 4 usando 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno como material de partida para dar el compuesto deseado. El material se disolvió en acetonitrilo y se trató con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La solución se liofilizó para dar la sal de di-HCl como el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 2,41 mmol, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15-8,95 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 6,16-6,08 (m, 2 H), 4,35-4,23 (m, 3 H), 3,74-3,62 (m, 2 H), 3,26-3,22 (m, 2 H), 2,95-2,89 (m, 1 H), 2,04-1,95 (m, 1 H), 1,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,78-1,53 (m, 7 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₆H₂₈Cl₂FN₄O [M + H]⁺ 501,2, encontrada 510,4.

Ejemplo 9: Síntesis de (4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)((*R*)-piperidin-2-il)metanona (véase la Figura 12)

El compuesto del título se preparó como se ilustra en el Ejemplo 4 usando 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno como material de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 6,18-6,04 (m, 2 H), 4,34-4,22 (m, 2 H), 3,66-3,44 (m, 2 H), 3,30-3,26 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 1,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,97-1,52 (m, 8 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₆H₂₈Cl₂FN₄O [M + H]⁺ 501,2, encontrada 510.

Ejemplo 10: Síntesis de (4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 13)

a) Una mezcla de (*R*)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,21 g, 0,54 mmol), 1-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (0,14 g, 0,76 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,025 g, 0,027 mmol), BINAP (0,05 g, 0,081 mmol), y Cs₂CO₃ (0,24 g, 0,74 mmol) en tolueno (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua desionizada y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto acoplado (0,14 g, 0,29 mmol, 55 %).

b) Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de (*R*)-4-(1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,14 g, 0,29 mmol) en diclorometano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

c) A una solución en agitación del (*R*)-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-(piperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol en bruto (0,10 g, 0,27 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,064 g, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadieron HATU (0,12 g, 0,32 mmol) y trietilamina (Et₃N, 0,2 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,11 g, 0,19 mmol, 71 % en 2 etapas).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-(4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,036 g, 0,062 mmol) en diclorometano (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto deseado (0,011 g, 0,024 mmol, 38 %). El material se disolvió en acetonitrilo y se trató con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (0,048 ml, 0,048 mmol). La solución se liofilizó para dar la sal de di-HCl como el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02-9,92 (m, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 8,49-8,42 (m, 1 H), 7,74 (d, *J* = 2,0, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,24 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,65-4,62 (m, 1 H), 3,67-3,63 (m, 5 H), 3,22-3,16 (m, 4 H), 2,39-2,34 (m, 2 H), 1,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,93-1,78 (m, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₄H₂₂Cl₂N₅O [M + H]⁺ 472,2, encontrada 472,1.

Ejemplo 11: Síntesis de ((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 14)

a) Una mezcla de (*R*)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol (preparada a partir del Ejemplo 4 etapa b, 0,30 g, 0,81 mmol), (*R*)-2-metilpiperazina (0,33 g, 3,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,037 g, 0,040 mmol), BINAP (0,076 g, 0,12 mmol), y Cs₂CO₃ (0,79 g, 2,4 mmol) en tolueno (6 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua desionizada y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20 % de diclorometano en metanol) para proporcionar el producto acoplado (0,11 g, 0,28 mmol, 35 %).

b) A una solución en agitación de 1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol (0,10 g, 0,27 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,046 g, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,090 g, 0,23 mmol) e *i*Pr₂NEt (0,069 g, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5-20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,057 g, 0,097 mmol, 51 %).

c) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-2-metilpiperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,072 g, 0,12 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,007 g, 0,014 mmol, 12 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 5,89 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,86-4,80 (m, 1 H), 4,56-4,85 (m, 1 H), 4,28-4,25 (m, 1 H), 3,99-3,94 (m, 1 H), 3,86-3,82 (m, 1 H), 3,73-3,70 (m, 1 H), 3,56-3,50 (m, 1 H), 3,44-3,31 (m, 2 H), 3,20-3,17 (m, 1 H), 2,86-2,81 (m, 2 H), 2,71-2,66 (m, 1 H), 2,16-2,06 (m, 1 H), 1,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,48-1,25 (m, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₅H₃₀Cl₂N₅O [M + H]⁺ 486,2, encontrada 486,4.

Ejemplo 12: Síntesis de ((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 15)

a) Una mezcla de (*R*)-6-bromo-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1*H* benzo[d]imidazol (preparada a partir del Ejemplo 7 etapa c, 0,51 g, 1,4 mmol), (*R*)-2-metilpiperazina (0,20 g, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,026 g, 0,029 mmol), BINAP (0,26 g, 0,43 mmol), y Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,3 mmol) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua desionizada y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20 % de diclorometano en metanol) para proporcionar el producto acoplado (0,12 g, 0,34 mmol, 24 %).

b) A una solución en agitación de 1-((*R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-6-((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol (0,044 g, 0,11 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,047 g, 0,22 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadieron HATU (0,084 g, 0,22 mmol) y Et₃N (0,10 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas

combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,018 g, 0,031 mmol, 28 %).

c) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-2-metilpiperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,022 g, 0,039 mmol) en diclorometano (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-25 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,008 g, 0,017 mmol, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1 H), 7,67 (dd, $J = 4,0, 8,8$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,94-6,87 (m, 2 H), 6,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,77 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,71-4,78 (m, 1 H), 4,51-4,12 (m, 1 H), 3,64-3,62 (m, 1 H), 3,50-3,31 (m, 5 H), 3,26-3,20 (m, 1 H), 2,96-2,84 (m, 1 H), 2,74-2,70 (m, 1 H), 2,54-2,46 (m, 1 H), 2,15-2,02 (m, 2 H), 1,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,52 y 1,38 (d, $J = 6,4$ y 6,8 Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClFN}_5\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 470,2, encontrada 470,3.

Ejemplo 13: Síntesis de ((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilpiperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 16)

a) A una solución de 2,4-difluoro-nitrobenzoceno (2,0 g, 12,6 mmol) y (1*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina (preparada a partir del Ejemplo 1, 2,4 g, 12,6 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) se añadió K_2CO_3 (3,5 g, 25,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,65 g, 2,0 mmol, 16 %).

b) A una solución de la (*R*)-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-fluoro-2-nitroanilina en bruto (0,65 g, 2,0 mmol) y (*R*)-4-(*t*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazina (0,40 g, 2,0 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se añadió K_2CO_3 (0,55 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto deseado (0,43 g, 0,85 mmol, 43 %).

c) Se añadió hierro en polvo (0,28 g, 5,1 mmol) lentamente a una solución de (*R*)-4-(3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil-amino)-4-nitrofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,43 g, 0,85 mmol) en ácido fórmico (5 ml) que contenía ácido clorhídrico acuoso 6 N (1 ml, 6 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 30 min, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , metanol que contenía amoníaco al 10 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,083 g, 0,21 mmol, 25 %).

d) A una solución en agitación de 1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-((*R*)-2-metilpiperazin-1-il)-1*H* benzo[d]imidazol (0,042 g, 0,11 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,024 g, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron HATU (0,050 g, 0,11 mmol) e *i* Pr_2NEt (0,06 ml, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional.

e) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del (*R*)-2-((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilpiperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo en bruto en diclorometano (2,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (5 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20 % de amoníaco 7 N/metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,011 g, 0,023 mmol, 21 % en 2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J = 4,0, 8,8$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 2,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,83 (dd, $J = 4,8, 8,4$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 2,0, 18,4$ Hz, 1 H), 5,90 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,45-4,35 (m, 1 H), 3,82-3,43 (m, 4 H), 3,32-3,17 (m, 2 H), 3,11-2,94 (m, 2 H), 2,39-2,28 (m, 2 H), 1,98 (dd, $J = 2,4, 6,8$ Hz, 3 H), 1,94-1,80 (m, 3 H), 0,90 y 0,81 (d, $J = 6,4$ y 6,0 Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculada

para $C_{25}H_{30}Cl_2N_5O$ $[M + H]^+$ 486,2, encontrada 485.

Ejemplo 14: Síntesis de ((R)-4-(1-((R)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 17)

a) A una solución de 4-bromo-2-fluoro-nitrobenzono (1,0, 5,0 mmol) y (R)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etanamina (preparada a partir del Ejemplo 3, 1,1 g, 5,1 mmol) en DMSO anhidro (15 ml) se añadió K_2CO_3 (1,4 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (100 ml) y se agitó durante 30 min para dar un sólido de color amarillo intenso. El sólido se recogió por filtración, y se secó al vacío para dar el producto deseado (1,8 g, 4,3 mmol, 85 %).

b) Se añadió hierro en polvo (1,8 g, 25,0 mmol) lentamente a una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-2-nitroanilina (1,8 g, 4,2 mmol) en ácido fórmico (17 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 30 min, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (1,5 g, 3,7 mmol, 90 %).

c) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol (0,25 g, 0,62 mmol), (S)-(+)-2-metilpiperazina (0,13 g, 1,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,028 g, 0,031 mmol), BINAP (0,057 g, 0,093 mmol), y Cs_2CO_3 (0,60 g, 1,9 mmol) en tolueno (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua desionizada y solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto acoplado (0,13 g, 0,24 mmol, 39 %).

d) A una solución en agitación de 1-((R)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol (0,060 g, 0,14 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,029 g, 0,14 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,059 g, 0,15 mmol) e iPr_2NEt (0,054 g, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,062 g, 0,1 mmol, 77 %).

e) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución del 1-((R)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol en bruto (0,060 g, 0,1 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,027 g, 0,052 mmol, 52 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,95-6,90 (m, 2 H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,84 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,78-4,84 (m, 1 H), 4,53-4,50 (m, 1 H), 4,25-4,20 (m, 1 H), 3,99-3,84 (m, 1 H), 3,88-3,82 (m, 1 H), 3,71-3,68 (m, 1 H), 3,54-3,51 (m, 1 H), 3,35-3,11 (m, 3 H), 2,87-2,75 (m, 2 H), 2,64-2,58 (m, 2 H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,44-1,31 (m, 3 H); MS: (ES) m/z calculada para $C_{26}H_{30}ClFN_5O$ $[M + H]^+$ 520,2, encontrada 520,4.

Ejemplo 15: Síntesis de ((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 18)

a) A una solución de (R)-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-fluoro-2-nitroanilina (preparada a partir del Ejemplo 14 etapa a, 1,6 g, 4,9 mmol) y éster de *t*-butilo del ácido (S)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxílico (0,99 g, 4,9 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1,88 g, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 125 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (10 ml) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) se filtró, y se concentró al vacío. El aceite en bruto se secó al vacío para dar el compuesto deseado (1,9 g, 3,5 mmol, 73 %).

b) Se añadió hierro en polvo (0,54 g, 9,8 mmol) lentamente a una solución de (S)-4-(3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil-amino)-4-nitrofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,85 g, 1,6 mmol) en ácido fórmico (15 ml) que contenía ácido clorhídrico acuoso 6 N (3 gotas). La mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en

diclorometano, y se filtró a través de Celite. El filtrado se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO_4) se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,38 g, 0,86 mmol, 53 %).

c) A una solución en agitación de ((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperazin-2-il)metanol en bruto (0,065 g, 0,16 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,035 g, 0,16 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,074 g, 0,19 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,052 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación (0,075 g, 0,12 mmol, 78 %).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (R)-2-((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,075 g, 0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,024 g, 0,048 mmol, 40 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,89 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,76-4,72 (m, 1 H), 3,97-3,87 (m, 3 H), 3,80-3,77 (m, 1 H), 3,65-3,60 (m, 2 H), 3,44-3,41 (m, 1 H), 3,21-3,15 (m, 2 H), 2,89-2,82 (m, 2 H), 2,77-1,65 (m, 2 H), 1,96 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,89-1,71 (m, 3 H); MS: (ES) m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 502,2, encontrada 502,4.

Ejemplo 16: Síntesis de (4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 19)

a) A una solución de 2',4'-dicloroacetofenona (10,9 g, 77,0 mmol) en THF anhidro (80 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de (+)-B-clorodiisopinocampheborano ((+)-lpc₂BCl, 27,2, 85,0 mmol) en THF (15 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -25 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con dietanolamina (17,9 g, 170 mmol) y se agitó durante 10 min. Durante este tiempo, se formó un sólido y se retiró por filtración. El filtrado se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar (R)-1-(2,4-diclorofenil)etanol (12,0 g, 63,3 mmol, 82 %).

b) A una solución en agitación de *N*-clorosuccinimida (11,0 g, 82,4 mmol) en THF a 0 °C (240 ml) se añadió trifenilfosfina (21,6 g, 82,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se siguió con la adición de (R)-1-(2,4-diclorofenil)etanol (12,0 g, 63,4 mmol) y se agitó durante un periodo adicional de 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en hexanos. El sólido se retiró por filtración y se descartó. A continuación, el filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se resuspendió en hexanos. El sólido se retiró por filtración y se descartó. A continuación, el filtrado se concentró al vacío y el material en bruto se usó sin purificación adicional (12,1 g, 58 mmol, 91 %).

c) A una solución de 6-bromoindazol (3,4 g, 17,0 mmol) y Cs_2CO_3 (15,8 g, 48,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 11 ml) a 85 °C se añadió gota a gota (S)-2,4-dicloro-1-(1-cloroetil)benceno en bruto (3,2 g, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 10 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua desionizada y solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (R)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol (2,2 g, 6,0 mmol, 39 %).

d) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol (0,10 g, 0,28 mmol), éster de pinacol del ácido (*N*-*t*-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico (0,12 g, 0,39 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,033 g, 0,028 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,5 ml, 1 mmol) en tolueno (1,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-15 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,95 g, 0,20 mmol, 72 %).

e) Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución de (R)-4-(1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (0,095 g, 0,20 mmol) en diclorometano (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó

con diclorometano (5 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación (0,065 g, 0,16 mmol, 80 %).

f) A una solución en agitación de (*R*)-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indazol (0,038 g, 0,10 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,044 g, 0,20 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadieron HATU (0,078 g, 0,20 mmol) y Et_3N (0,10 ml g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de dilución con diclorometano. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,037 g, 0,065 mmol, 65 %).

g) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-(4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol-6-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,037 g, 0,065 mmol) en diclorometano (1 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 15 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,012 g, 0,025 mmol, 38 %). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,19-7,12 (m, 4 H), 6,20 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,11-6,08 (m, 1 H), 4,82-4,74 (m, 1 H), 4,29-4,09 (m, 2 H), 3,98-3,70 (m, 2 H), 3,46-3,34 (m, 3 H), 2,70-2,48 (m, 3 H), 2,16-1,98 (m, 3 H), 2,00 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 469,2, encontrada 469,4.

Ejemplo 17: Síntesis de (4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 20)

a) Una mezcla de (*R*)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol (preparada a partir del Ejemplo 17 etapa c, 0,36 g, 1,0 mmol), 1-(*t*-butoxicarbonil)piperazina (0,26 g, 1,4 mmol), BINAP (0,093 g, 0,15 mmol), y Cs_2CO_3 (0,65 g, 2,0 mmol) en tolueno (1,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se siguió con la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,091 g, 0,10 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5-30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto acoplado en forma de un aceite viscoso (0,11, 0,24 mmol, 24 %).

b) Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución de (*R*)-4-(1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,12 g, 0,25 mmol) en diclorometano (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 15 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto deseado (0,051 g, 0,14 mmol, 57 %).

c) A una solución en agitación de (*R*)-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-(piperazin-1-il)-1*H* indazol (0,051 g, 0,14 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,061 g, 0,28 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadieron HATU (0,11 g, 0,28 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,10 ml, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de diclorometano. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el (*R*)-2-(4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,052 g, 0,088 mmol, 63 %).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-(4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,052 g, 0,088 mmol) en diclorometano (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 30 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 0,052 mmol, 57 %). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,16-7,09 (m, 2 H), 6,86 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,10 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,80-3,60 (m, 3 H), 3,31-3,11 (m, 6 H), 2,36-2,28 (m, 1 H), 1,99 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,87-1,80 (m, 3 H); MS: (ES) m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 472,2, encontrada 472,4.

Ejemplo 18: Síntesis de ((R)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 21)

a) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol (preparada a partir del Ejemplo 17 etapa c, 0,37 g, 1,0 mmol), (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,28 g, 1,4 mmol), BINAP (0,093 g, 0,15 mmol), y Cs₂CO₃ (0,65 g, 2,0 mmol) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ sólido (0,091 g, 0,10 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15-30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto acoplado en forma de un aceite viscoso (0,27, 0,55 mmol, 55 %).

b) Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución de amida (0,27 g, 0,55 mmol) en diclorometano (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (5 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

c) A una solución en agitación del 1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol en bruto (0,078 g, 0,20 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,086 g, 0,40 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadieron HATU (0,15 g, 0,40 mmol) y Et₃N (0,10 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de diclorometano. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,034 g, 0,058 mmol, 11 % en 2 etapas).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (R)-2-((R)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)-2-metilpiperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,030 g, 0,050 mmol) en diclorometano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,023 g, 0,047 mmol, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,17-7,10 (m, 2 H), 6,84-6,81 (m, 1 H), 6,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,08 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,87-4,68 (m, 2 H), 4,52-4,14 (m, 1 H), 3,67-3,53 (m, 3 H), 3,50-3,21 (m, 3 H), 3,04-2,91 (m, 1 H), 2,82-2,76 (m, 1 H), 2,62-2,55 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,53 y 1,40 (d, *J* = 6,4 y 6,8 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₅H₃₀Cl₂N₅O [M + H]⁺ 486,2, encontrada 486,4.

Ejemplo 19: Síntesis de ((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 22)

a) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol (preparada a partir del Ejemplo 17 etapa c, 0,37 g, 1,0 mmol), (R)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,22 g, 1,0 mmol), BINAP (0,093 g, 0,15 mmol), y Cs₂CO₃ (0,65 g, 2,0 mmol) en tolueno (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se siguió con la adición de Pd₂(dba)₃ (0,092 g, 0,10 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto acoplado en forma de un aceite viscoso (0,20, 0,40 mmol, 40 %).

b) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,40 mmol) en diclorometano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

c) A una solución en agitación del ((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-indazol-6-il)piperazin-2-il)metanol (0,072 g, 0,18 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,078 g, 0,36 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadieron HATU (0,14 g, 0,36 mmol) e *i*Pr₂NEt (0,10 ml, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 30-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto

deseado (0,072 g, 0,12 mmol, 30 % en 2 etapas).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-((*S*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-indazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,072 g, 0,12 mol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (15 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-30 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,012, 0,024 mol, 20 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,18-7,09 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,09 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,82-4,78 (m, 2 H), 4,64-4,60 (m, 1 H), 4,12-4,07 (m, 2 H), 3,76-3,58 (m, 4 H), 3,43-3,38 (m, 2 H), 2,90-2,76 (m, 2 H), 2,48-2,36 (m, 1 H), 2,13-2,20 (m, 3 H), 1,98 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 502,2, encontrada 502,4.

Ejemplo 20: Síntesis de ((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-il)-2-metil-piperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 23)

a) A una solución de (*R*)-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-fluoro-2-nitroanilina (preparada a partir del Ejemplo 14 etapa a, 1,6 g, 4,8 mmol) y (*R*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,1 g, 5,3 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se añadió K_2CO_3 (1,7 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada (10 ml) y se agitó durante 30 min. Se formó un sólido durante este tiempo, y se recogió por filtración. El sólido de color amarillo se secó al vacío para dar el compuesto deseado (2,4 g, 4,6 mmol, 95 %).

b) Se añadieron hierro en polvo (1,2 g, 20,3 mmol) y cloruro de amonio (3,2 g, 67,8 mmol) lentamente a una solución de (*R*)-4-(3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,3 g, 3,4 mmol) en etanol/agua desionizada 4:1 (40 ml). La mezcla heterogénea se calentó con agitación a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (1,2 g, 3,1 mmol, 92 %).

c) A una solución de la *N*-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)benceno-1,2-diamina en bruto (0,72 g, 2,0 mmol) en ácido acético (7 ml) se añadió nitrato sódico (NaNO_2 , 0,21 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto deseado (0,22 g, 0,56 mmol, 28 %).

d) A una solución en agitación de 1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-6-((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (0,075 g, 0,19 mmol) y ácido (*R*)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,048 g, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,090 g, 0,23 mmol) e *i*Pr $_2$ NEt (0,064 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5-20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (0,075 g, 0,13 mmol, 67 %).

e) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (*R*)-2-((*R*)-4-(1-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-il)-2-metilpiperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,075 g, 0,13 mol) en diclorometano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (15 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0-30 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,022, 0,037 mol, 30 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 0,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,15-7,14 (m, 2 H), 7,02 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,23 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,90-4,84 (m, 1 H), 4,58-4,54 (m, 1 H), 4,32-4,28 (m, 1 H), 3,97-3,74 (m, 3 H), 3,56-3,44 (m, 3 H), 3,20-3,16 (m, 1 H), 2,97-2,94 (m, 1 H), 2,85-2,80 (m, 1 H), 2,14 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,82-1,71 (m, 3 H), 1,47-1,25 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 487,2 encontrada 487,3.

Ejemplo 21: Síntesis de (4-(1-((R)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)((R)-piperidin-2-il)metanona (véase la Figura 24)

a) Se añadió hierro en polvo (1,0 g, 18,6 mmol) lentamente a una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-2-nitroanilina (1,3 g, 3,1 mmol) en etanol/agua desionizada 4:1 (7,5 ml), ácido acético (6 ml), y ácido clorhídrico acuoso 6 N (0,3 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 90 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (1,0 g, 2,5 mmol, 83 %).

b) A una solución de (R)-5-bromo-N-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)benceno-1,2-diamina (0,49 g, 1,3 mmol) en ácido acético (6 ml) se añadió NaNO₂ (0,099 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto deseado (0,32 g, 0,79 mmol, 63 %).

c) Una mezcla de (R)-6-bromo-1-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0,32 g, 0,8 mmol), éster de pinacol del ácido (N-t-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico (0,27 g, 0,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,046 g, 0,039 mmol) y carbonato potásico acuoso 2 M (1,2 ml, 2,4 mmol) en tolueno/etanol 2:1 (3,6 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,33 g, 0,65 mmol, 83 %).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de (R)-4-(1-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de t-butilo (0,1 g, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,85 g, 0,2 mmol, 100 %).

e) A una solución en agitación del (R)-1-(1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol en bruto (0,0095 g, 0,23 mmol) y ácido (R)-1-(t-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,054 g, 0,23 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,11 g, 0,28 mmol) e iPr₂NEt (0,89 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

f) Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de la (4-(1-((R)-1-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)((R)-piperidin-2-il)metanona en bruto en diclorometano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,040 g, 0,077 mmol, 33 %, 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,42-7,36 (m, 3 H), 7,24 (s, 1 H), 6,23 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,13-6,07 (m, 1 H), 4,32-4,10 (m, 2 H), 3,85-3,70 (m, 3 H), 3,27-3,24 (m, 1 H), 2,80-2,51 (m, 3 H), 2,22 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,98-1,88 (m, 4 H), 1,81-1,51 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculada para C₂₅H₂₈ClFN₅O [M + H]⁺ 518,2, encontrada 517.

Ejemplo 22: Síntesis de ((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)((R)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 25)

a) A una solución de (R)-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-fluoro-2-nitroanilina (preparada a partir del Ejemplo 14 etapa a, 1,6 g, 4,8 mmol) y (R)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo (0,99 g, 4,9 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) se añadió iPr₂NEt (1,9 g, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada. La fase acuosa se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 30-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto deseado (1,9 g, 3,5 mmol, 73 %).

b) Se añadieron hierro en polvo (0,62 g, 11,1 mmol) y cloruro de amonio (2,0 g, 37,2 mmol) lentamente a una solución de (S)-4-(3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-nitrofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,92 g, 1,9 mmol) en etanol/agua desionizada 4:1 (50 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄) se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,84 g, 1,7 mmol, 91 %).

c) A una solución del (S)-4-(4-amino-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo en bruto (0,51 g, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,15 g, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 40-85 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto deseado (0,16 g, 0,32 mmol, 31 %).

d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (0,19 g, 0,38 mol) en diclorometano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (15 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto deseado (0,14, 0,35 mol, 91 %).

e) A una solución en agitación de ((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)piperazin-2-il)metanol (0,070 g, 0,17 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,037 g, 0,17 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HATU (0,076 g, 0,20 mmol) e *i*Pr₂NEt (0,056 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se diluyó con dietil éter. La mezcla se lavó con agua desionizada, y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional (0,070 g, 0,11 mmol, 67 %).

f) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de (R)-2-((S)-4-(1-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de *t*-butilo en bruto (0,065 g, 0,11 mol) en diclorometano (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,032, 0,064 mol, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,16-7,15 (m, 2 H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,24 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,78-4,74 (m, 1 H), 4,02-3,76 (m, 4 H), 3,62-3,54 (m, 2 H), 3,22-3,16 (m, 1 H), 2,98-2,87 (m, 3 H), 2,14 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,96-1,73 (m, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculada para C₂₄H₂₉Cl₂N₆O₂ [M + H]⁺ 503,2, encontrada 503,4.

Ejemplos biológicos

Ejemplo Biológico 1: Ensayo de unión a ligando

Se usó un ensayo de unión a ligando para determinar la capacidad de los antagonistas potenciales de CCR(4) para bloquear la interacción entre CCR(4) y su ligando CCL17 (TARC). Se centrifugaron células CEM (ATCC, VA) que expresan de forma natural el receptor CCR(4) y se resuspendieron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,1 % de azida sódica y con un 0,1 % de albúmina de suero bovino) a una concentración de 5 x 10⁵ células/ml. Los ensayos de unión se dispusieron como sigue a continuación. En primer lugar, se añadieron 0,1 ml de células (5 x 10⁴ células/pocillo) a las placas de ensayo que contenían los compuestos, dando una concentración final de ~2-10 uM de cada compuesto para análisis sistemático (o parte de una respuesta a dosis para las determinaciones de los valores de CI₅₀ de los compuestos). A continuación se diluyeron 0,1 ml de TARC marcado con 125I (obtenido en PerkinElmer; Waltham, MA) en tampón de ensayo hasta una concentración final de ~50 pM, para producir ~30,000 cpm por pocillo, se añadieron, las placas se cerraron herméticamente y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 25 °C en una plataforma de agitación. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B empapados previamente en una solución al 0,3 % de polietilenimina (PEI), en un recogedor celular de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió fluido de centelleo (50 ul; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se cerraron herméticamente y se midió la radioactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Se usaron pocillos de control que contenían solo diluyente (para recuentos totales) o compuesto 20 uM para calcular el porcentaje de inhibición total para los compuestos. Se usó el programa de ordenador Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular los valores de CI₅₀. Los

valores de CI_{50} son las concentraciones requeridas para reducir la unión de TARC marcado al receptor en un 50 %. Los compuestos de la Figura 26 que tienen un valor de CI_{50} en el ensayo de unión de menos de 100 nM están etiquetados con (+++); de 100-500 nM están etiquetados con (++) y por encima de 500 nM están etiquetados con (+).

5

Ejemplo Biológico 2

Se usó un ensayo de quimiotaxis en suero para determinar la eficacia de los antagonistas de receptores potenciales en el bloqueo de la migración mediada a través de receptores de quimioquinas, tales como CCR(4). Este ensayo se llevó a cabo de forma rutinaria usando el sistema de microcámara ChemoTX® con una membrana de policarbonato de un tamaño de poro de 5 µm. Para comenzar tal ensayo, se recogieron células que expresan receptores de quimioquina (tales como células CEM para el ensayo de CCR(4)) por centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente, y a continuación se suspendieron a 50 millones/ml en suero humano. A continuación se añadió el compuesto que se somete a ensayo o un volumen equivalente de su disolvente (DMSO) a la mezcla de células/suero a una concentración final en DMSO de un 0,25 % (v/v). Por separado, se diluyó CCL22 humano recombinante (MDC) con tampón de quimiotaxis (HBSS + 0,1 % de BSA), generalmente abarcando un intervalo de 0,01 nM a 500 nM, después de lo cual se pusieron 29 µl de quimioquina diluida en los pocillos inferiores de la placa ChemoTX®. La membrana de policarbonato de 5 µm (tamaño de poro) se puso sobre la placa, y se transfirieron 20 µl de la mezcla de células/compuesto sobre cada pocillo de la membrana. Las placas se incubaron a 37 °C durante 90 minutos, después de lo cual se retiraron las membranas de policarbonato y se añadieron 5 µl del agente intercalador de ADN CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) a los pocillos inferiores. Se midió la cantidad de fluorescencia, que correspondía al número de células migradas, usando un lector de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

Ejemplo Biológico 3

Los compuestos de la invención se evaluaron en el modelo de hipersensibilidad dérmica de tipo retrasado inducida por oxazolona. En resumen, se sensibilizaron típicamente ratones BALB/c de 8-10 semanas de edad con una solución al 1 % de oxazolona disuelta en etanol en abdómenes afeitados en el día 0. En el día 6 posterior a la sensibilización los ratones se dosificaron oralmente con vehículo o dosis crecientes del compuesto 1.005 de la invención inmediatamente antes de y 4 horas después de un desafío tópico con una solución al 0,5 % de oxazolona en etanol en la oreja derecha. El día siguiente (día 7), se midieron los espesores de la oreja usando mediciones con calibre. Los animales tratados con compuesto habían reducido considerablemente la hinchazón de la oreja en comparación con los controles tratados con vehículo lo que indica una disminución mediada por compuesto en la hipersensibilidad dérmica inducida por oxazolona.

Ejemplo Biológico 4

Los compuestos de la invención frente a CCR(4) se evaluaron en el modelo murino de asma alérgica. El asma se indujo en ratones BALB/c de 8-10 semanas de edad por sensibilización del ratón con OVA en adyuvante de Alum en los días 0 y 10. En el día 20 los ratones se sometieron a un desafío con OVA en PBS por vía intranasal para provocar la inflamación de las vías aéreas. Los grupos de ratones se trataron con vehículo, o con dosis crecientes del compuesto 1.005 de la invención comenzando en el día 20 y prolongándose hasta el día 23. Los animales se analizaron posteriormente en el día 23 después del desafío intranasal con OVA para infiltrados celulares en lavado broncoalveolar (BAL). Los ratones tratados con un compuesto de la invención presentaron una reducción significativa del número de leucocitos en el BAL con respecto a los ratones tratados con vehículo en todas las dosis sometidas a ensayo.

Ejemplo Biológico 5

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) para el tratamiento de artritis reumatoide. Se puede inducir un modelo animal de artritis en roedores por inyección de colágeno de tipo II en adyuvantes seleccionados. Se inyecta por vía subcutánea o intradérmica colágeno de tipo II emulsionado con Adyuvante de Freund Completo a tres series de grupos de roedores que consisten en 15 ratones o ratas susceptibles genéticamente por grupo en los días 0 y 21. Una serie de roedores recibe además PBS y Tween al 0,5 % i.p. en la sensibilización inicial, y con diferentes programas de dosificación después de esta. Una segunda serie consiste en grupos de roedores que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) dado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, o a través de cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial, y con diferentes programas de dosificación después de esta. Una tercera serie de roedores, que sirve como control positivo, consiste en grupos tratados con IL-10 de ratón i.p., o anticuerpos anti-TNF i.p. en la sensibilización inicial, y con diferentes programas de dosificación después de esta. Los animales se monitorizan desde la semana 3 hasta la 8 para el desarrollo de articulaciones o patas hinchadas, y se califican en una escala de gravedad de enfermedad convencional. La gravedad de la enfermedad se confirma mediante el análisis histológico de las articulaciones.

65

Ejemplo Biológico 6

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES). Ratones NZB/W FI hembra desarrollan espontáneamente una patología de tipo LES comenzando a los 6 meses de edad que se caracteriza por proteinuria, autoanticuerpos en suero, glomerulonefritis, y finalmente muerte. Se someten a ensayo tres series de grupos de ratones NZB/W FI que comprenden 20 ratones por grupo para la eficacia del antagonista de CCR(4) como sigue a continuación: una serie de ratones recibe además solución salina tamponada con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % i.p. poco después del destete, y después de eso con programas de dosificación variables. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) dadas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, o a través de cualquier otro modo de administración poco después del destete, y después de eso con programas de dosificación variables. Una tercera serie de ratones, que sirve como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL10 poco después del destete, y después de eso con programas de dosificación variables. El desarrollo de la enfermedad se monitoriza en términos de mortalidad, histología del riñón, niveles de autoanticuerpos en suero, y proteinuria finales.

Ejemplo Biológico 7

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) para el tratamiento de tumores malignos. Se pueden trasplantar cepas normales de ratón con una diversidad de líneas tumorales de ratón bien caracterizadas, incluyendo un timoma EL4 de ratón que se ha transfectado con OVA para permitir una fácil evaluación de las respuestas específicas de antígeno del tumor después de la vacunación con OVA. Se someten a ensayo tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos tumorales para la eficacia de antagonista de CCR(4) como sigue a continuación: una serie de ratones recibe además PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del trasplante del tumor, y después de ello con programas de dosificación variables. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) dadas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, o a través de cualquier otro modo de administración poco después del trasplante del tumor, y después de ello con programas de dosificación variables. Una tercera serie de ratones, que sirve como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL4, anticuerpos anti-IFN γ , IL4, o TNF, dados i.p. poco después del trasplante del tumor, y después de ello con programas de dosificación variables. La eficacia se monitoriza a través del crecimiento tumoral frente a la regresión. En el caso del modelo de timoma EL4 transfectado con OVA, las respuestas citolíticas específicas de OVA se pueden medir por estimulación del drenaje de células de ganglios linfáticos con OVA *in vitro*, y medición de la citotoxicidad específica de antígeno en 72 horas.

Ejemplo Biológico 8

Este ejemplo describe procedimientos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) en psoriasis. Se puede obtener un modelo de psoriasis en roedor mediante la transferencia intravenosa de una población de linfocitos T purificados (denominados linfocitos T CD45Rb β hi) obtenidos a partir de los bazo de ratones BALB/c en ratones scid/scid CB.17 receptores inmunodeficientes. Los ratones desarrollan signos de enrojecimiento, hinchazón, y lesiones en la piel que se asemejan a los de la psoriasis humana en sus orejas, patas y cola en 8 semanas después de la transferencia. Se inyectan linfocitos T CD45Rb β hi purificados a tres series de grupos de ratones, que comprenden 10-15 ratones scid/scid CB.17 por grupo. Una serie de ratones recibe además solución salina tamponada con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % i.p. en la transferencia de células inicial, y con programas de dosificación variables después de ello. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) dadas por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, o a través de cualquier otro modo de administración en la transferencia de células inicial, y con programas de dosificación variables después de ello. Una tercera serie de ratones, que sirve como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos frente a IL-12, IL-4, IFN γ , o TNF, o con citoquina IL-10 en la transferencia de células inicial, y con programas de dosificación variables después de ello. Se monitorizan los animales para el desarrollo de lesiones de tipo psoriático durante 3 meses después de la transferencia de células.

Ejemplo Biológico 9

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) en enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Se han desarrollado varios modelos de IBD en ratón (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). Algunos de estos son modelos espontáneos que se producen en ratones transgénicos sometidos a ingeniería genética en los que se han reducido ciertos genes de citoquinas (por ejemplo, IL-10, o IL-2). Otro modelo de IBD en ratón se obtiene por transferencia de poblaciones altamente purificadas de linfocitos T CD4 $^{+}$ que portan un fenotipo de marcador superficial particular (en concreto CD45 RB β hi) en ratones SCID. Se pueden usar tres series de grupos de ratones de uno cualquiera de estos modelos para evaluar la eficacia de antagonista de CCR(4) como sigue a continuación. Un grupo de ratones recibe además PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células en los ratones SCID y después de ello dosificaciones variables para el modelo de transferencia de células. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) dadas por

vía intraperitoneal, intravascular, subcutánea, intramuscular, oral, o a través de cualquier otro modo de administración poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células en los ratones SCID y después de ello dosificaciones variables para el modelo de transferencia de células. Una tercera serie de ratones, que sirve como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos frente a IFN γ , o TNF, o con citoquina IL-10 poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células en los ratones SCID y después de ello dosificaciones variables para el modelo de transferencia de células. Los ratones se evalúan durante 6-8 semanas para el desarrollo de enfermedad, se monitorizan inicialmente a través de pérdida de peso y/o recto prolapsado, y finalmente mediante evaluación histológica del colon y el tracto intestinal de los animales.

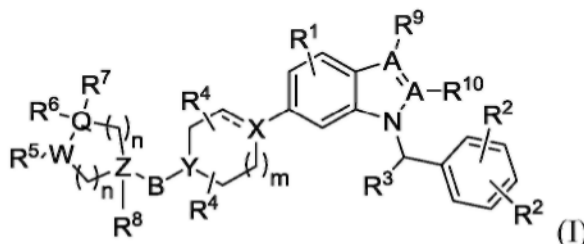
Ejemplo Biológico 10

El modelo de tumor RENCA en ratón mimetiza de forma precisa el progreso del carcinoma de células renales adultas humanas específicamente por referencia a la metástasis espontánea a los pulmones y sirve como modelo para tumores sólidos. Se inoculan ratones hembra Balb/c de 6-8 semanas de edad con aproximadamente 5e5 células RENCA (adenocarcinoma renal de ratón; n.º de cat. de ATCC: CRL-2947) bajo la cápsula renal y se observa el crecimiento del tumor renal durante 22 días, observándose metástasis pulmonar tan pronto como el día 15. Los animales se dosifican con vehículo o un compuesto de la invención, por ejemplo diariamente por vía subcutánea, desde el momento de la implantación del tumor para monitorizar los efectos en el crecimiento primario, y en un momento posterior (por ejemplo, el día 7) para monitorizar el efecto del compuesto en la metástasis. Las áreas del tumor primario se miden dos veces a la semana usando calibres mecánicos. Los volúmenes del tumor se calculan mediante la fórmula $v = \frac{a^2 b}{6}$, donde a es el diámetro de mayor longitud y b es el siguiente diámetro de mayor longitud perpendicular a a. Una reducción en el volumen tumoral o en la incidencia de metástasis indica la eficacia del compuesto en esta indicación.

Se ha de entender que los ejemplos y las realizaciones que se describen en el presente documento son únicamente con fines ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

R¹ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, y halógeno;

R² es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halógeno, CN, y alcoxi C₁₋₈; u opcionalmente dos grupos R² en átomos de carbono adyacentes se pueden conectar para formar un anillo de 5 o 6 miembros (alifático o aromático, heterociclo o carbociclo) que está opcionalmente sustituido con grupos R² adicionales;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo inferior C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈ y =O;

los subíndices n se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

el subíndice m es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1 y 2;

cada A es independientemente C o N, y al menos un A es N;

B es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un enlace, C(O), C(O)NH, C(O)NR^a, CH₂C(O)NH, CH₂C(O)NR^a, NH y NR^a;

Q es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en C, CH, N, O, S, S(O) y SO₂;

W, X, Y, y Z son independientemente C, CH, o N con la excepción de que Q y W pueden no ser N en la misma molécula;

R⁵ y R⁶ están cada uno independientemente ausentes o son un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquil C₁₋₈-NH₂, -C(O)NR^aR^b, -alquilen-C(O)NR^aR^b, -CO₂H e isómeros de ácido, -alquilen-CO₂H e isómeros de ácido, -alquilen-NHC(O)NH₂, -NR^aR^b, -alquilen-NR^aR^b, -C(O)OR^a, -alquilen-C(O)OR^a, CN, -C(O)R^a, -SO₂R^a, y -N(R^a)C(O)R^b;

R⁷ está ausente o es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈;

R⁸ está ausente o es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, OH, NH₂, NHR^a, CN, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

R⁹ está ausente o es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₈, CN, y -CO₂R^a;

R¹⁰ está ausente o es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en H, CF₃, alquilo C₁₋₄ y CN; y en la que

R^a y R^b se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, halocicloalquilo C₃₋₈, y alcoxi C₁₋₈.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el subíndice m es 0 o 1.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que el subíndice m es 1, Y es N y X se selecciona entre el grupo que consiste en C y CH.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que

(i) X es C, y B es C(O); o

(ii) X es C, B es C(O) y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; o

(iii) X es C, B es C(O) y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; y al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 o 4, en el que cada R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R³ es metilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que el subíndice m es 1, Y es CH, y X es N.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que B es C(O).

8. Un compuesto de la reivindicación 6 o 7, en el que

(i) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; o

(ii) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; cada R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo; o

(iii) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno; cada R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, y R^3 es metilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que el subíndice m es 1, Y es N, y X es N.

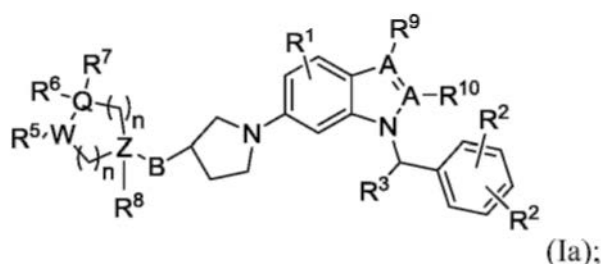
10. Un compuesto de la reivindicación 9, en el que

(i) B es C(O); o

(ii) B es C(O), y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; o

(iii) B es C(O), y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo, y al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno.

11. Un compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (Ia):



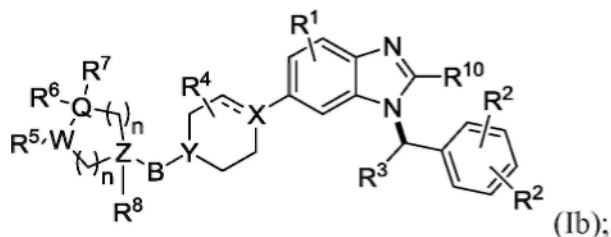
en la que opcionalmente

(i) B es un enlace; o

(ii) B es C(O); o

(iii) B se selecciona entre el grupo que consiste en C(O)NH y C(O)NR^a;

o que tiene la fórmula (Ib):



en la que opcionalmente

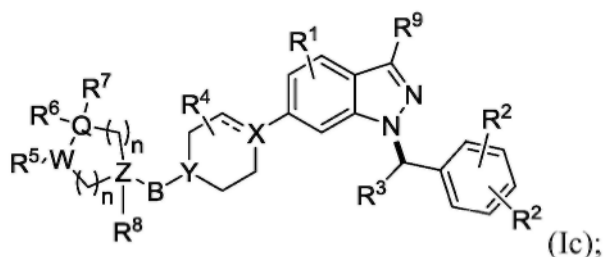
(i) X es C; o

(ii) X es C, e Y es N; o

(iii) X es C, Y es N, y B es C(O); o

(iv) X es N, Y es N, y B es C(O);

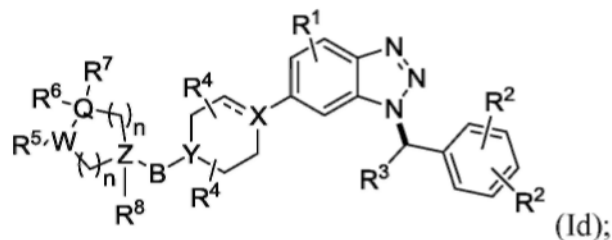
o que tiene la fórmula (Ic):



5 en la que opcionalmente

- (i) X es C; o
- (ii) X es C, e Y es N; o
- (ii) X es C, Y es N y B es C(O); o
- (iv) X es N, Y es N y B es C(O); o
- (v) R¹ es H y R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CN y -CO₂R^a;

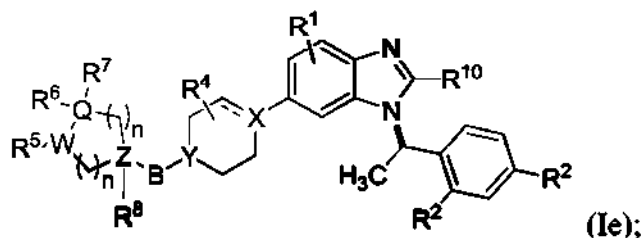
o que tiene la fórmula (Id):



en la que opcionalmente

- (i) X es C; o
- (ii) X es C, e Y es N; o
- (iii) X es C, Y es N y B es C(O); o
- (iv) X es N, Y es N, y B es C(O); o
- (v) R¹ es H; un R⁴ es H y un R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, e hidroxialquilo C₁₋₄.

12. Un compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (Ie):



en la que opcionalmente

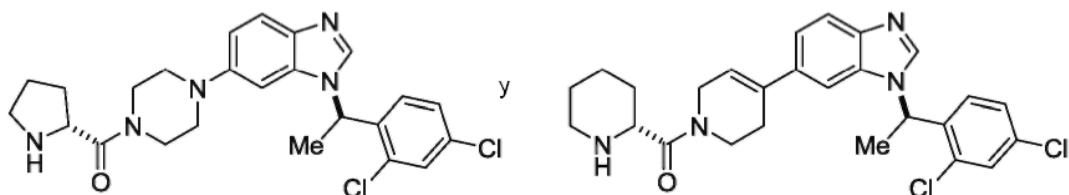
- (i) X es C; o
- (ii) X es C, e Y es N; o
- (iii) X es C, Y es N, y B es C(O); o
- (iv) X es N, Y es N, y B es C(O); o
- (v) R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; y R¹⁰ es hidrógeno; o
- (vi) cada R² se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, en el que X es C o N, Y es N, y B es C(O); el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-

ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexilo; y cada R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

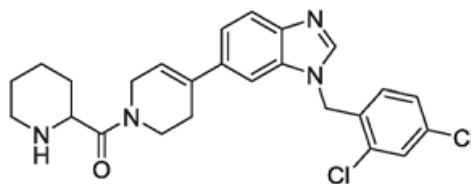
5



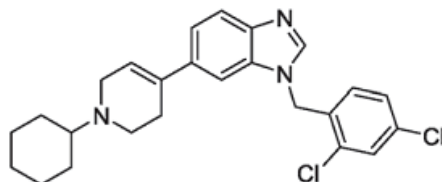
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es

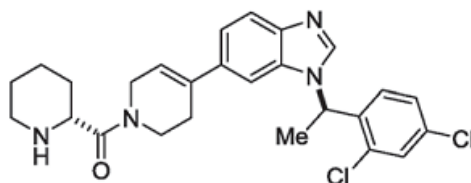
1.001



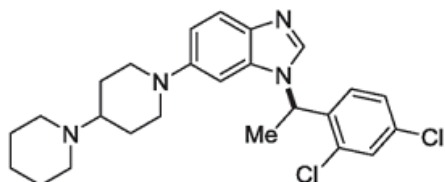
1.003



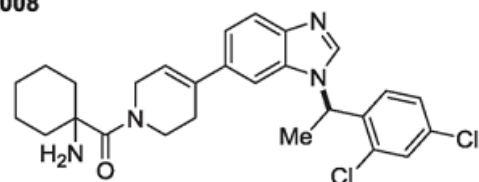
1.005



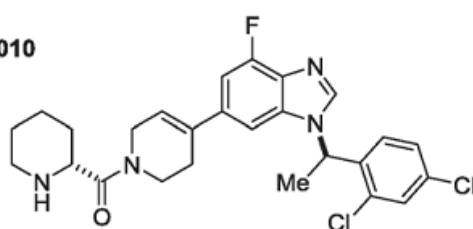
1.007



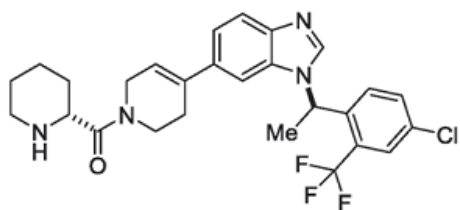
1.008



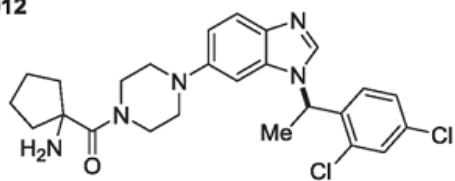
1.010



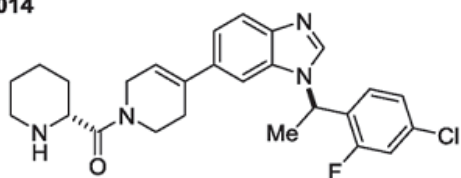
1.011



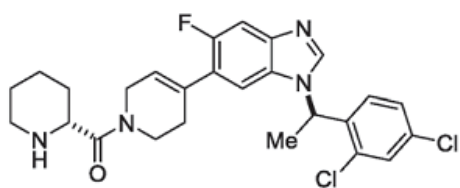
1.012



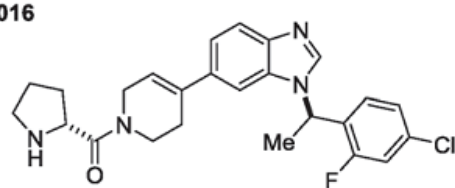
1.014



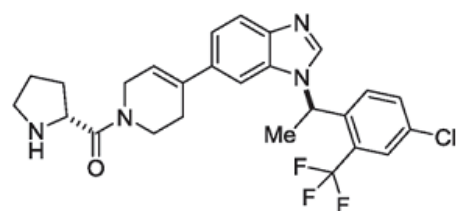
1.015



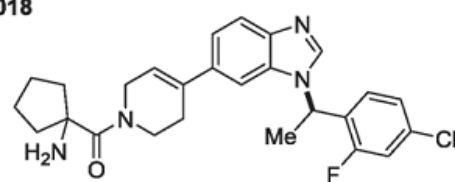
1.016



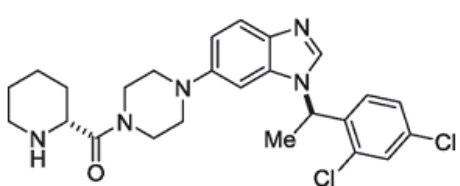
1.017



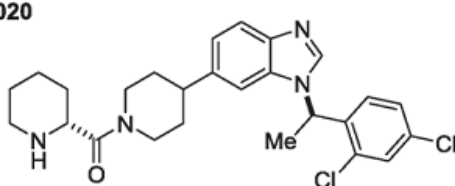
1.018



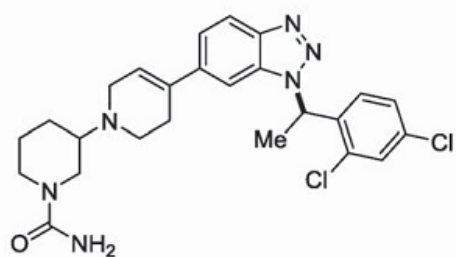
1.019



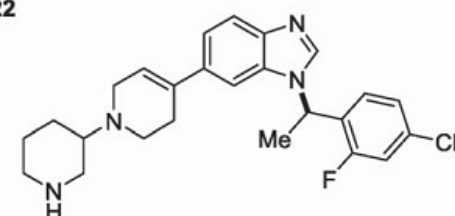
1.020



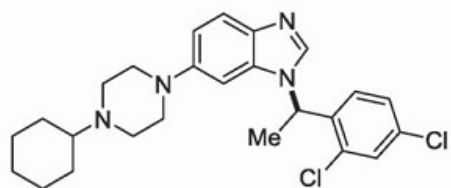
1.021



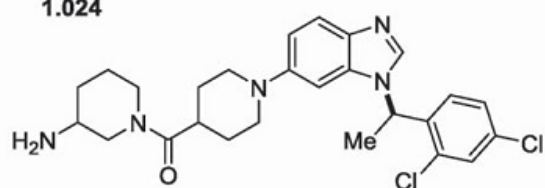
1.022



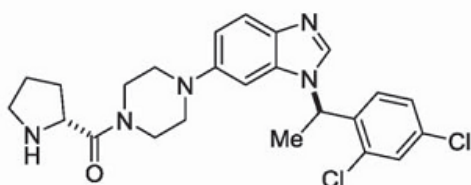
1.023



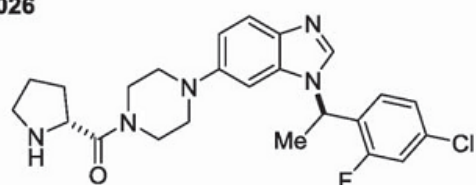
1.024



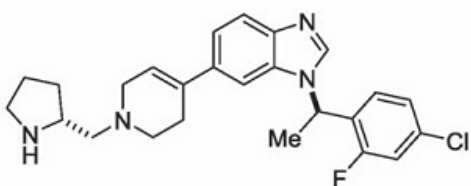
1.025



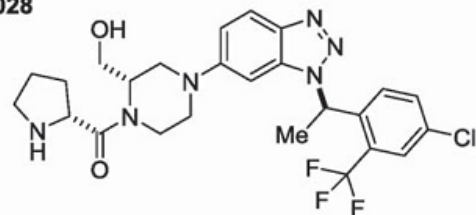
1.026



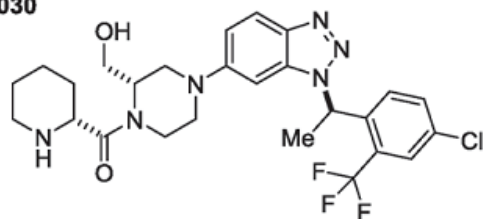
1.027



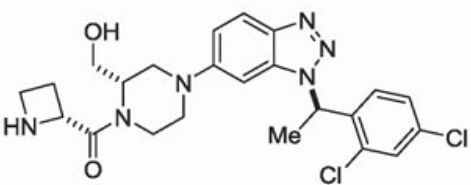
1.028



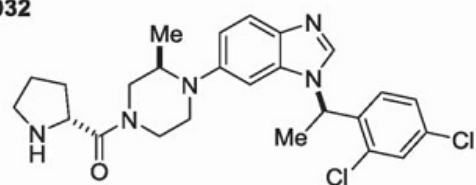
1.030



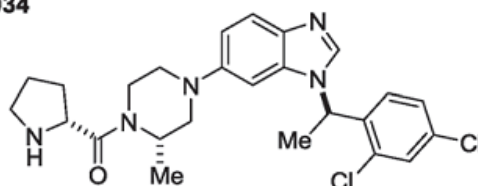
1.031



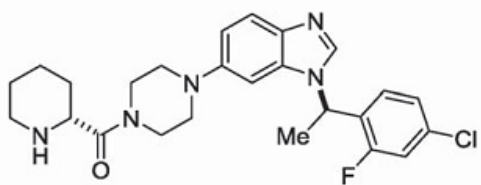
1.032



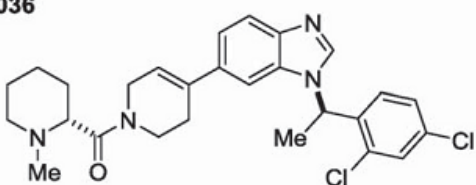
1.034



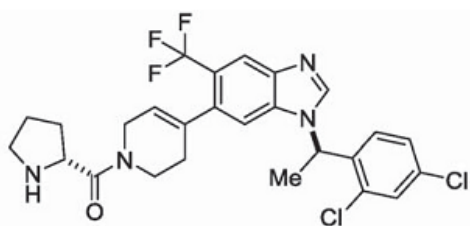
1.035



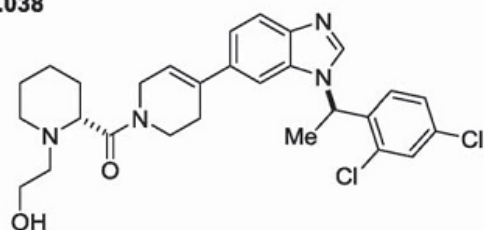
1.036



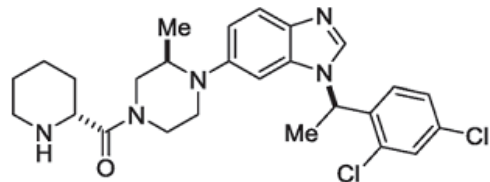
1.037



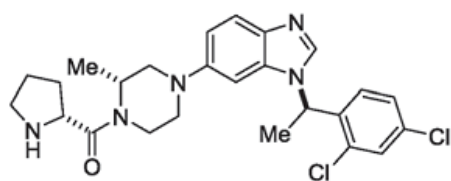
1.038



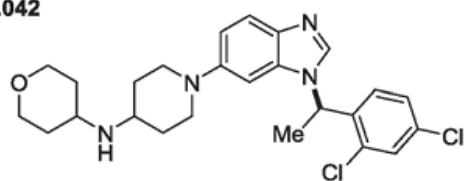
1.039



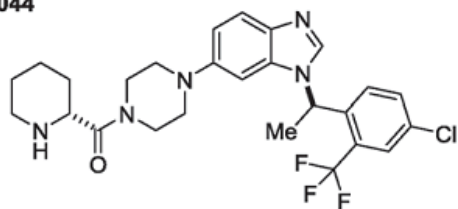
1.041



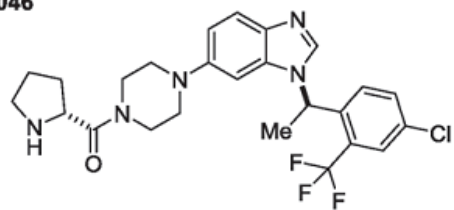
1.042



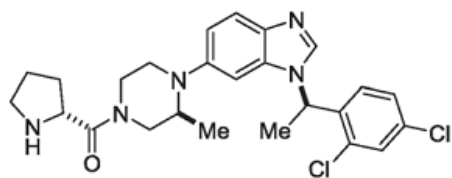
1.044



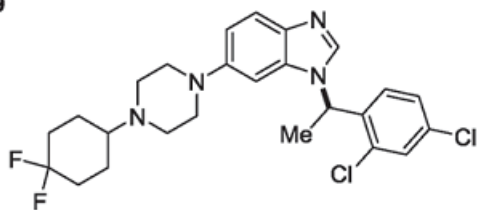
1.046



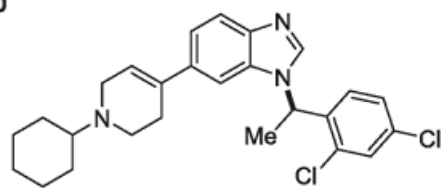
1.047



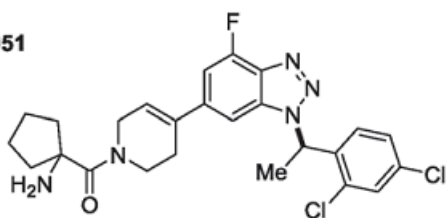
1.049



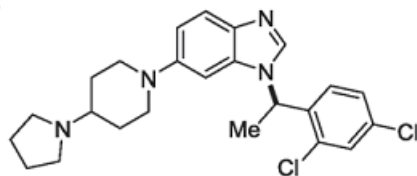
1.050



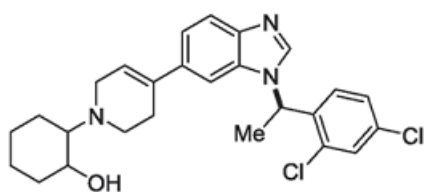
1.051



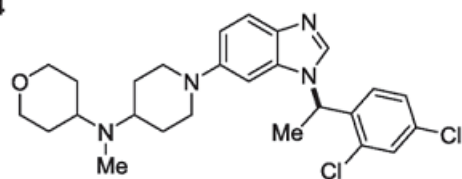
1.052



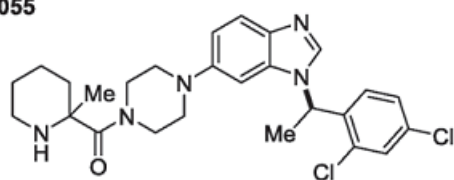
1.053



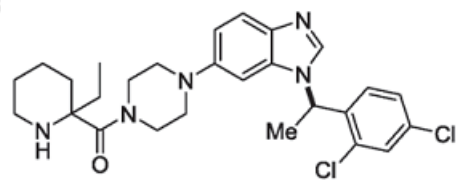
1.054



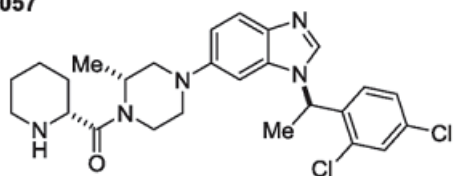
1.055



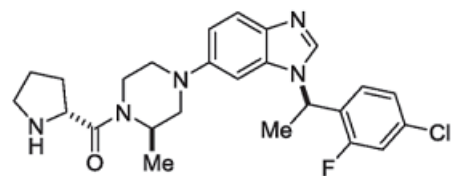
1.056



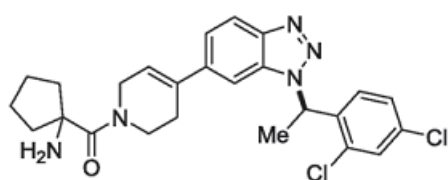
1.057



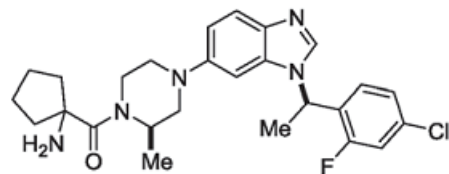
1.058



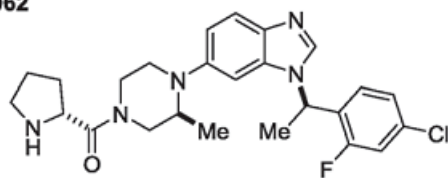
1.059



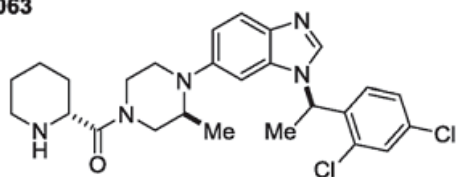
1.060



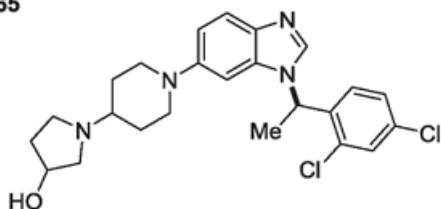
1.062



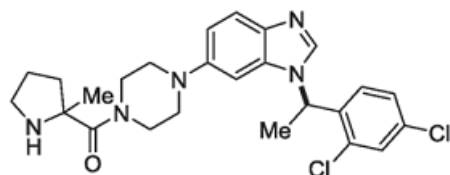
1.063



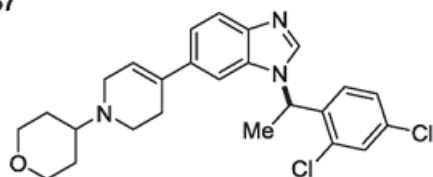
1.065



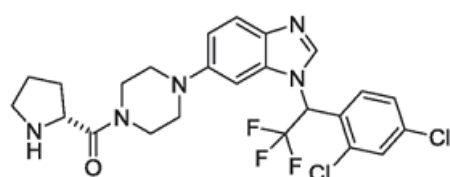
1.066



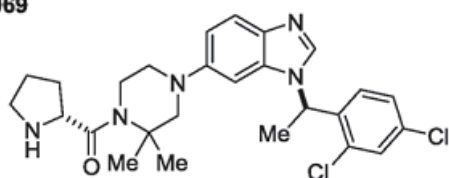
1.067



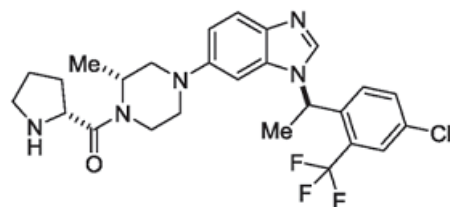
1.068



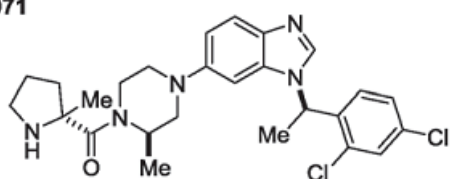
1.069



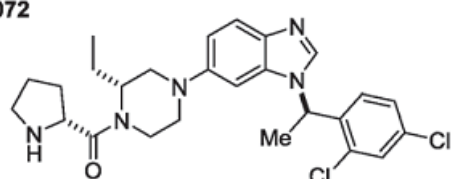
1.070



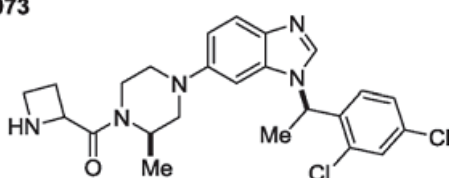
1.071



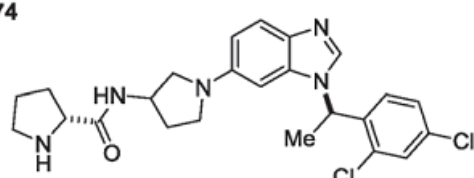
1.072



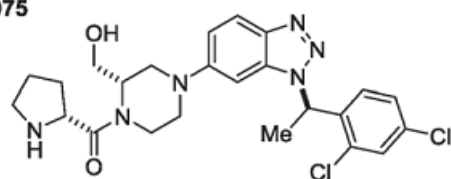
1.073



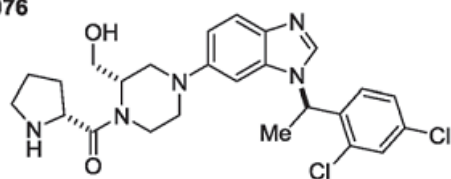
1.074



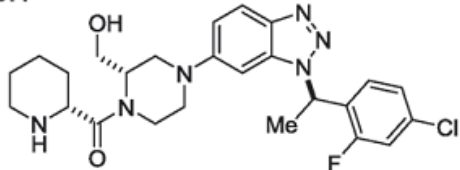
1.075



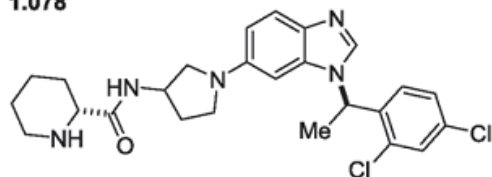
1.076



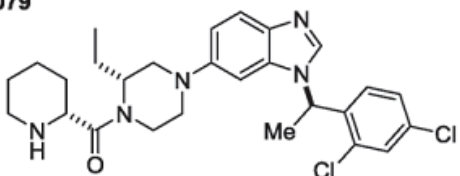
1.077



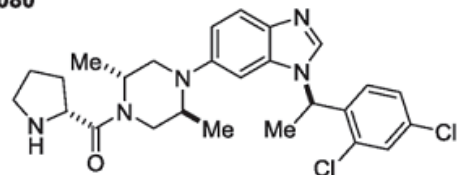
1.078



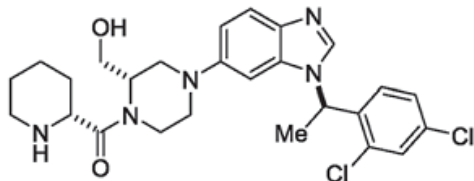
1.079



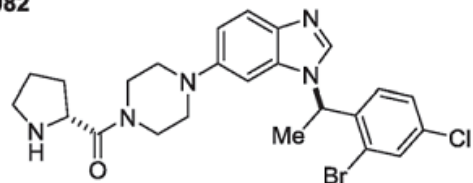
1.080



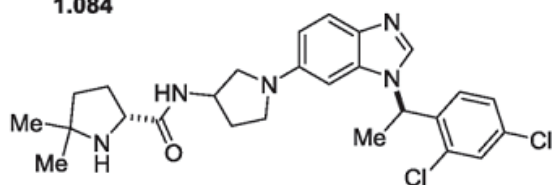
1.081



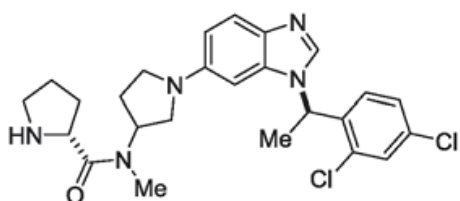
1.082



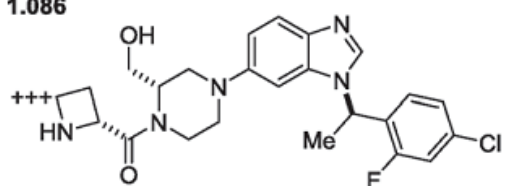
1.084



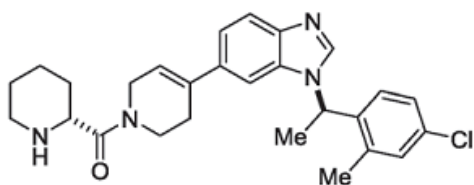
1.085



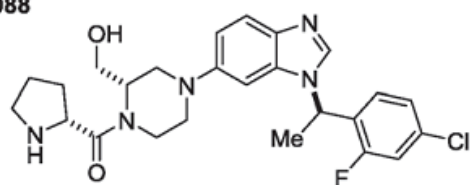
1.086



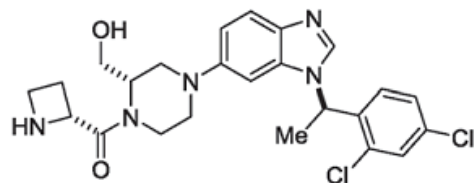
1.087



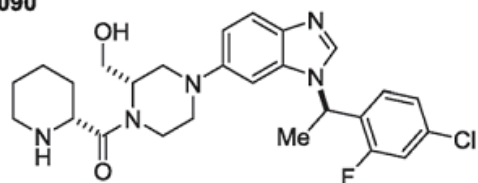
1.088



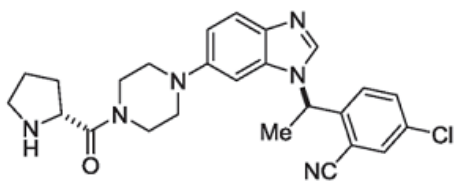
1.089



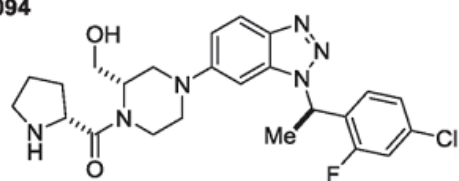
1.090



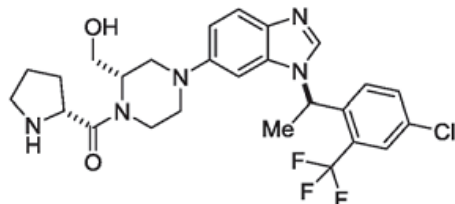
1.093



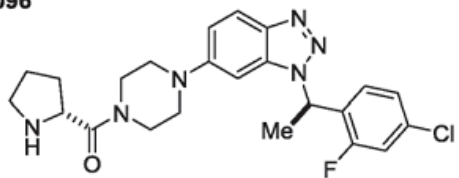
1.094



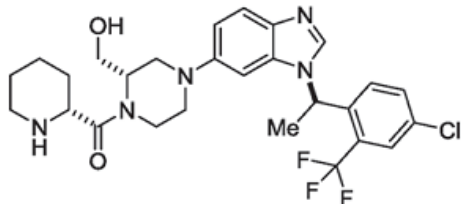
1.095



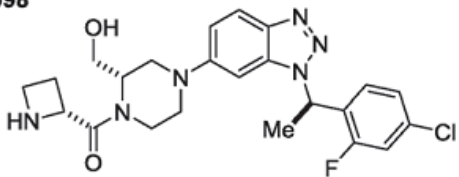
1.096



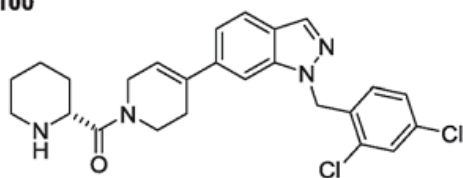
1.097



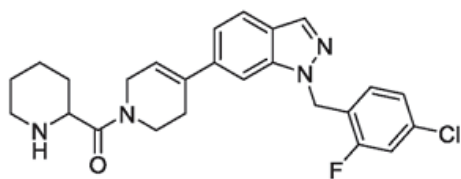
1.098



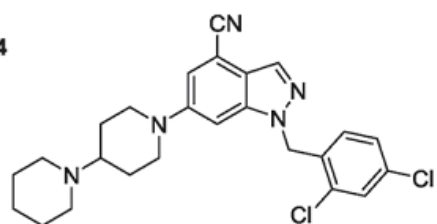
1.100



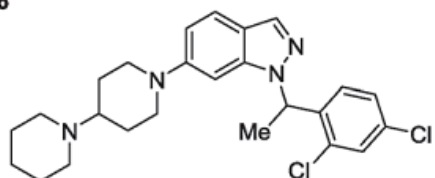
1.103



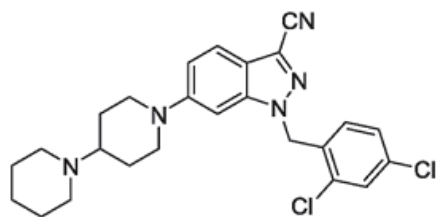
1.104



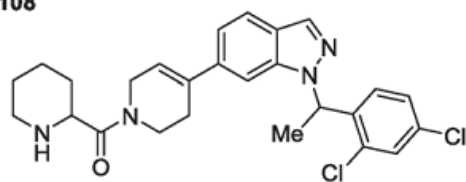
1.106



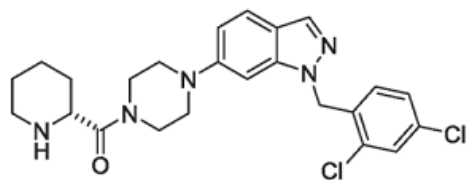
1.107



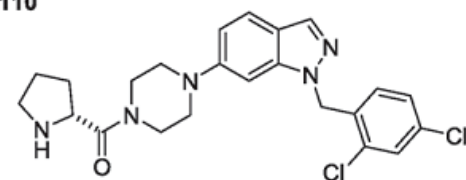
1.108



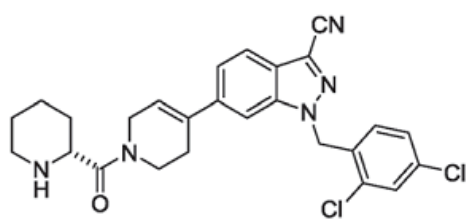
1.109



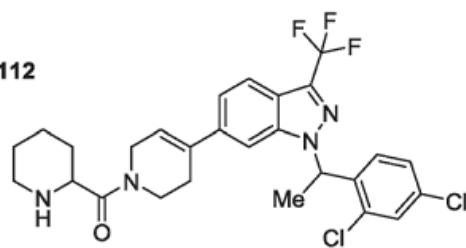
1.110



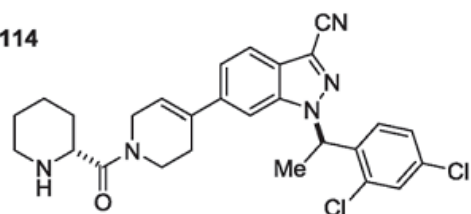
1.111



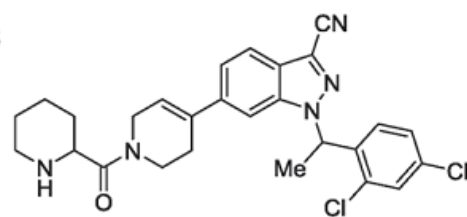
1.112



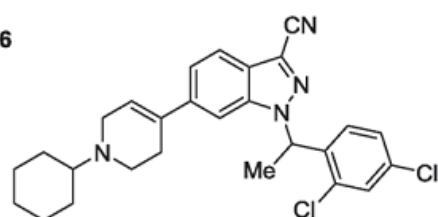
1.114



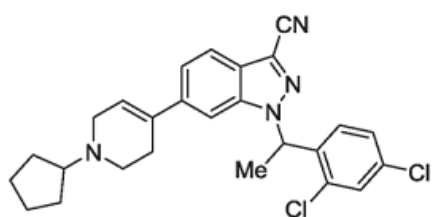
1.115

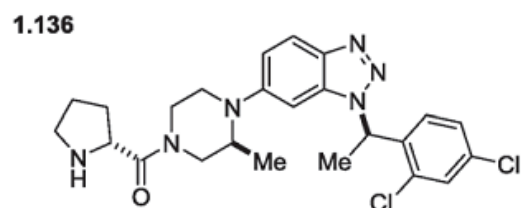
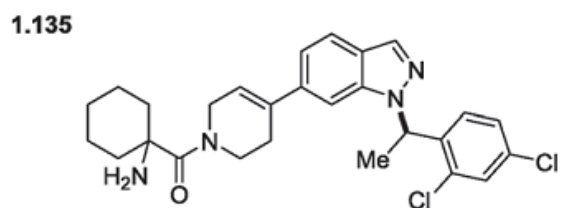
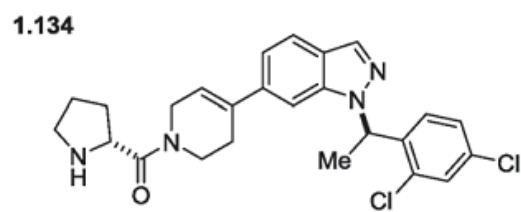
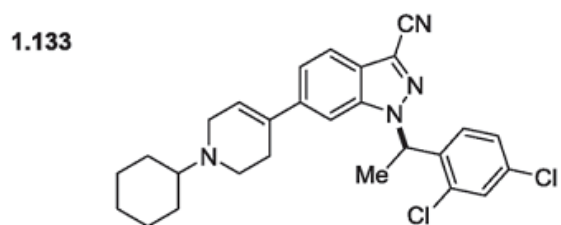
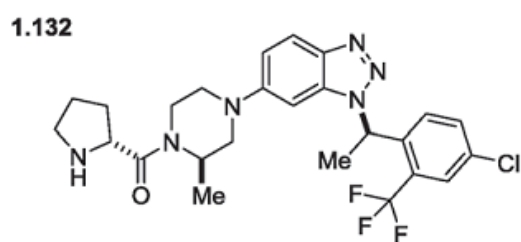
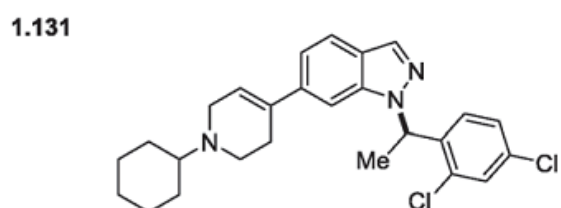
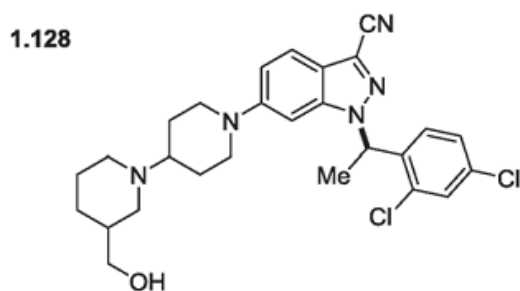
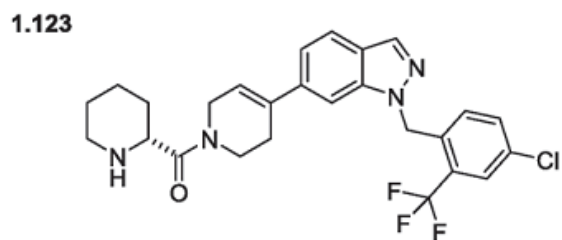
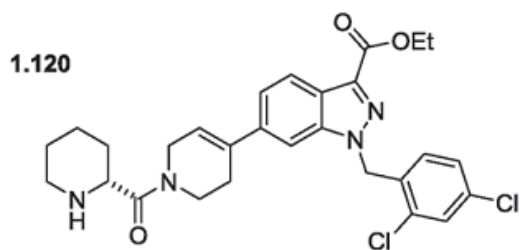


1.116

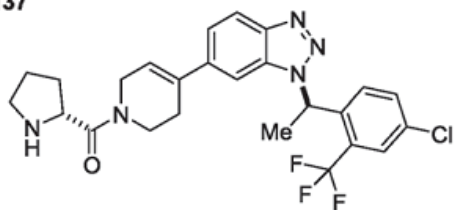


1.118

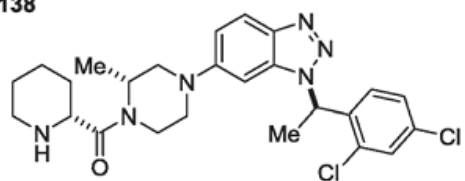




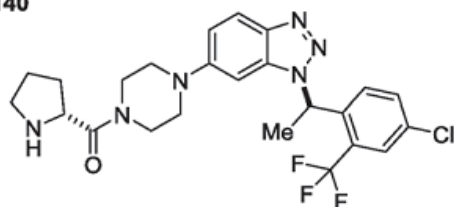
1.137



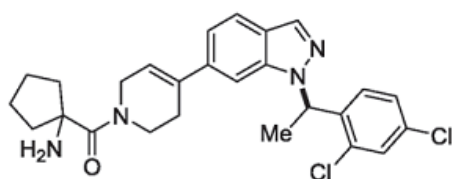
1.138



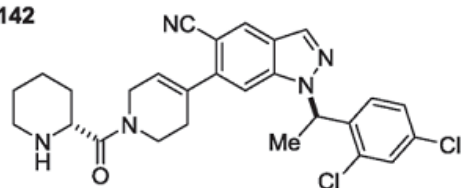
1.140



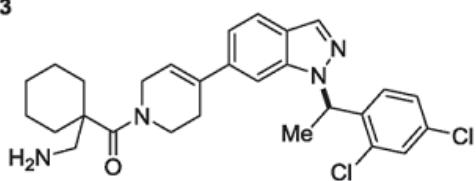
1.141



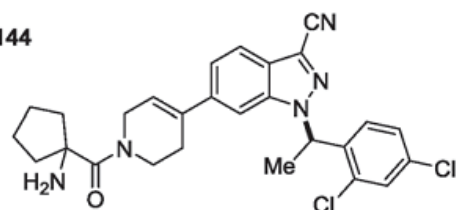
1.142



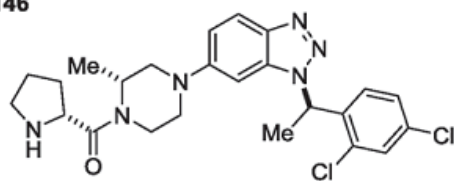
1.143



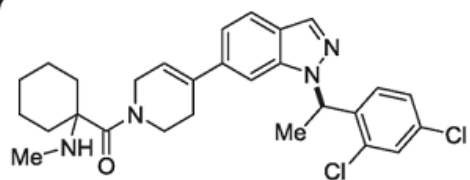
1.144



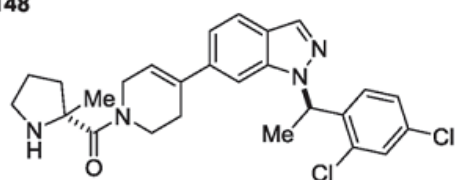
1.146



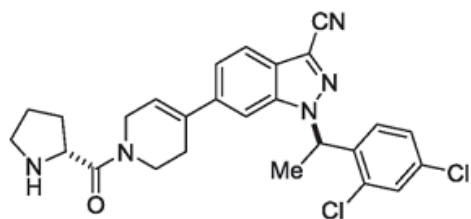
1.147



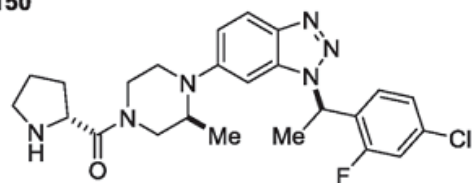
1.148



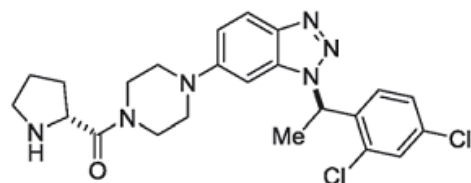
1.149



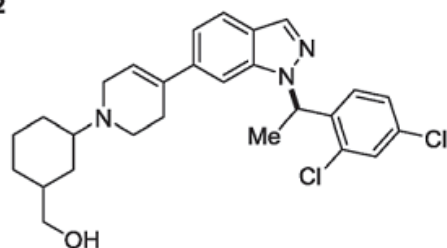
1.150



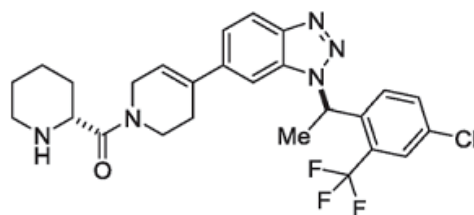
1.151



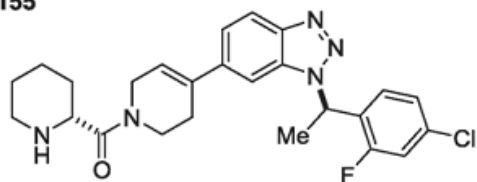
1.152



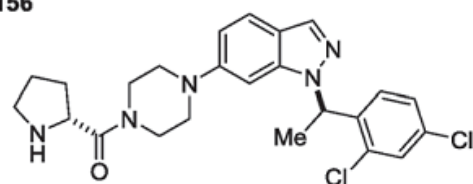
1.153



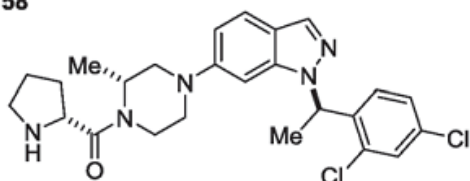
1.155



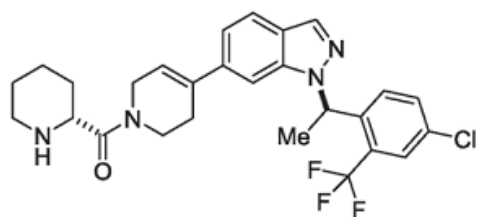
1.156



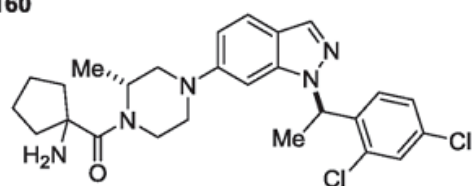
1.158



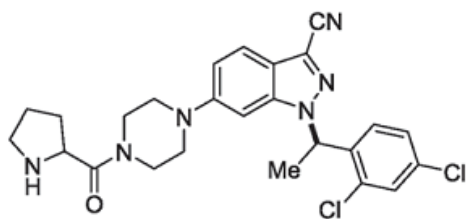
1.159



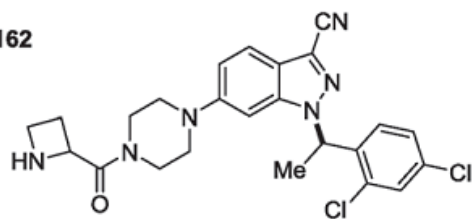
1.160



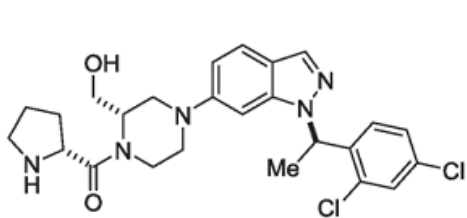
1.161



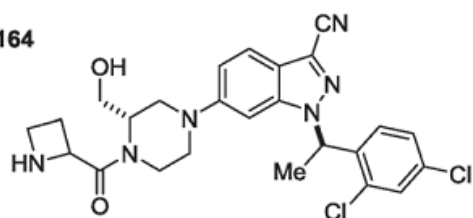
1.162



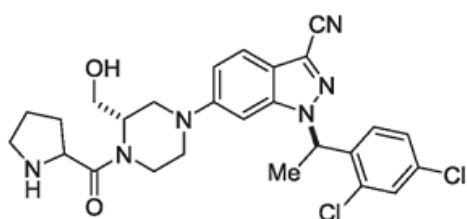
1.163



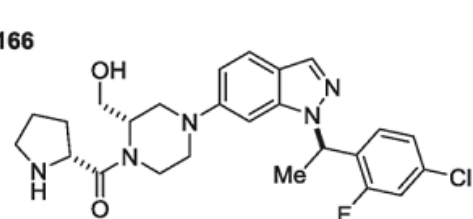
1.164



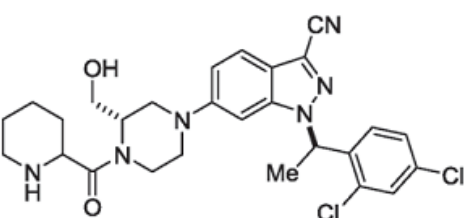
1.165



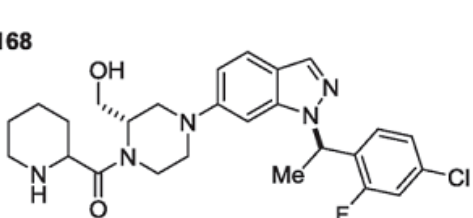
1.166



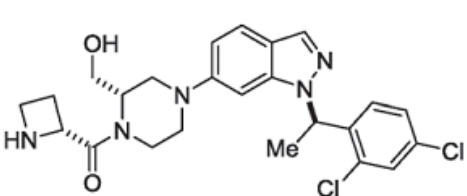
1.167



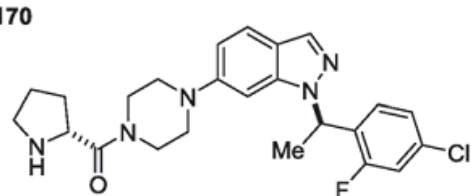
1.168



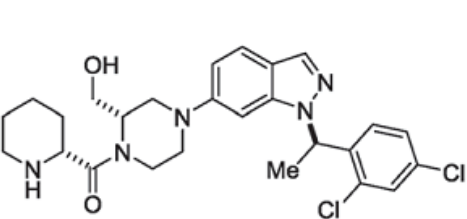
1.169



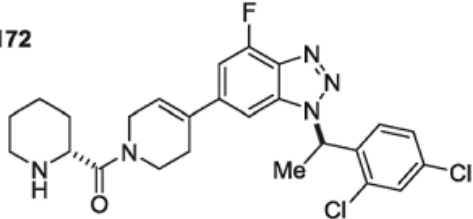
1.170



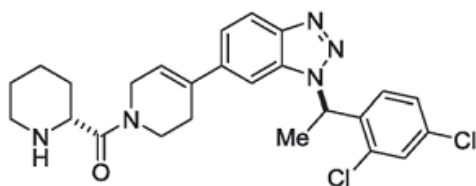
1.171



1.172

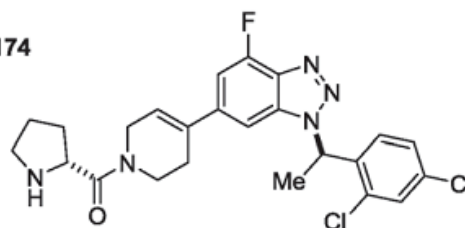


1.173

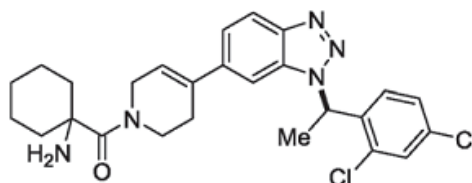


or

1.174



1.175



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

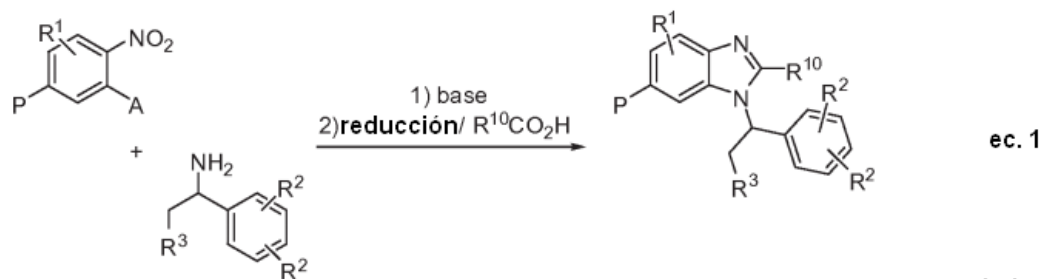
- 5 16. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **15**.

- 10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **15** para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la señalización de CCR(4), comprendiendo dicho método administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad eficaz de dicho compuesto; en el que dicha enfermedad o afección

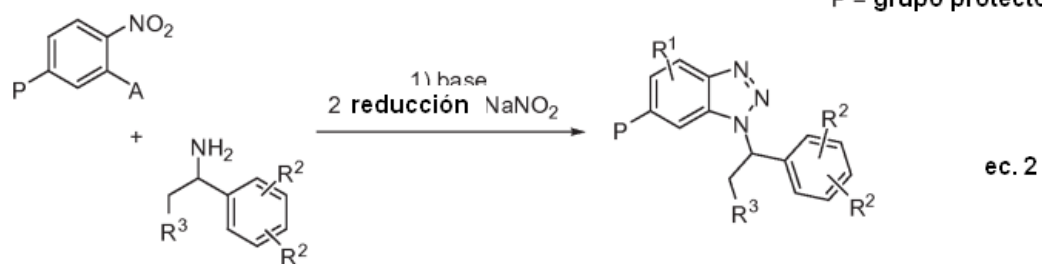
- 15 (i) se selecciona entre el grupo que consiste en (1) enfermedades alérgicas, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) escleroderma, (8) asma y enfermedades respiratorias alérgicas, (9) enfermedades autoinmunes, (10) rechazo de injerto, (11) otras enfermedades en las que se han de inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, y cáncer; o (ii) se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma.

- 20 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **15** para su uso en un método para tratar psoriasis o dermatitis atópica, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad eficaz de dicho compuesto.

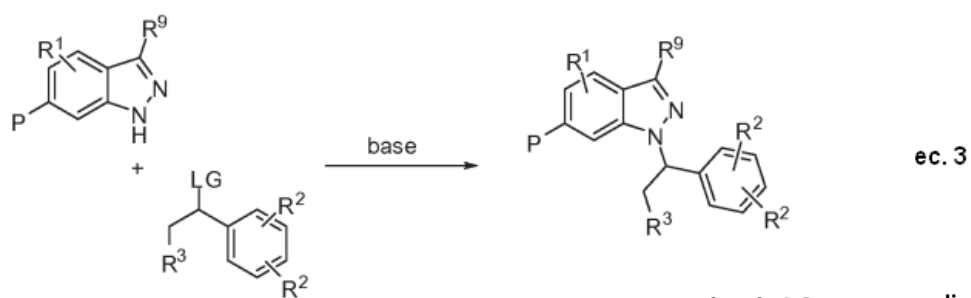
Figura 1



donde A = haluro
P = grupo protector

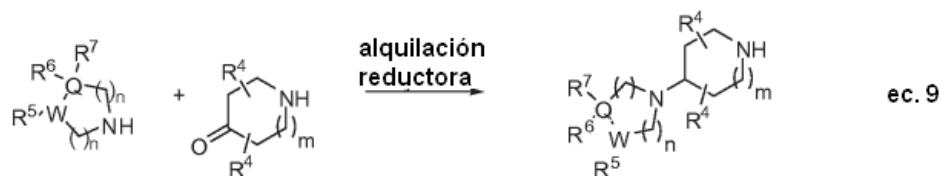
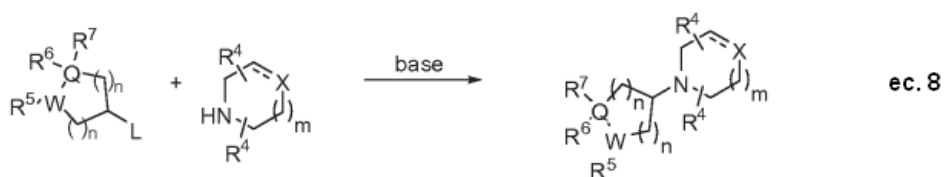
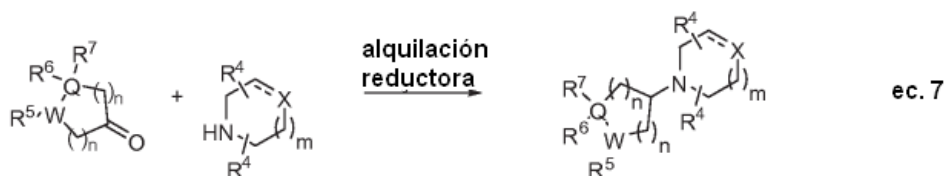
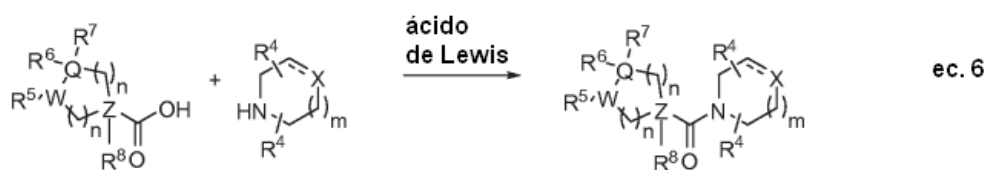
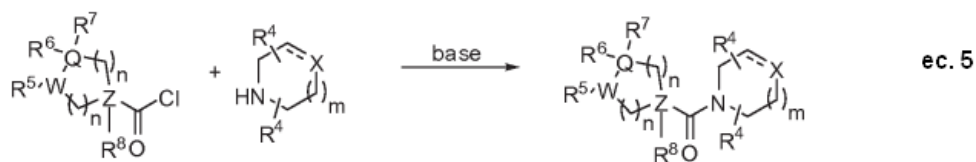
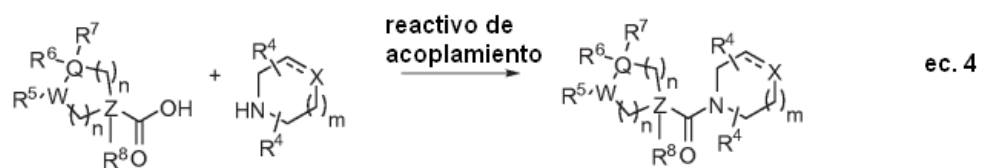


donde A = haluro
P = grupo protector



donde LG = grupo saliente
P = grupo protector

Figura 2



donde LG = grupo saliente

Figura 3

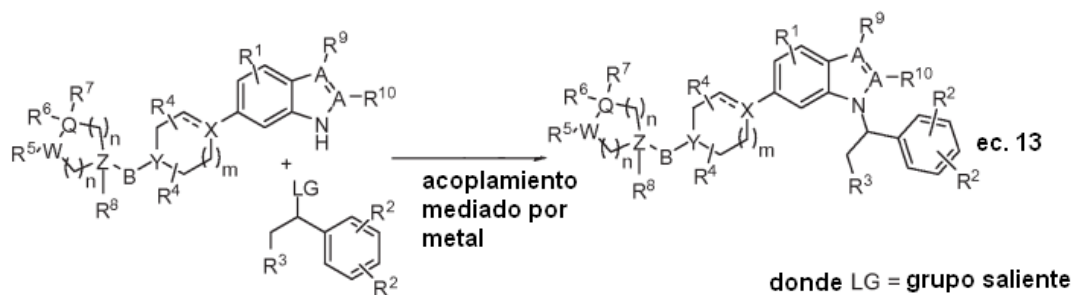
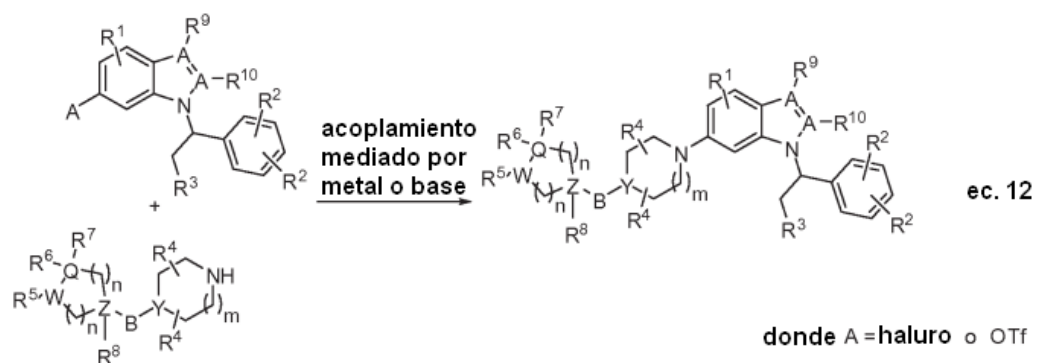
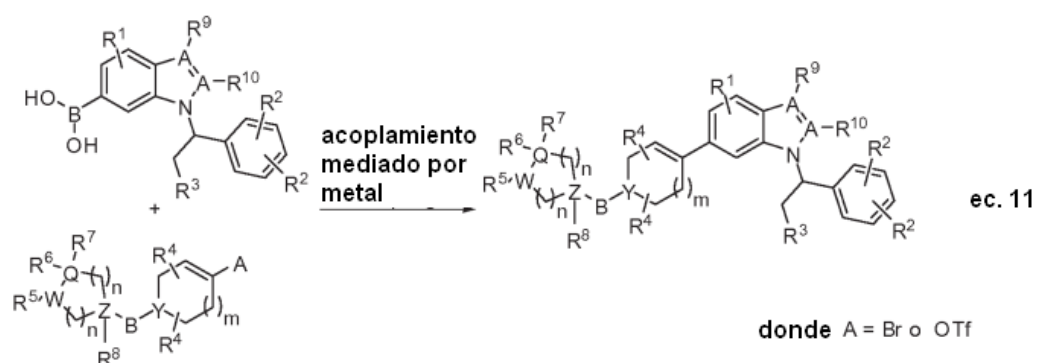
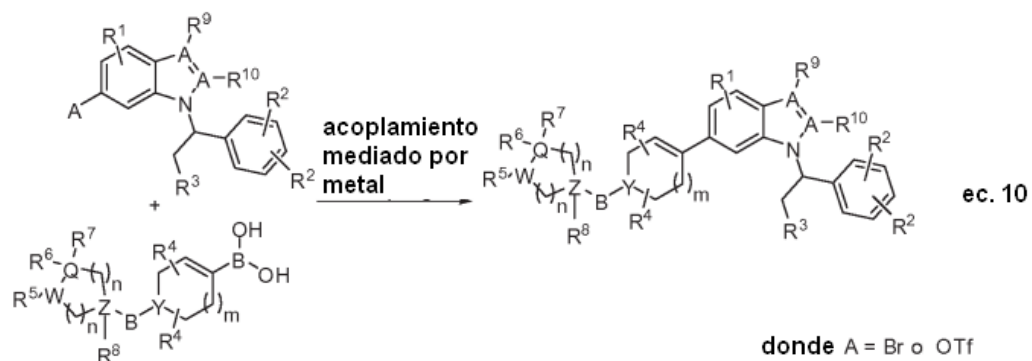


Figura 4

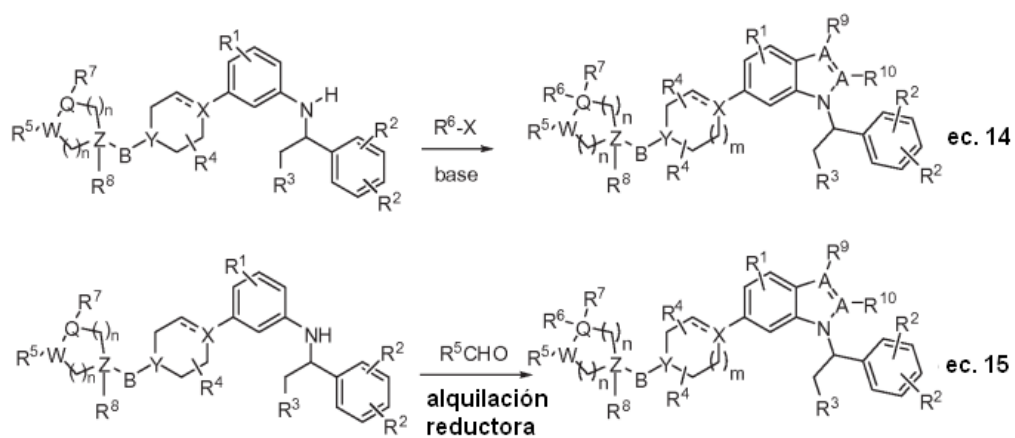
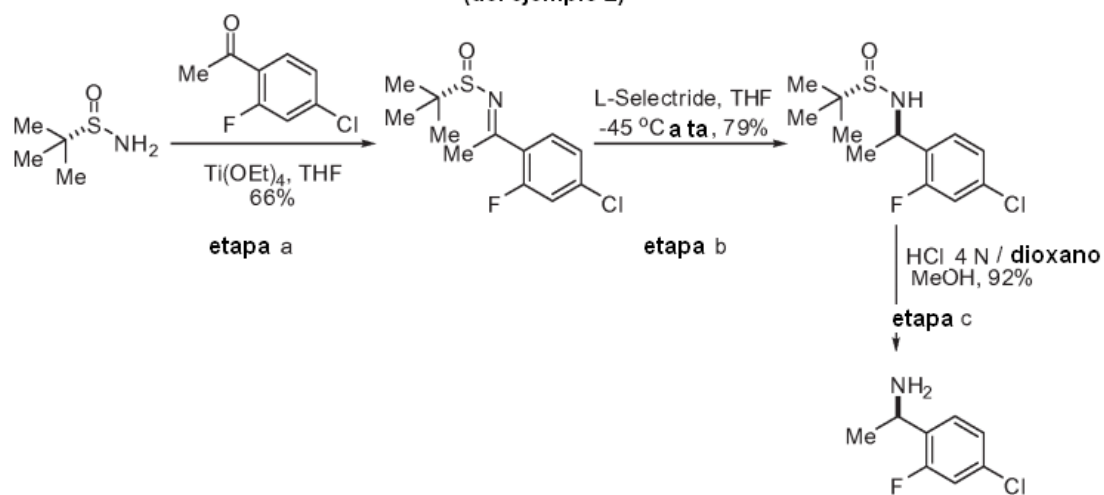
Figura 5
(del ejemplo 2)

Figura 6
(del ejemplo 3)

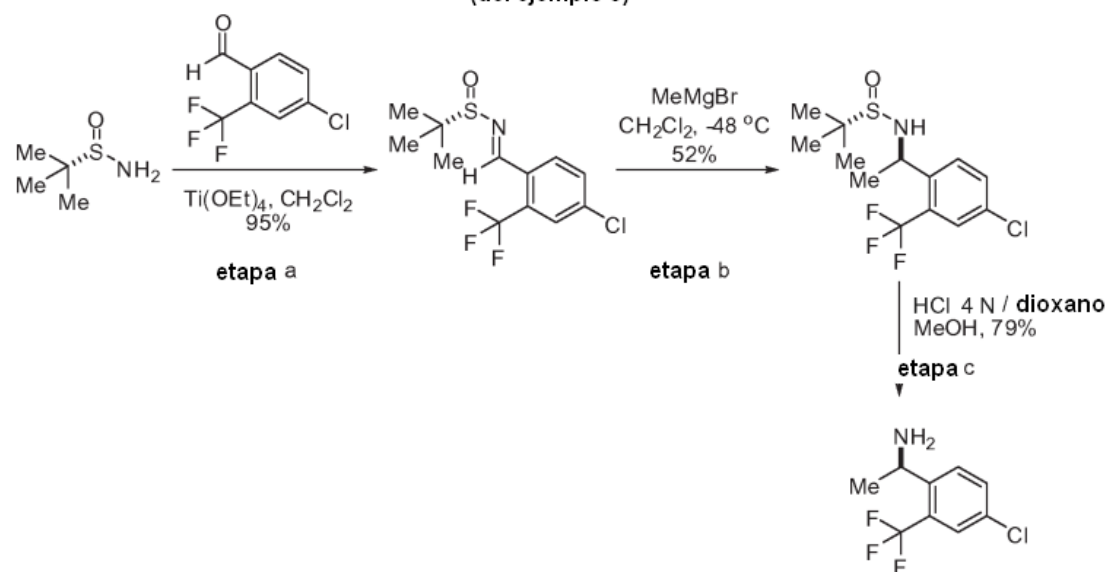


Figura 7
(véase el ejemplo 4)

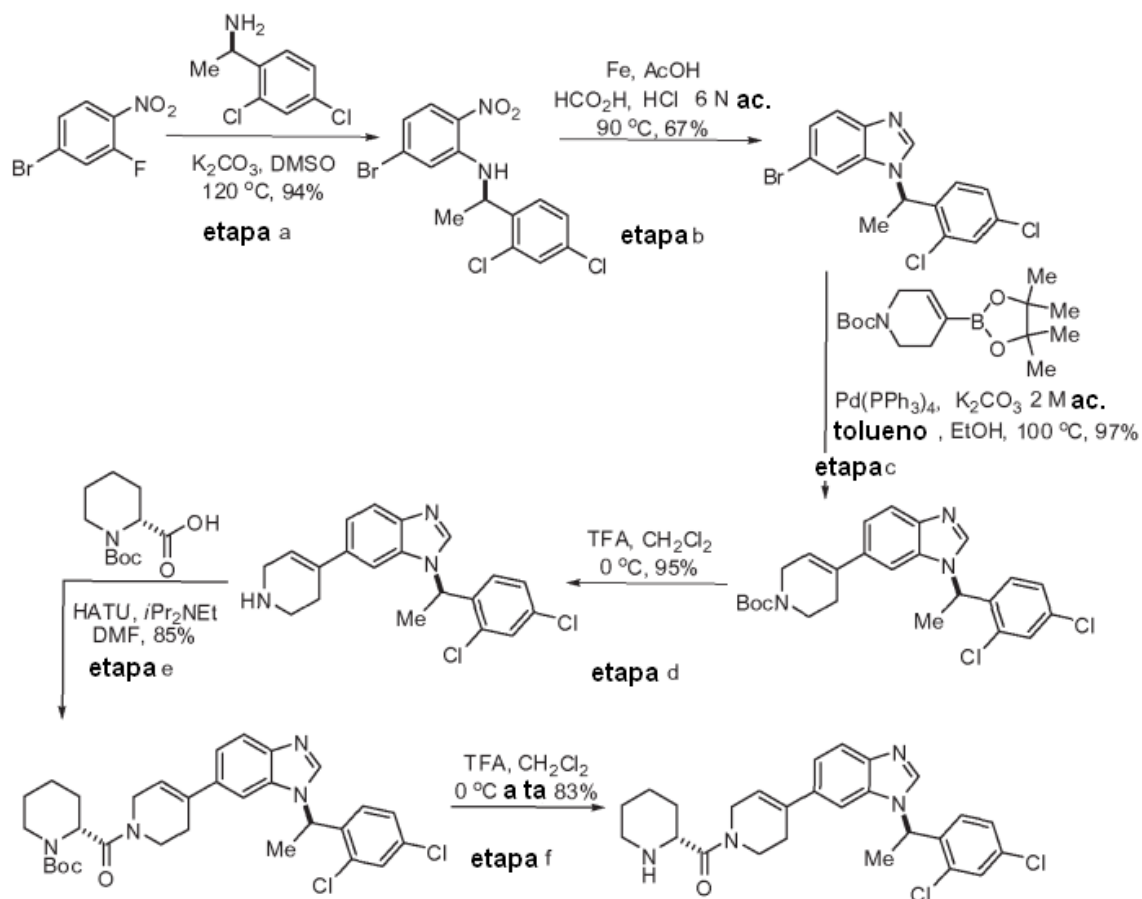
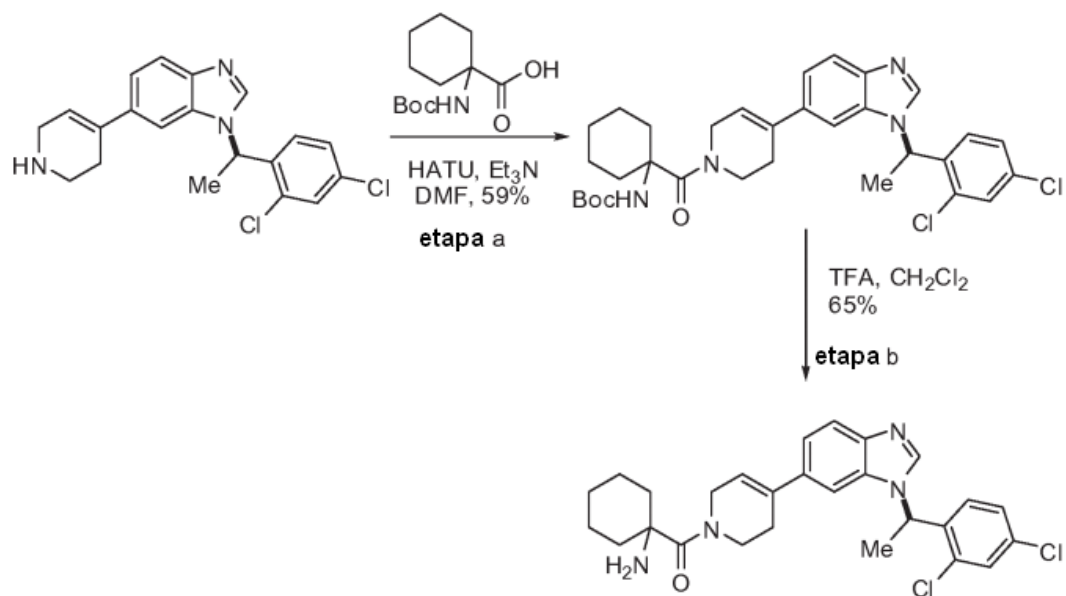


Figura 8

(véase el ejemplo 5)

**Figura 9**

(véase el ejemplo 6)

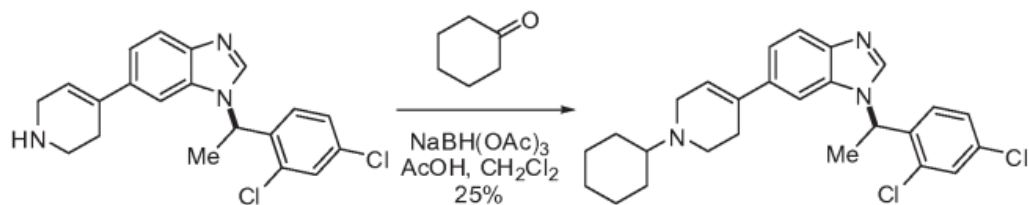


Figura 10

(véase el ejemplo 7)

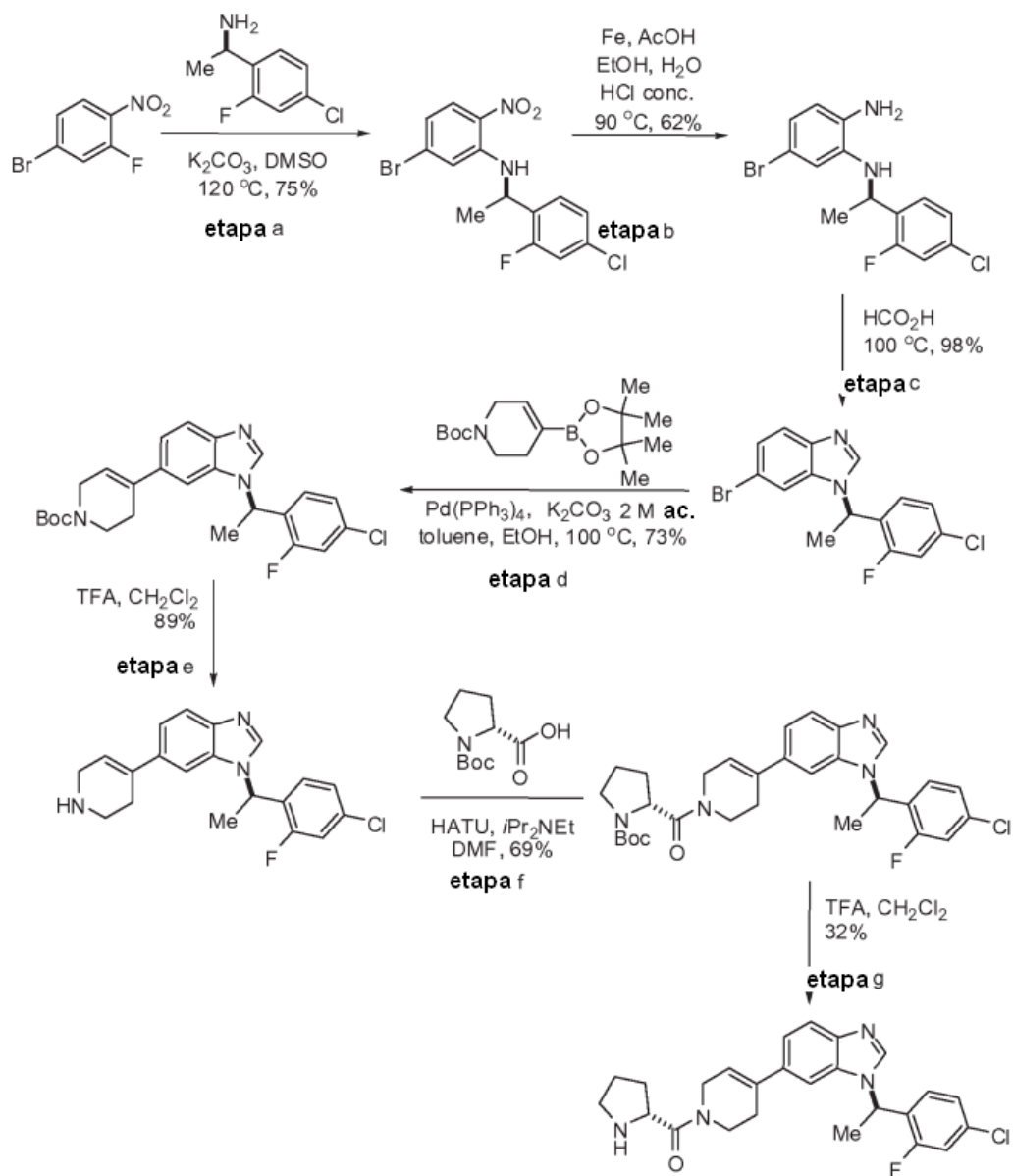


Figura 11
(véase el ejemplo 8)

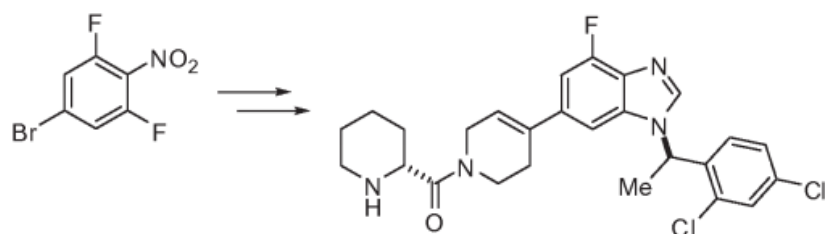


Figura 12
(véase el ejemplo 9)

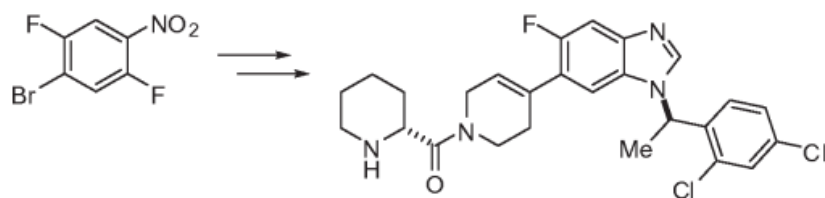


Figura 13

(véase el ejemplo 10)

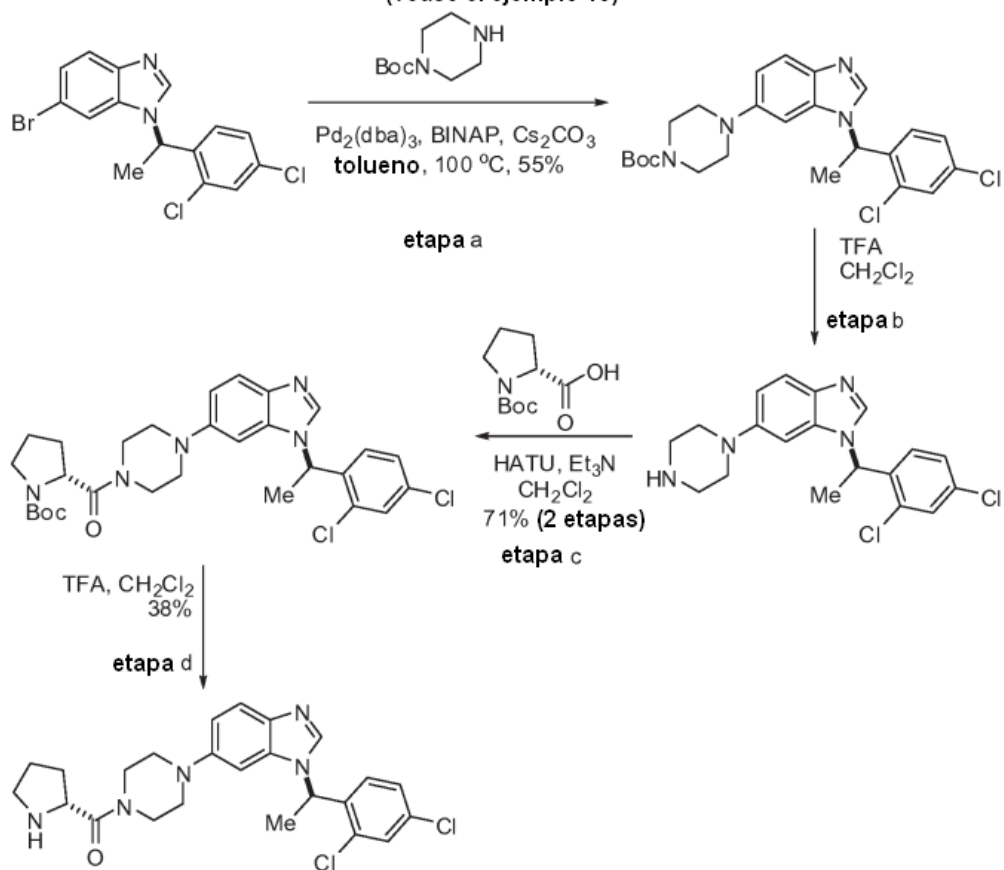
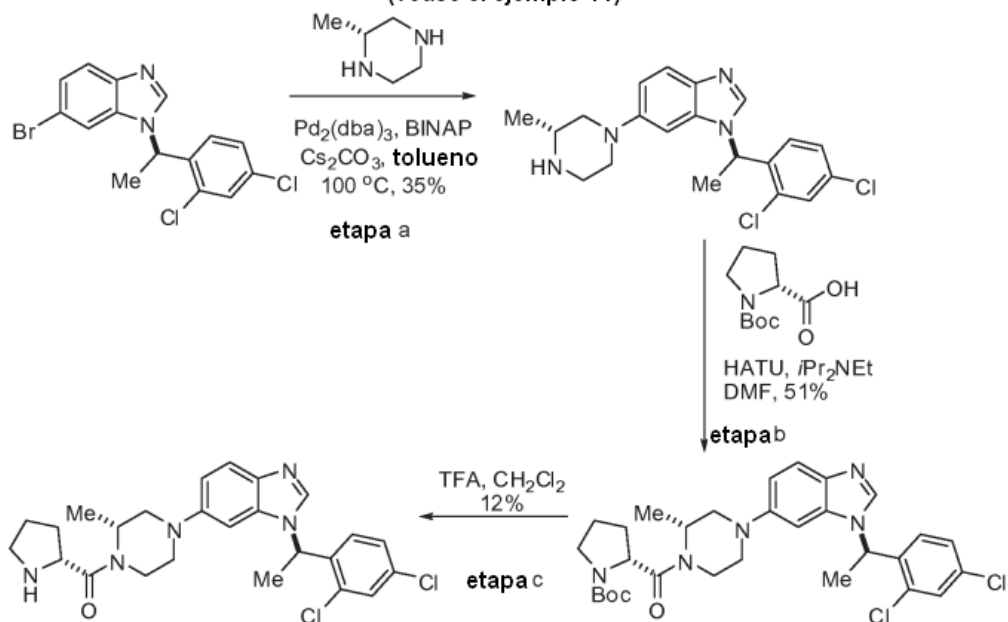


Figura 14

(véase el ejemplo 11)

**Figura 15**

(véase el ejemplo 12)

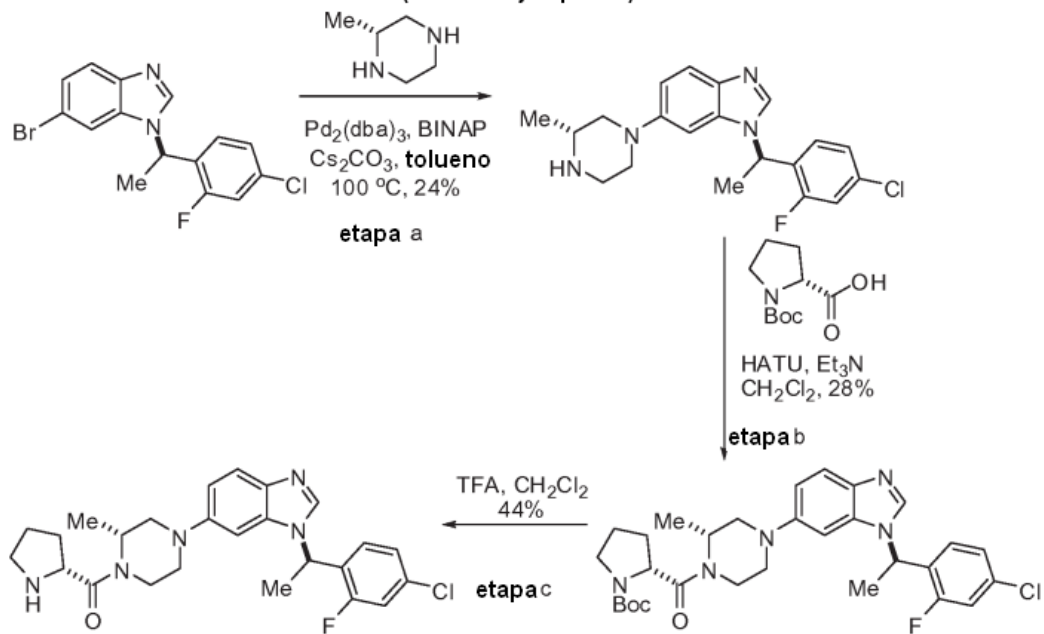


Figura 16

(véase el ejemplo 13)

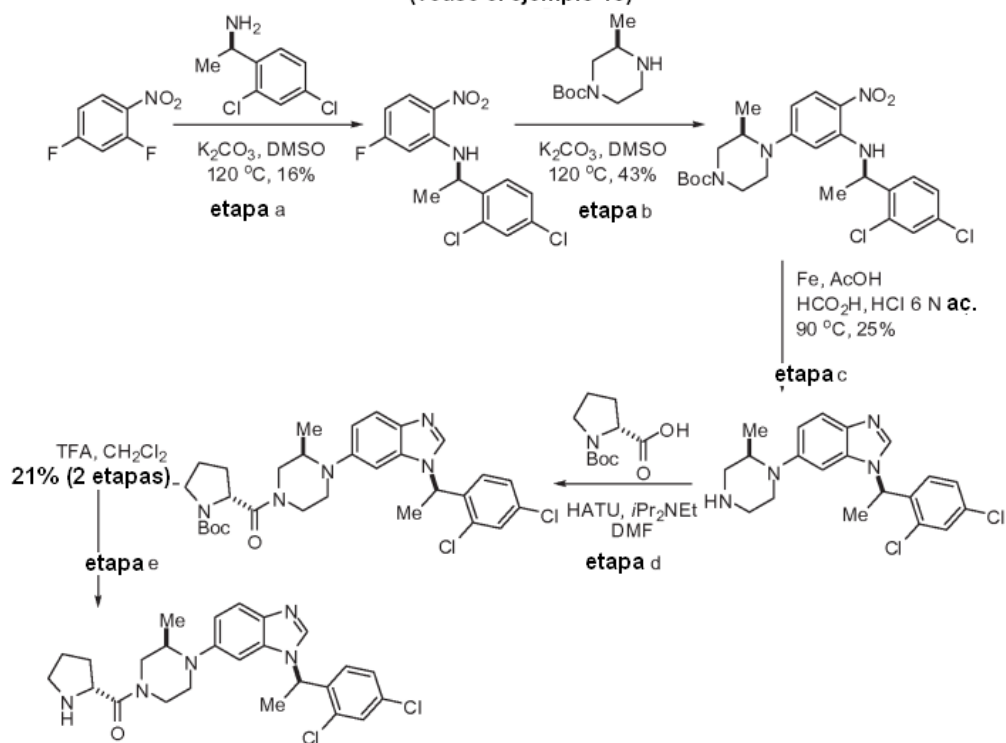


Figura 17

(véase el ejemplo 14)

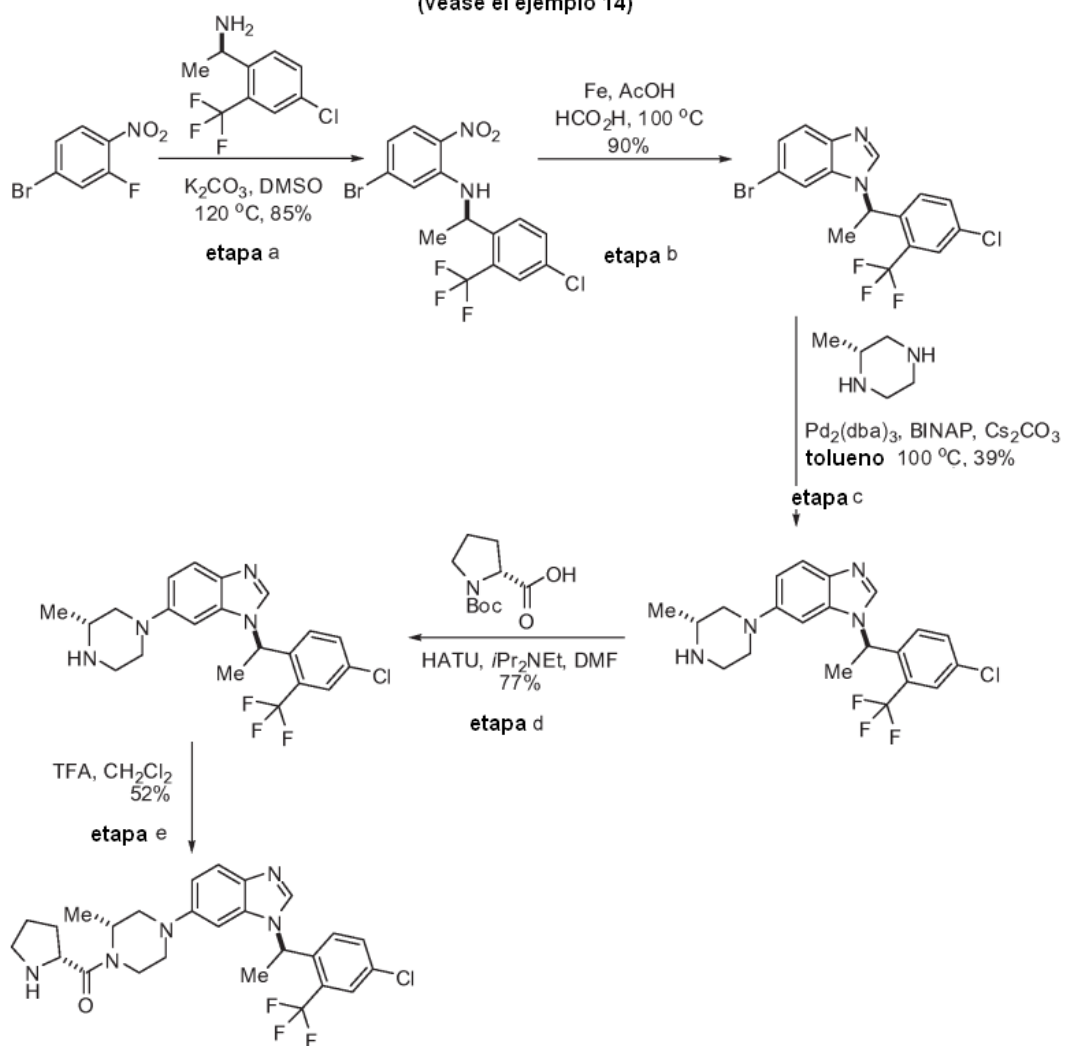


Figura 18

(véase el ejemplo 15)

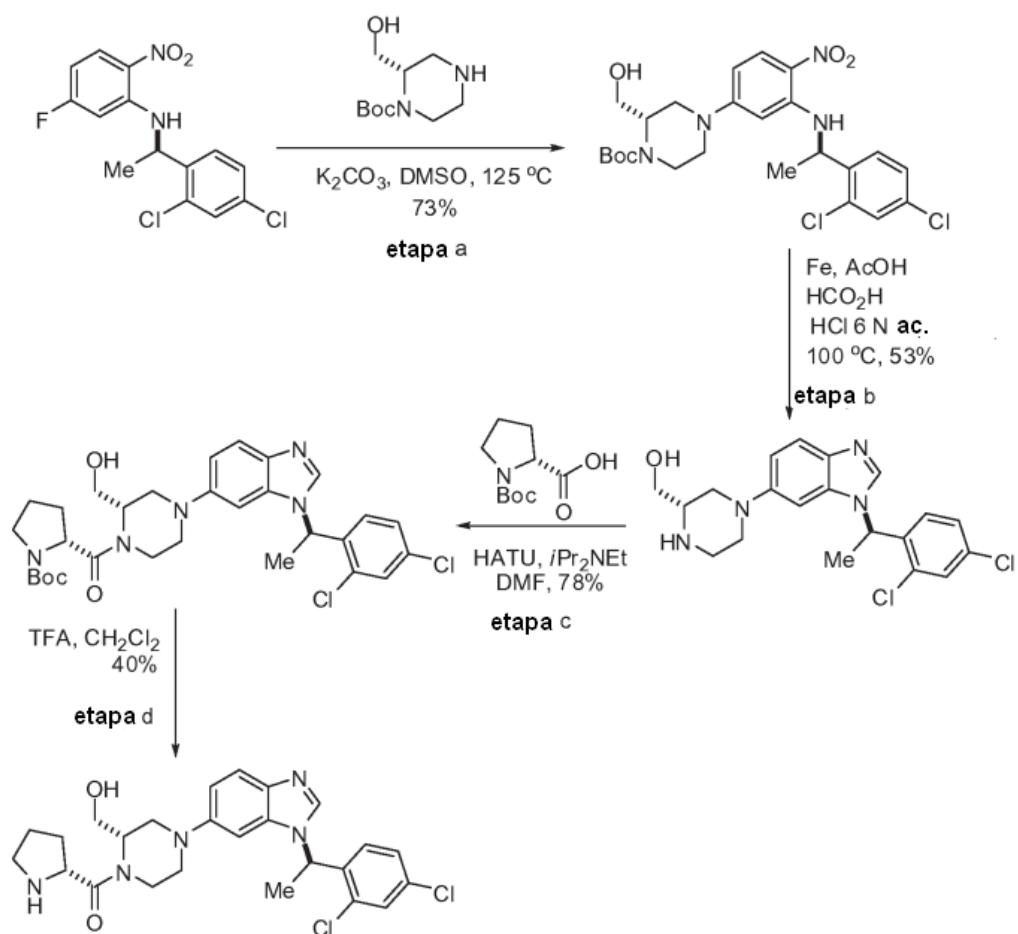


Figura 19

(véase el ejemplo 16)

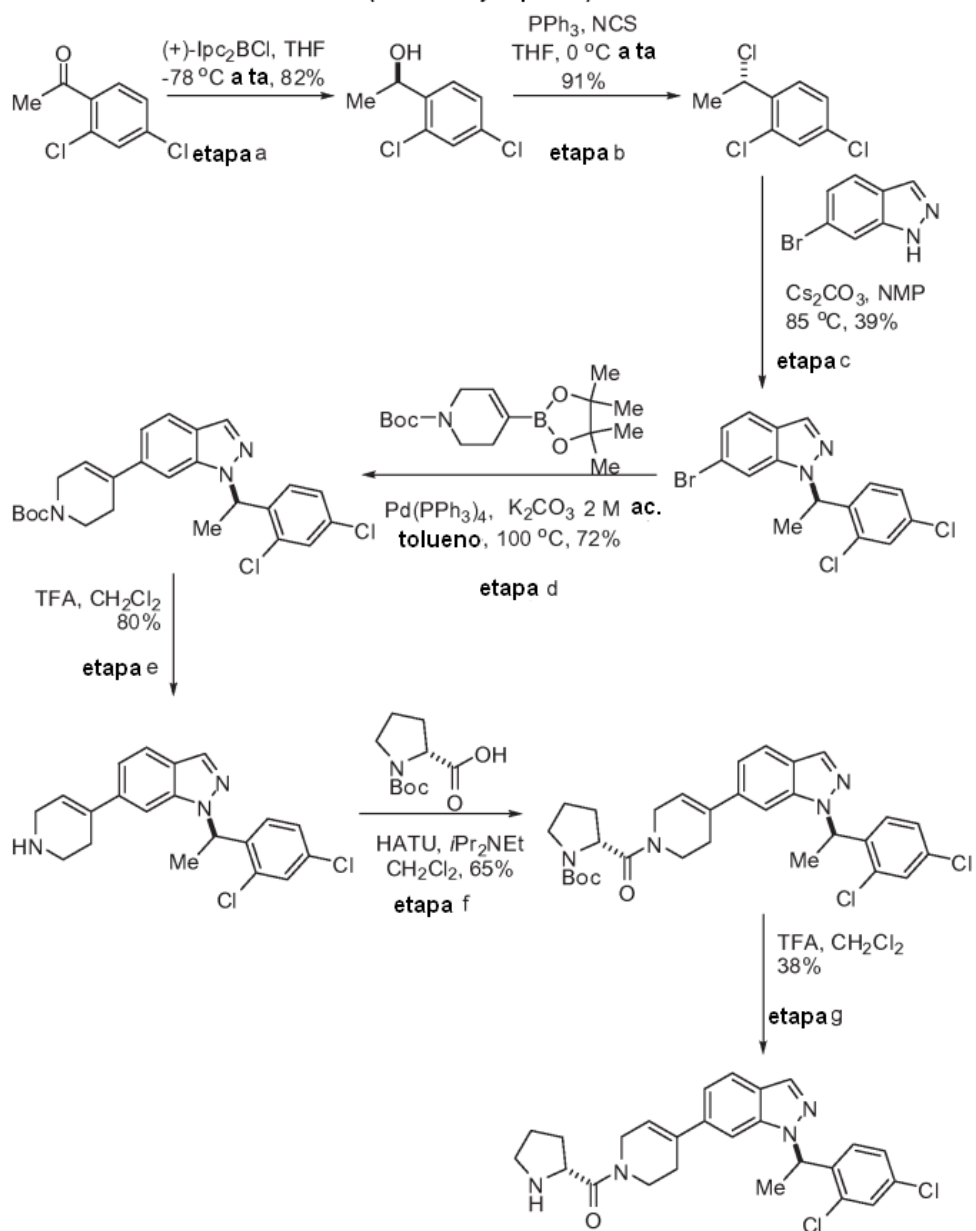


Figura 20
(véase el ejemplo 17)

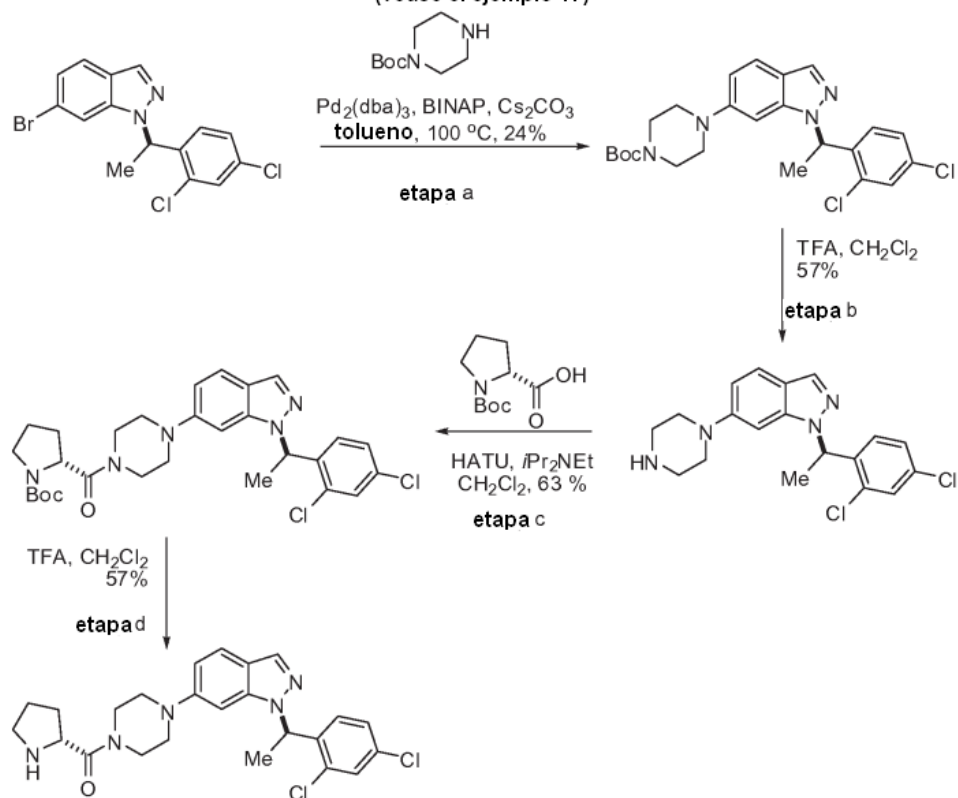


Figura 21

(véase el ejemplo 18)

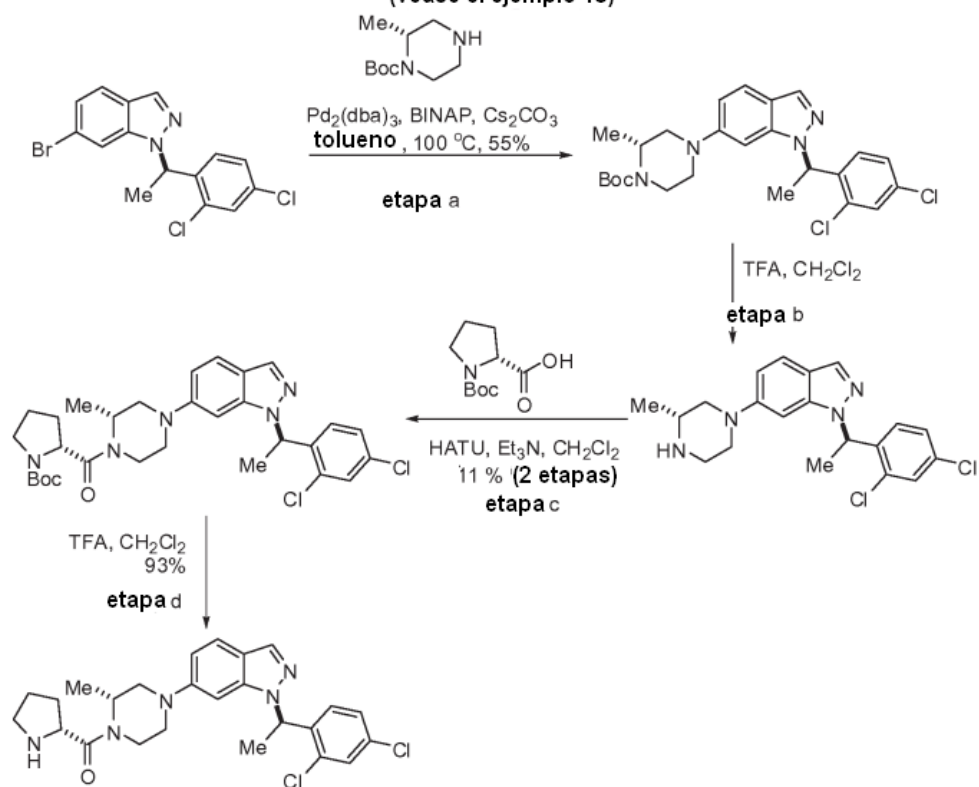


Figura 22

(véase el ejemplo 19)

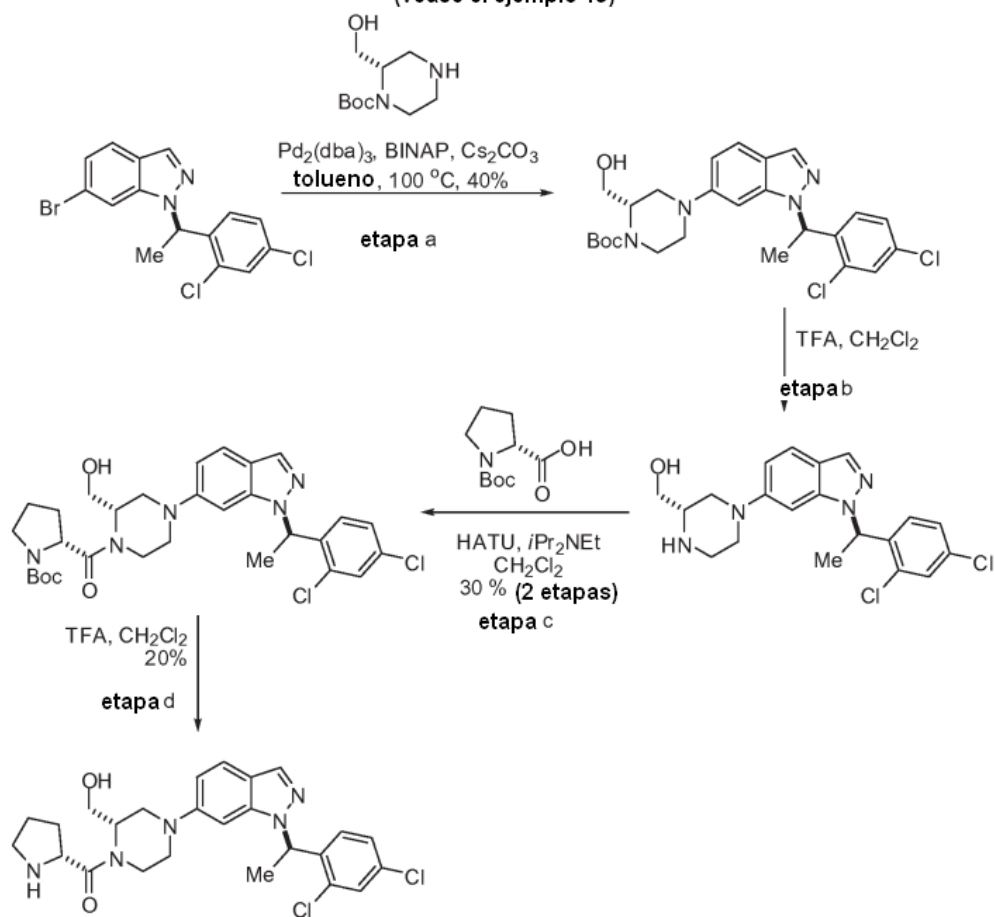


Figura 23

(véase el ejemplo 20)

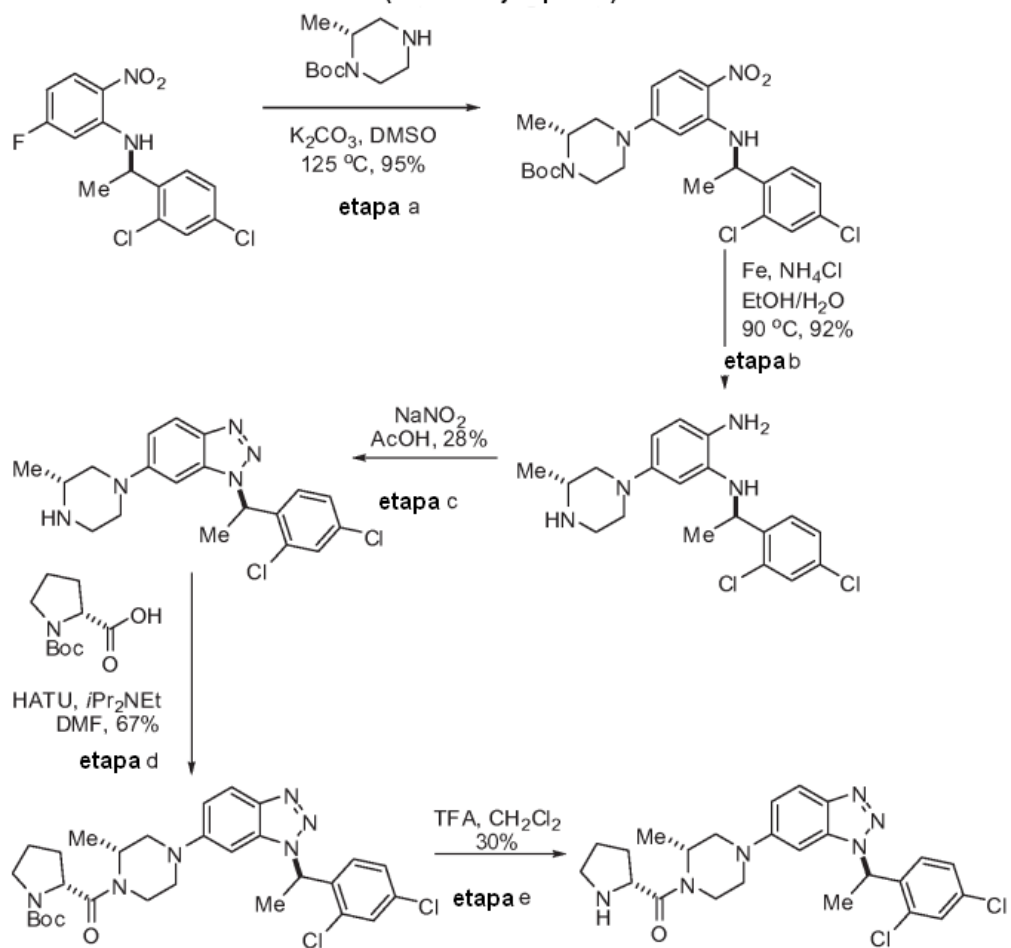


Figura 24
(véase el ejemplo 21)

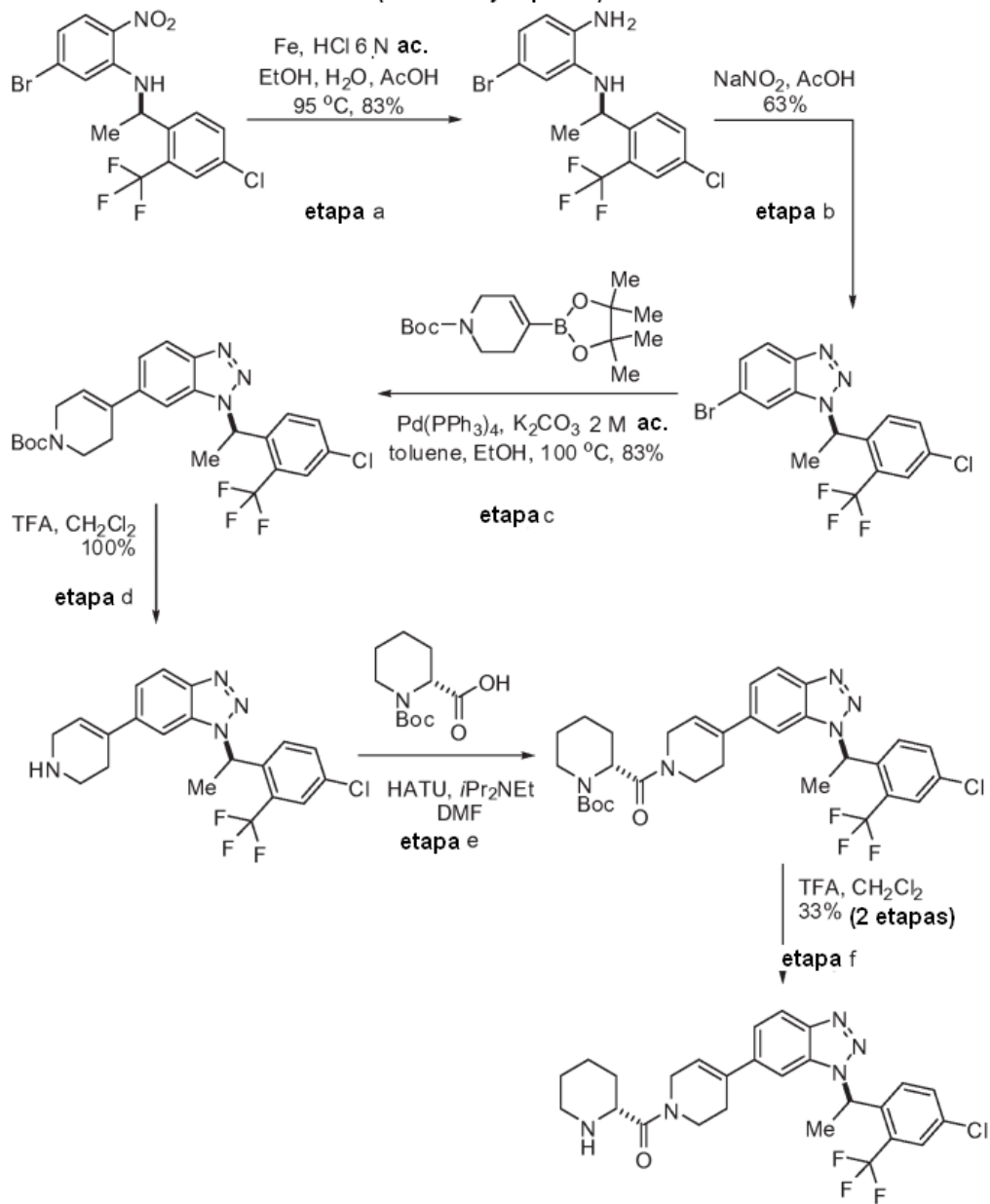


Figura 25

(véase el ejemplo 22)

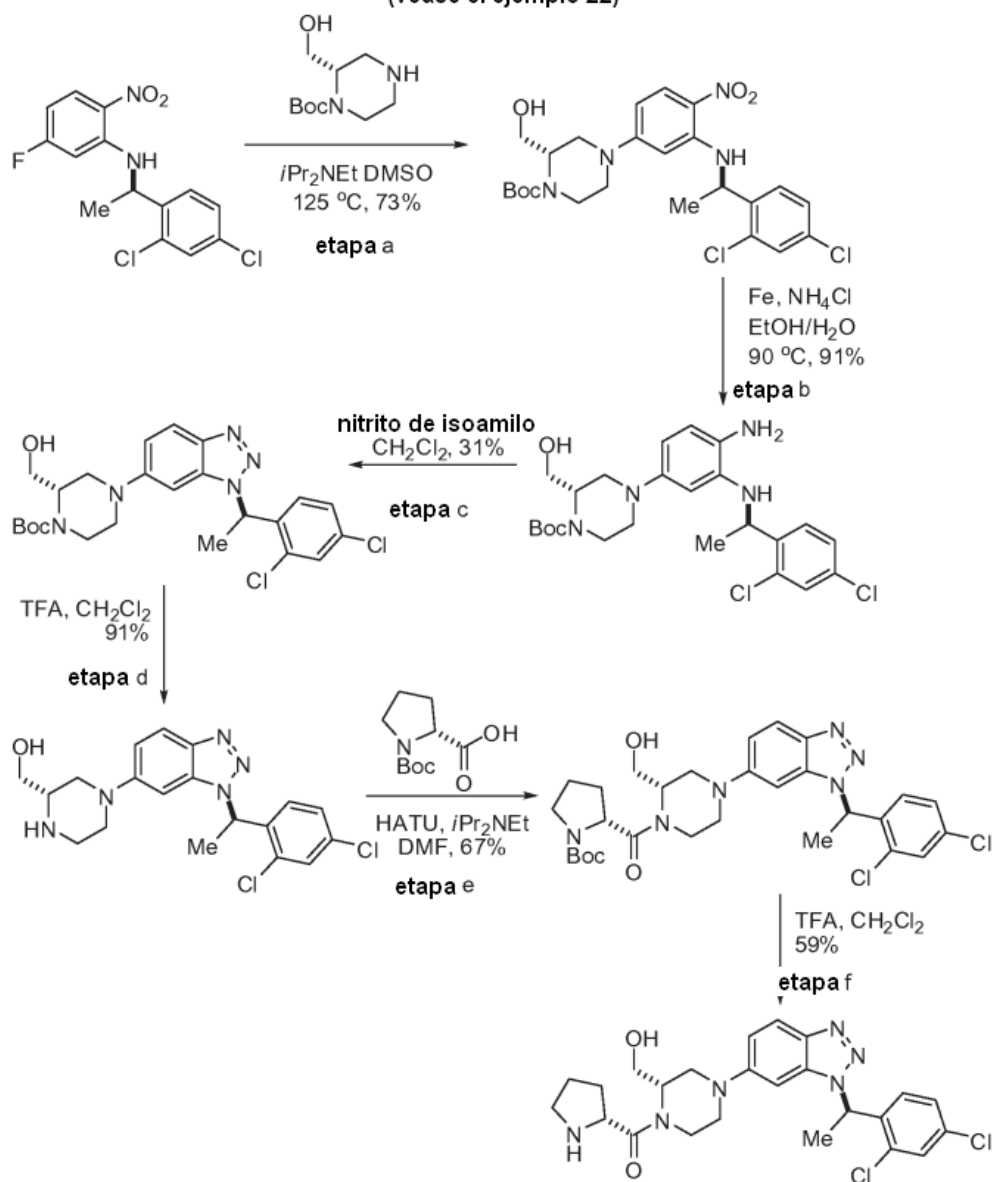


Figura 26A

Ejemplos específicos

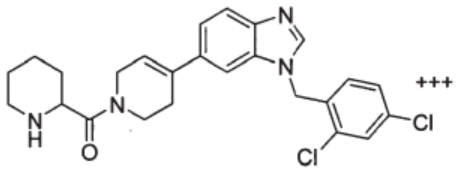
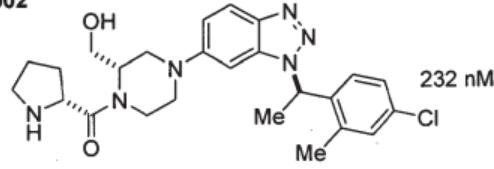
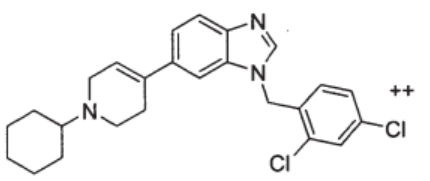
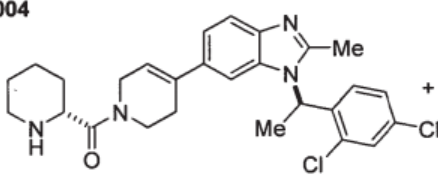
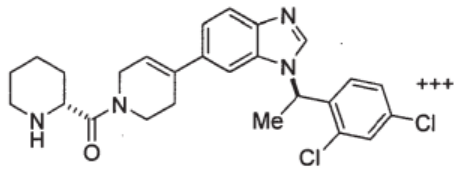
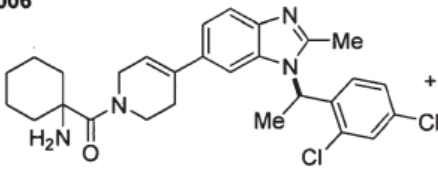
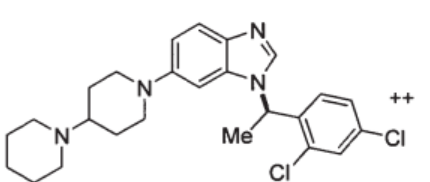
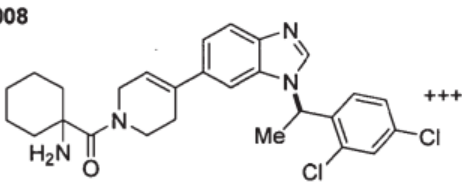
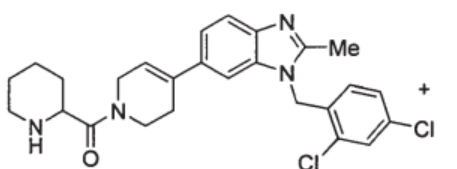
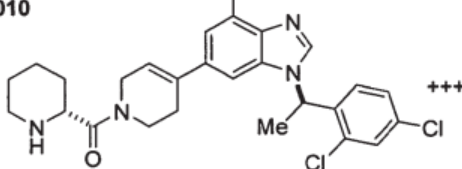
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.001		+++	1.002		232 nM
1.003		++	1.004		+
1.005		+++	1.006		+
1.007		++	1.008		+++
1.009		+	1.010		+++

Figura 26B

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.011		+++	1.012		++
1.013		+	1.014		+++
1.015		+++	1.016		+++
1.017		+++	1.018		++
1.019		+++	1.020		++

Figura 26C

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.021		++	1.022		++
1.023		++	1.024		++
1.025		+++	1.026		+++
1.027		++	1.028		+++
1.029		+	1.030		+++

Figura 26D

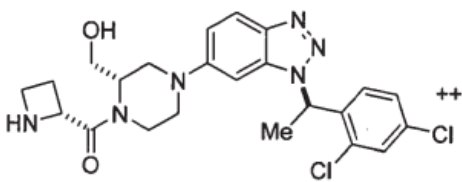
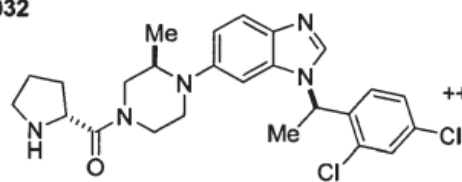
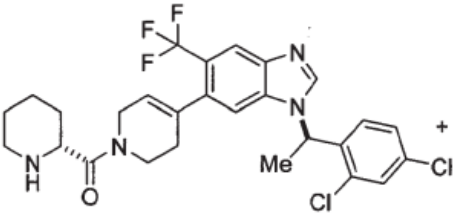
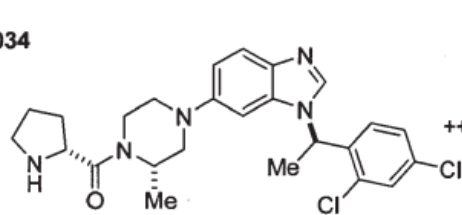
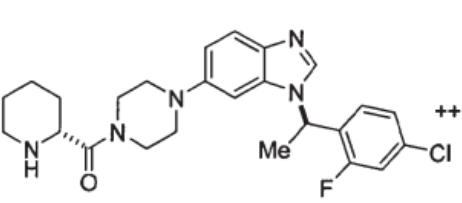
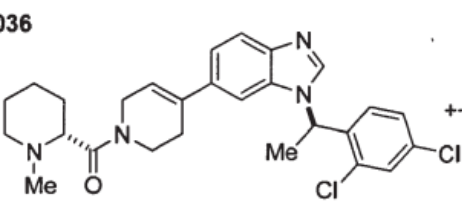
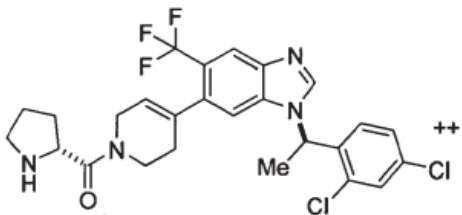
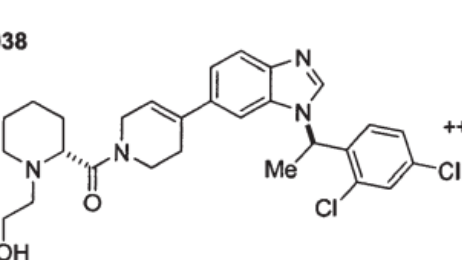
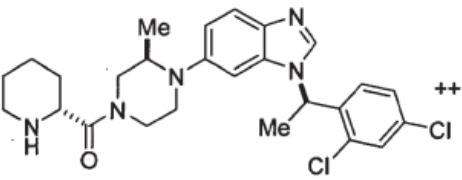
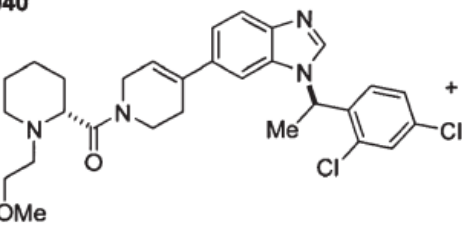
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.031		++	1.032		+++
1.033		+	1.034		++
1.035		++	1.036		++
1.037		++	1.038		++
1.039		++	1.040		+

Figura 26E

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.041		+++	1.042		++
1.043		+	1.044		+++
1.045		+	1.046		+++
1.047		+++	1.048		+
1.049		++	1.050		+++

Figura 26F

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.051		++	1.052		++
1.053		+++.	1.054		++
1.055		+++.	1.056		++
1.057		+++.	1.058		+++.
1.059		++	1.060		++

Figura 26G

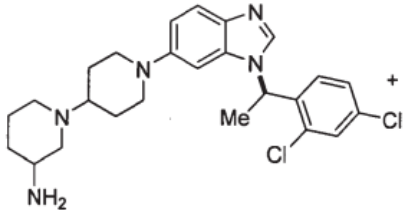
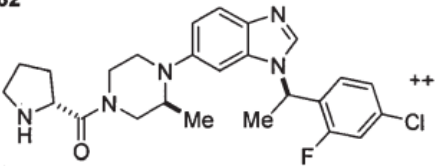
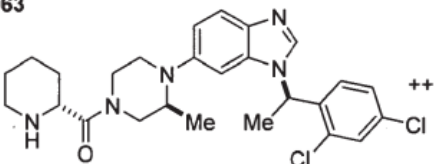
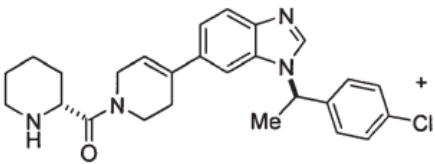
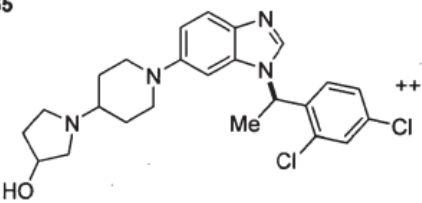
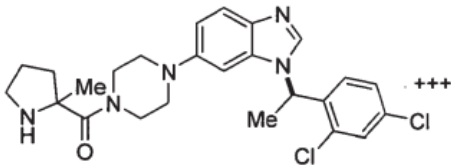
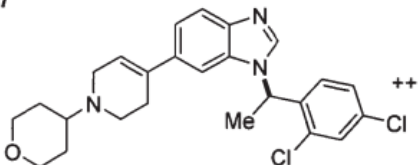
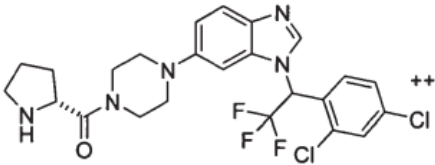
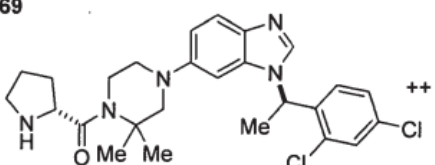
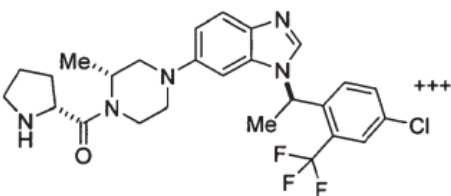
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.061		+	1.062		++
1.063		++	1.064		+
1.065		++	1.066		+++
1.067		++	1.068		++
1.069		++	1.070		+++

Figura 26H

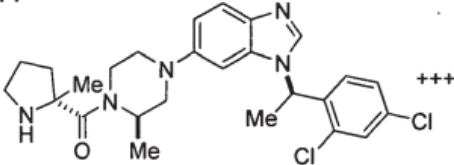
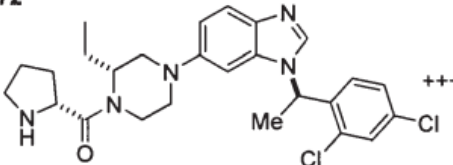
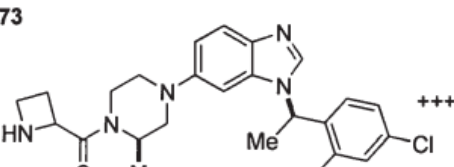
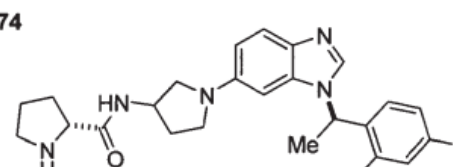
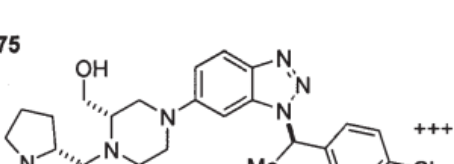
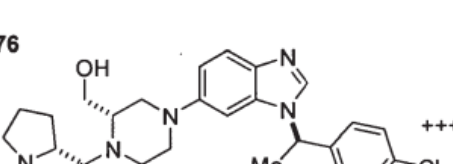
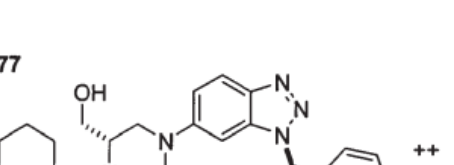
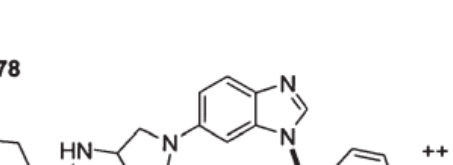
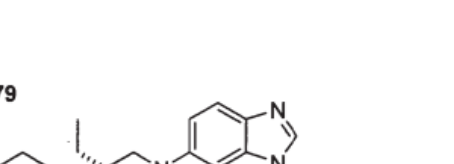
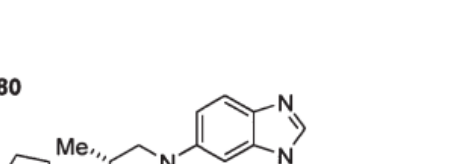
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.071		+++	1.072		+++
1.073		+++	1.074		+++
1.075		+++	1.076		+++
1.077		++	1.078		++
1.079		+++	1.080		+++

Figura 26I

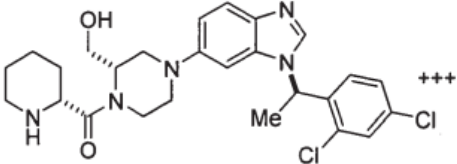
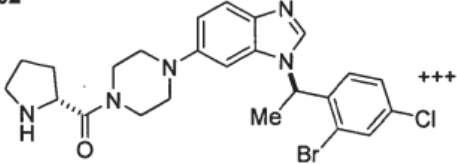
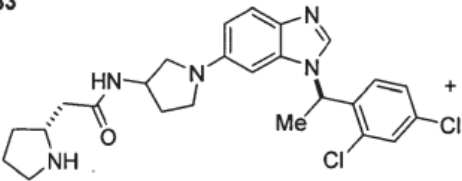
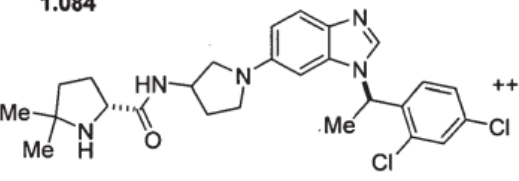
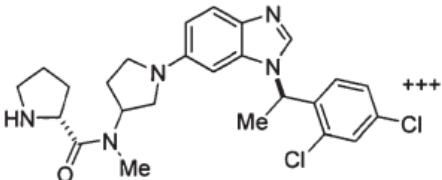
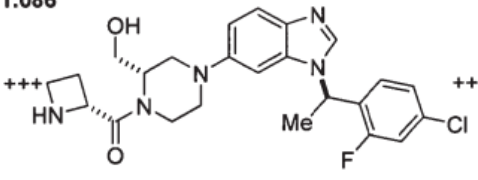
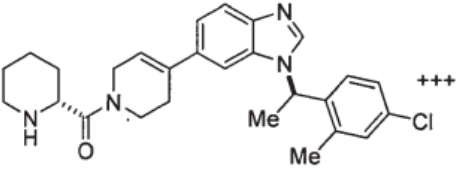
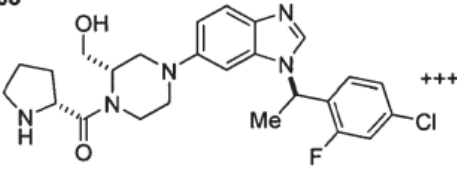
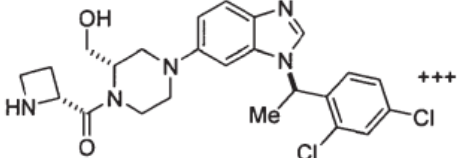
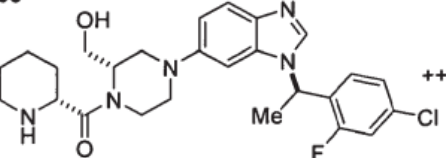
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.081		+++	1.082		+++
1.083		+	1.084		++
1.085		+++	1.086		++
1.087		+++	1.088		+++
1.089		+++	1.090		++

Figura 26J

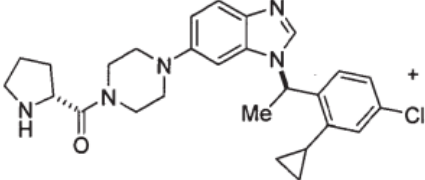
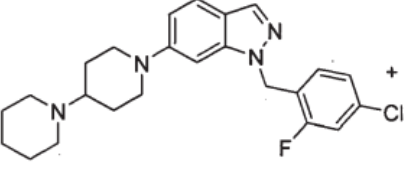
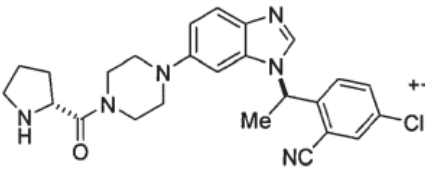
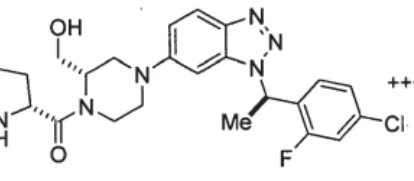
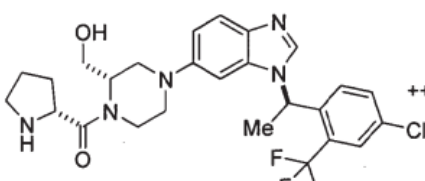
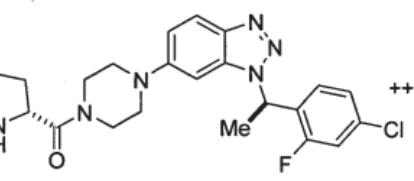
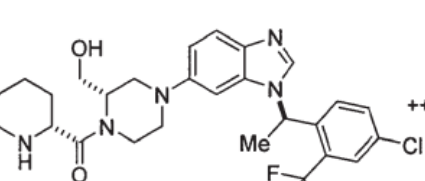
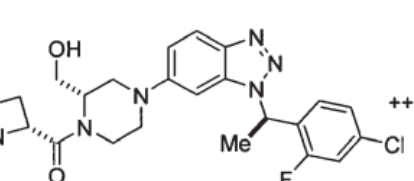
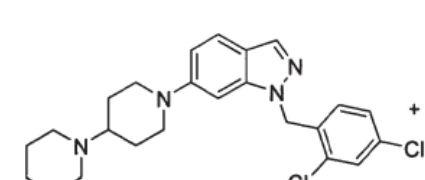
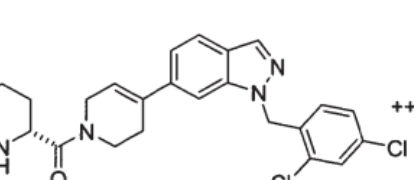
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.091		+	1.092		+
1.093		++	1.094		+++
1.095		+++	1.096		++
1.097		+++	1.098		++
1.099		+	1.100		++

Figura 26K

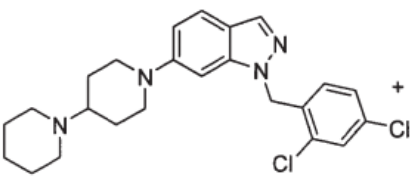
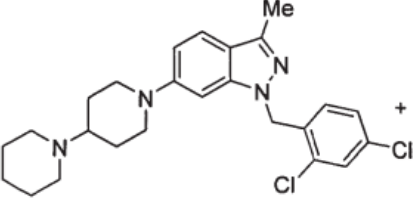
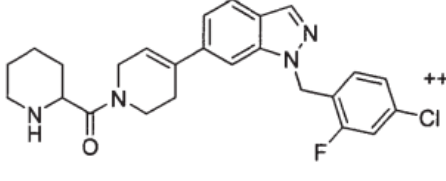
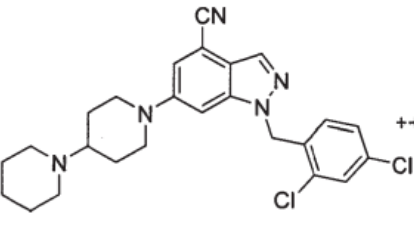
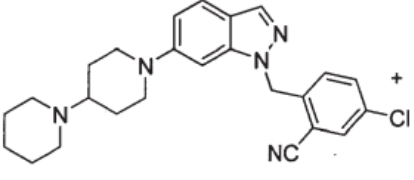
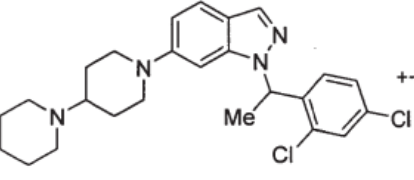
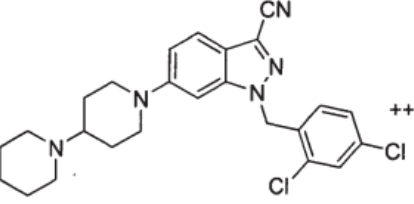
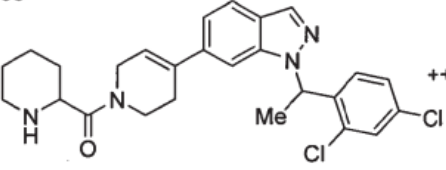
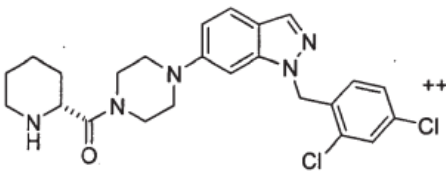
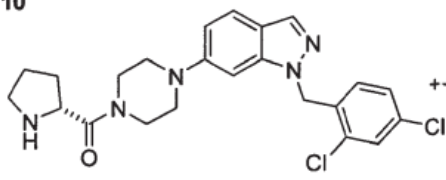
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.101		+	1.102		+
1.103		++	1.104		++
1.105		+	1.106		++
1.107		++	1.108		++
1.109		++	1.110		++

Figura 26L

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.111		++	1.112		++
1.113		+	1.114		++
1.115		++	1.116		++
1.117		+	1.118		++
1.119		+	1.120		++

Figura 26M

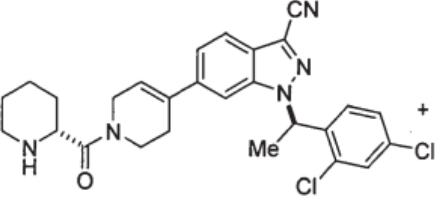
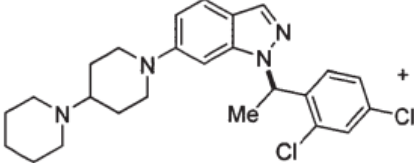
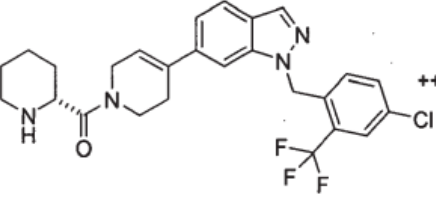
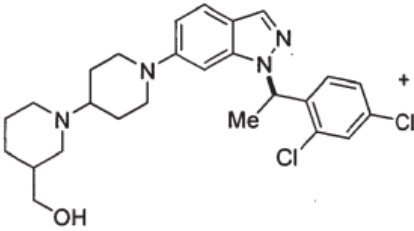
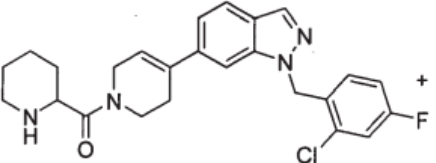
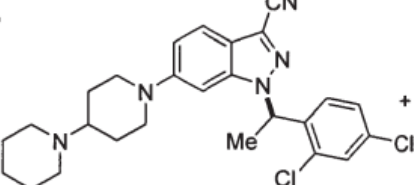
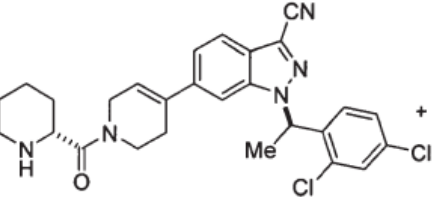
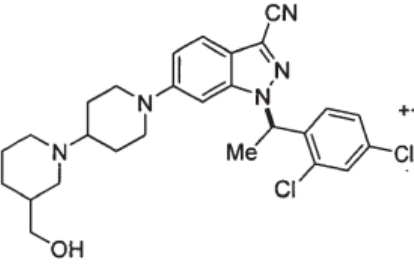
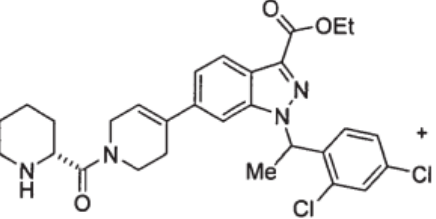
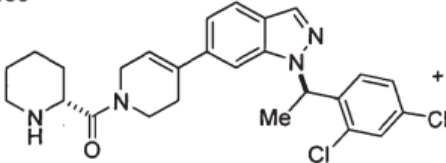
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.121		+	1.122		+
1.123		++	1.124		+
1.125		+	1.126		+
1.127		+	1.128		++
1.129		+	1.130		+

Figura 26N

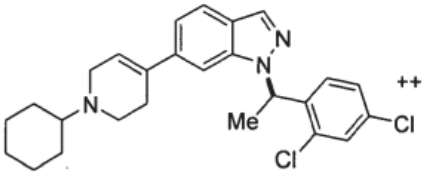
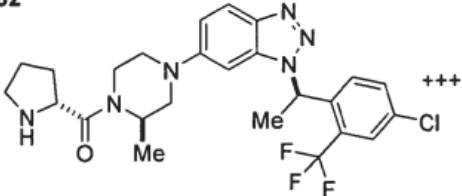
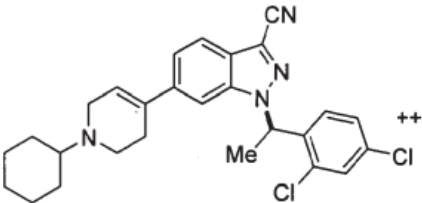
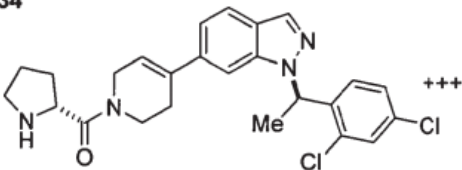
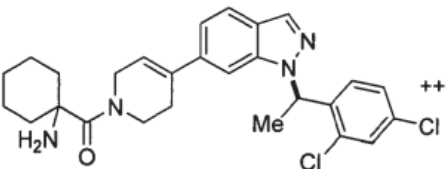
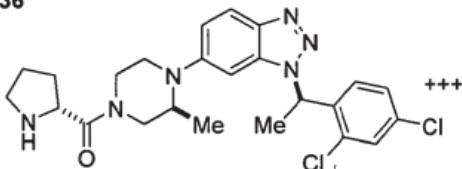
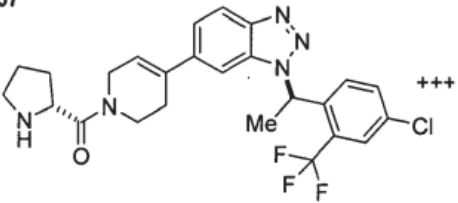
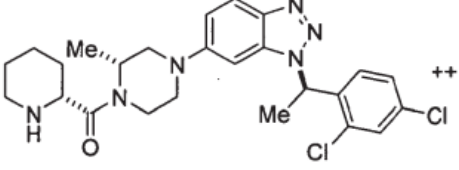
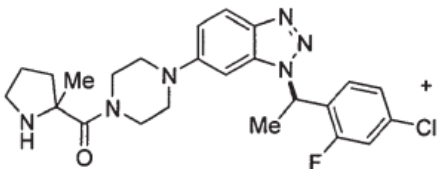
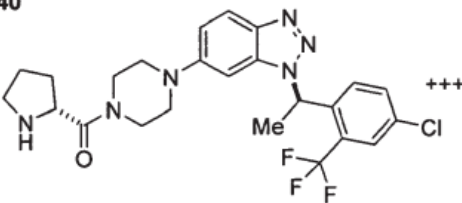
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.131		++	1.132		+++
1.133		++	1.134		+++
1.135		++	1.136		+++
1.137		+++	1.138		++
1.139		+	1.140		+++

Figura 26O

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.141		+++	1.142		++
1.143		++	1.144		++
1.145		+	1.146		+++
1.147		++	1.148		++
1.149		+++	1.150		++

Figura 26P

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.151		+++	1.152		++
1.153		+++	1.154		+
1.155		++	1.156		+++
1.157		+	1.158		+++
1.159		+++	1.160		+++

Figura 26Q

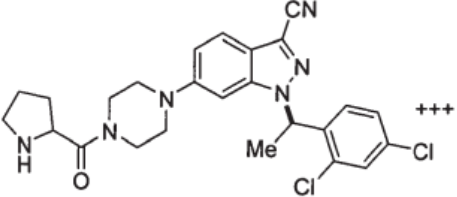
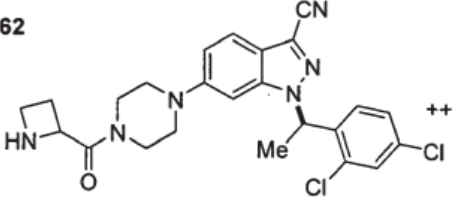
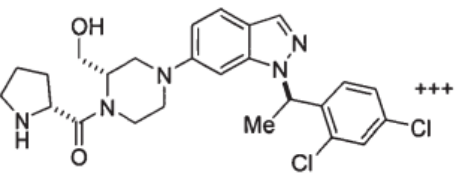
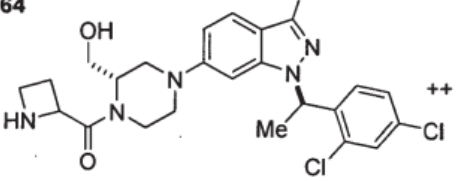
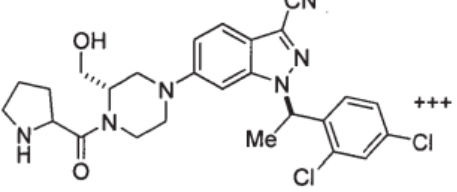
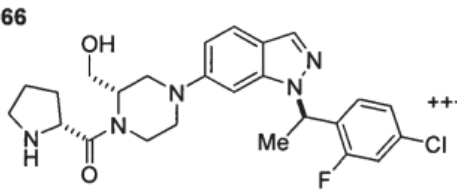
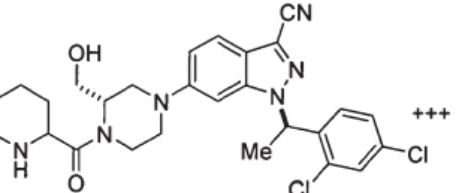
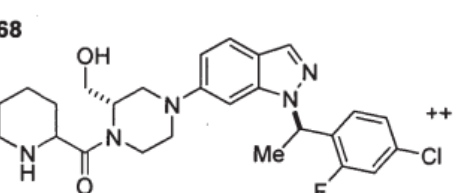
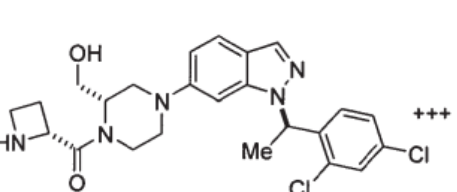
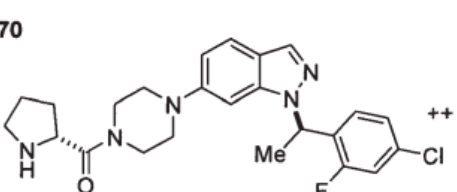
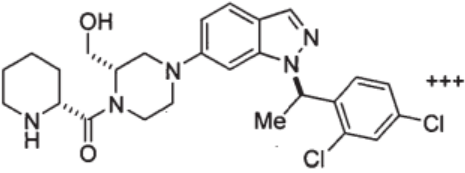
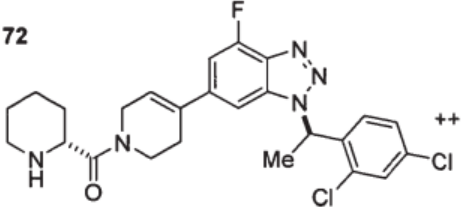
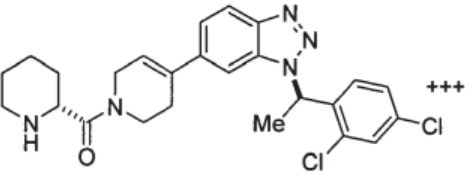
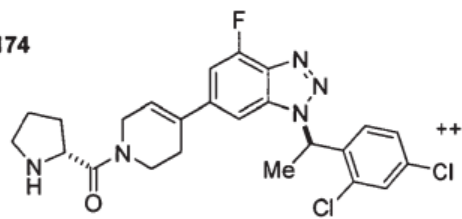
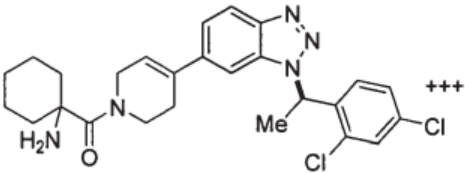
n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.161		+++	1.162		++
1.163		+++	1.164		++
1.165		+++	1.166		+++
1.167		+++	1.168		++
1.169		+++	1.170		++

Figura 26R

n°.	Estructura	Unión a CCR4	n°.	Estructura	Unión a CCR4
1.171		+++	1.172		++
1.173		+++	1.174		+++
1.175		+++			