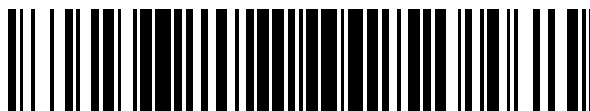


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 994**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/06** (2006.01)  
**C07D 231/40** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013** **PCT/US2013/077257**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14100735**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013** **E 13866291 (1)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 2935227**

54 Título: **Diazolamidas como antagonistas del receptor CCR1**

30 Prioridad:

**21.12.2012 US 201261745444 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.01.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, XI;**  
**DRAGOLI, DEAN R.;**  
**FAN, PINGCHEN;**  
**JAEN, JUAN C.;**  
**LI, YANDONG;**  
**POWERS, JAY P.;**  
**MALATHONG, VIENGKHAM;**  
**PUNNA, SREENIVAS;**  
**TANAKA, HIROKO y**  
**ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 648 994 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

Diazolamidas como antagonistas del receptor CCR1

## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para inhibir la unión de diversas quimiocinas, tales como MIP-1 $\alpha$ , leucotactina, MIP-1 y RANTES, al receptor CCR1. Como antagonistas o moduladores para el receptor CCR1, los compuestos y las composiciones tienen utilidad en métodos para tratar patologías y enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

La salud humana depende de la capacidad del organismo para detectar y destruir patógenos exógenos que de lo contrario podrían consumir recursos valiosos para el individuo y/o inducir enfermedades. El sistema inmunitario, que comprende leucocitos (glóbulos blancos de la sangre (WBC): linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas y células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos)), tejidos linfoides y vasos linfoides, es el sistema de defensa del organismo. Para combatir una infección, los glóbulos blancos de la sangre circulan por todo el organismo para detectar patógenos. Una vez que se ha detectado un patógeno, se reclutan células inmunitarias innatas y particularmente linfocitos T citotóxicos en el sitio de infección para destruir al patógeno. Las quimiocinas actúan como balizas moleculares para el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias, tales como los linfocitos, monocitos y granulocitos, identificando los sitios donde se encuentran los patógenos.

A pesar de la regulación de los patógenos por parte del sistema inmunitario, se puede desencadenar una cierta señalización de quimiocinas inadecuada y se ha atribuido al desencadenamiento o la sustentación de trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otros. Por ejemplo, en la artritis reumatoide, la acumulación no regulada de quimiocinas en las articulaciones atrae y activa a los macrófagos y linfocitos T infiltrativos. Las actividades de estas células inducen la proliferación de células sinoviales que ocasiona, al menos en parte, inflamación y en última instancia pérdida de hueso y cartílago (véase DeVries, M.E., et al., *Semin Immunol* 11 (2):95-104 (1999)). Un rasgo distintivo de algunas enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple, es el reclutamiento de monocitos/macrófagos y linfocitos T mediado por quimiocinas en el sistema nervioso central (véase Kennedy, et al., *J. Clin. Immunol.* 19(5):273-279 (1999)). Se ha vinculado el reclutamiento por quimiocinas de WBC destructivos en trasplantes con el rechazo posterior. Véase, DeVries, M.E., et al., anteriormente citado. Ya que las quimiocinas desempeñan papeles centrales en la inflamación y el desarrollo de linfocitos, la capacidad para manipular de un modo específico su actividad tiene un impacto enorme para aliviar y detener enfermedades que en la actualidad no tienen un tratamiento satisfactorio. Además, puede minimizarse el rechazo de trasplantes sin los efectos generalizados y que causan complicaciones de los costosos fármacos inmunosupresores.

Las quimiocinas, un grupo de más de 40 péptidos pequeños (7-10 kD), se ligan con los receptores expresados principalmente en los WBC o las células de origen inmunitario y señalizan a través de las cascadas de señalización acopladas a proteína G para mediar sus funciones quimioatrayentes y quimioestimulantes. Los receptores pueden unirse a más de un ligando; por ejemplo, el receptor CCR1 se liga con las quimiocinas RANTES (regulado en la activación, expresado en linfocitos T normales), MIP-1 $\alpha$  (proteína inflamatoria de macrófagos), MIP-1/CK $\beta$ 8 y leucotactina (entre otras con afinidades menores). Hasta la fecha, se conocen 24 receptores de quimiocinas. La mayoría de las quimiocinas, múltiples receptores de unión a ligando y diferentes perfiles de receptor en las células inmunitarias permiten respuestas inmunitarias estrechamente controladas y específicas. Véase, Rossi, et al., *Ann. Rev. Immunol.* 18(1):217-242 (2000). La actividad de las quimiocinas puede controlarse mediante la modulación de sus receptores correspondientes, tratando las enfermedades inflamatorias e inmunológicas relacionadas y permitiendo los trasplantes de órganos y tejidos.

El receptor CCR1 y sus ligandos de quimiocina, incluyendo, por ejemplo, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1/CK $\beta$ 8, leucotactina y RANTES, representan dianas terapéuticas significativas (véase Saeki, et al., *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) ya que se han relacionado con la artritis reumatoide, el rechazo de trasplantes (véase, DeVries, M.E., et al., anteriormente citado) y la esclerosis múltiple (véase, Fischer, et al., *JNeuroimmunol.* 110(1-2):195-208 (2000); Izikson, et al., *J. Exp. Med.* 192(7):1075-1080 (2000); y Rottman, et al., *Eur. J. Immunol.* 30(8):2372-2377(2000). De hecho, se han descubierto anticuerpos bloqueantes de la función, ligandos de receptores de quimiocinas modificados y pequeños compuestos orgánicos, de los cuales se ha demostrado con éxito que algunos previenen o tratan algunas enfermedades relacionadas con las quimiocinas (revisado en Rossi, et al., anteriormente citado). De manera notable, en un modelo experimental de artritis reumatoide, se reduce el desarrollo de la enfermedad cuando se administra un ligando de RANTES modificado que bloquea la señal (véase Plater-Zyberk, et al., *Immunol Lett.* 57(1-3): 117-120 (1997)). Aunque las terapias con anticuerpos bloqueantes de la función y con pequeños péptidos son prometedoras, adolecen del riesgo de degradación, semividas extremadamente cortas una vez han sido administrados y un gasto prohibitivo a la hora de desarrollarlos y fabricarlos, característicos de la mayoría de proteínas. Son preferibles los compuestos orgánicos pequeños ya que normalmente tienen semividas *in vivo* más largas, requieren menos dosis para ser eficaces, normalmente pueden administrarse por vía oral y por consiguiente, tienen un menor coste. Se han descrito con anterioridad algunos antagonistas de CCR1 (véase Hesselgesser, et al.,

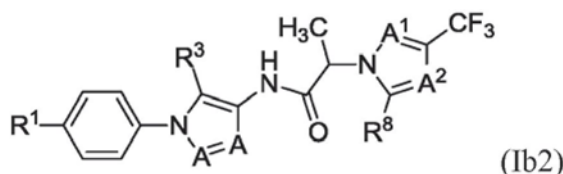
J. Biol. Chem. 273(25): 15687-15692 (1998); Ng, et al., J. Med. Chem. 42(22):4680-4694 (1999); Liang, et al., J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000); y Liang, et al., Eur. J. Pharmacol. 389(1):41-49 (2000)). A la vista de la eficacia demostrada para el tratamiento de enfermedades en modelos animales (véase Liang, et al., J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000)), se ha continuado investigando para identificar compuestos adicionales que puedan usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la señalización de CCR1.

El documento US 2008/004278 describe compuestos de pirazol-amina útiles para tratar afecciones asociadas con p38-cinasa.

El documento US 2011/230521 describe compuestos de pirazol útiles para tratar enfermedades y trastornos mediados por la actividad de CCR1.

## Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos representados mediante la estructura (Ib2):



en la que

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH;

A<sup>1</sup> es N o C(R<sup>5</sup>);

A<sup>2</sup> es N o C(R<sup>7</sup>);

R<sup>1</sup> es Cl o F;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, hidroalquilo C<sub>1-8</sub>, en la que las porciones alquilo de R<sup>3</sup> están además opcionalmente sustituidas por 1-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, hidroalquilo C<sub>1-8</sub>, -OR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como los vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y en los que las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están además opcionalmente sustituidas por 1-3 R<sup>a</sup>; y

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, dialquilamino C<sub>1-8</sub>, carboxamida, carboxi éster de alquilo C<sub>1-4</sub>, ácido carboxílico, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como los compuestos para su uso en un método principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización de CCR1.

## Descripción detallada de la invención

### I. Abreviaturas y definiciones

El término «alquilo», por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir C<sub>1-8</sub> significa de uno a ocho carbonos). 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 manera similar, el término «alquino» se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-penta-dienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término «cicloalquilo» se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y que están totalmente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre los vértices del anillo. «Cicloalquilo» también se refiere a anillos de hidrocarburos policíclicos y bicíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término «heterocicloalcano» o «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 cuaternizados. El

heterocicloalcano puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcano incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalcano puede unirse al resto de la molécula a través de un anillo de carbono o un heteroátomo.

El término «alquileo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ejemplifica en  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un «alquilo inferior» o «alquileo inferior» es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene cuatro o menos átomos de carbono. De forma análoga, «alquilenilo» y «alquinileno» se refiere a las formas insaturadas del «alquileo» que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, una línea ondulada, «» que inserta un enlace simple, doble o triple en cualquier estructura química representada en el presente documento, representa el punto de unión del enlace simple, doble, o triple al resto de la molécula.

Los términos «alcoxi», «alquilamino» y «alquiltio» (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos 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 grupos dialquilamino, las porciones 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. En consecuencia, un grupo representado como dialquilamino o  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  está destinado a incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

El término «di-(alquil  $\text{C}_{1-4}$ )amino-alquilo  $\text{C}_{1-4}$ » se refiere a un grupo amino que lleva dos grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$  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  $\text{C}_{1-4}$  (un grupo de enlace alquileo de uno a cuatro carbonos). Ejemplos de grupos di-(alquil  $\text{C}_{1-4}$ )amino-alquilo  $\text{C}_{1-4}$  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 lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, términos tales como «haloalquilo», están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término «haloalquilo  $\text{C}_{1-4}$ » está destinado a incluir trifluorometilo, 2, 2, 2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término «arilo» significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. El término «heteroarilo» se refiere a grupos arilo (o anillos) 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 cuaternizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzoimidazolo, benzopirazolo, benzotriazolo, benzoisoxazolo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizino, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienil 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 descritos a continuación.

El término «arilalquilo» está destinado a incluir aquellos 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» está destinado a incluir aquellos 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, se referirán a formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen los grupos con frecuencia denominados alquileo, alqueno, alquino y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NH}\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH}\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$  en un número que oscila entre cero y  $(2\text{ m}'+1)$ , en los que  $\text{m}'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical.  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  cada uno se refiere independientemente a hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  no sustituido, arilo no

sustituido, arilo sustituido por 1-3 halógenos, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> o tioalcoxi C<sub>1-8</sub>, o grupos aril-alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituidos. 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'' está destinado a incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De forma análoga, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente se seleccionan entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R',, -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, perfluoro alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y perfluoro alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo no sustituido, (arilo no sustituido)-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una correa de alquileo de 1-4 átomos de carbono.

Dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace simple, y q es un número entero de entre 0 y 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de entre 1 y 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en la que s y t son independientemente números enteros de entre 0 y 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)<sub>2</sub>NR'- se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, el término «heteroátomo» está destinado a incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término «sales farmacéuticamente aceptables» está destinado a incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos 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 dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen 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, teobromina, 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 dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídricos, bromhídricos, nítricos, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfóricos, monohidrógenofosfóricos, dihidrógenofosfóricos, sulfúricos, monohidrógenosulfúricos, hidródicos o fosforosos y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos 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 como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M., y col., «Sales farmacéuticas», Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados 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 de ácido.

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

Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos 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 por

métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, los diastereómeros, los isómeros geométricos, los regioisómeros y los isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) están todos destinados a estar abarcados 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 dichos compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir por oscilar entre la cantidad que se encuentra en la naturaleza y una cantidad que consiste en el 100% del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), o isótopos no radiactivos, tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) o carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ). Dichas variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otros lugares de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, que incluye, pero sin limitación, como reactivos de diagnóstico y/o de 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 potenciar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante los métodos de tratamiento. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radioactivas o no, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

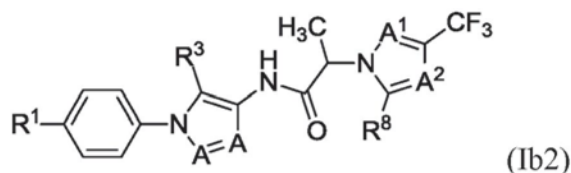
Los compuestos de la invención que tienen la fórmula Ib2 pueden existir en diferentes formas isoméricas. Tal como se usa en el presente documento, los términos *cis* o *trans* se usan en su sentido convencional en las técnicas químicas, es decir, haciendo referencia a la posición de los sustituyentes entre sí relativos a un plano de referencia, *p. ej.*, un doble enlace o un sistema de anillos, tal como un sistema de anillo tipo decalina o un sistema de anillo de hidroquinolona: en el isómero *cis*, los sustituyentes están en el mismo lado del plano de referencia, en el isómero *trans* los sustituyentes están en lados opuestos. Además, la presente invención contempla diferentes conformémeros, así como rotámeros distintos. Los conformémeros son isómeros conformacionales que pueden diferir en rotaciones de uno o más enlaces  $\sigma$ . Los rotámeros son conformémeros que difieren en la rotación de un solo enlace  $\sigma$ .

## II. General

La presente invención se deriva del descubrimiento de que los compuestos de fórmula Ib2 actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1. Los compuestos tienen actividad antiinflamatoria *in vivo* y tienen propiedades farmacocinéticas superiores. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en composiciones farmacéuticas, en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR1 y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas competitivos de CCR1.

## III. Compuestos

Los compuestos de la invención están representados mediante la Fórmula Ib2:



en la que cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH;

A<sup>1</sup> es N o C(R<sup>5</sup>);

A<sup>2</sup> es N o C(R<sup>7</sup>);

R<sup>1</sup> es Cl o F;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, en la que las porciones alquilo de R<sup>3</sup> están además opcionalmente sustituidas por 1-3 R<sup>a</sup>;

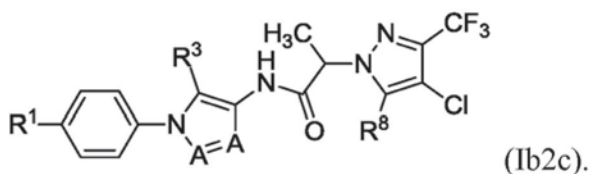
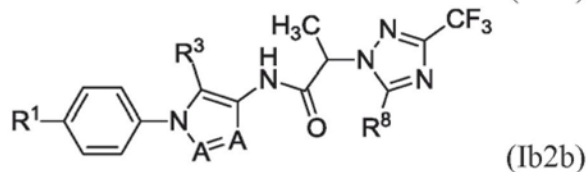
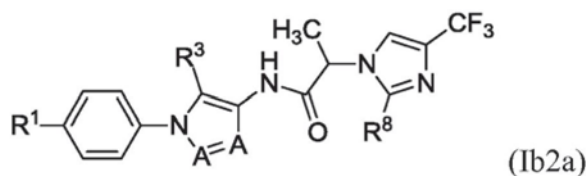
R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, -OR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4-, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como los vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan

entre N, O y S, y en los que las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y hetereocicloalcano de  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  están además opcionalmente sustituidas por 1-3  $R^a$ ; y cada  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilalquilo  $C_{3-6}$ , amino, alquilamino  $C_{1-8}$ , dialquilamino  $C_{1-8}$ , carboxamida, carboxi éster de alquilo  $C_{1-4}$ , ácido carboxílico y  $-SO_2-$  alquilo  $C_{1-8}$ ,

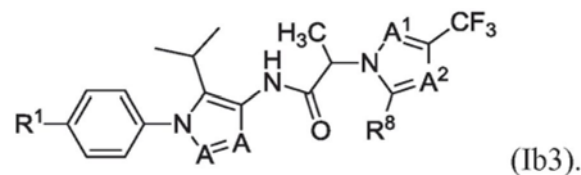
o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un experto en la técnica apreciará que las enumeraciones de sustituyentes solo se refieren a aquellos que son generalmente estables (por ejemplo, menos de 20 % de degradación durante el almacenamiento), de modo que el grupo  $-OR^a$  no está destinado a incluir aquellos componentes en los que  $R^a$  es alcoxi (lo que proporcionaría un grupo peroxi o  $-OO-$ alquilo).

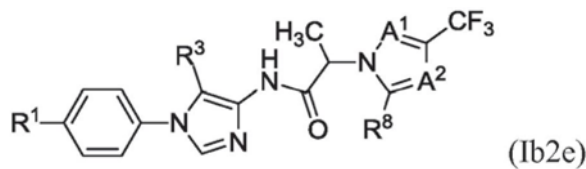
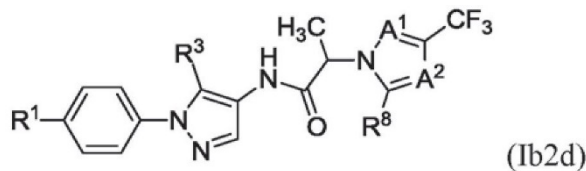
En realizaciones seleccionadas, los compuestos de Fórmula Ib2 están representados mediante la Fórmula Ib2a, Ib2b y Ib2c.

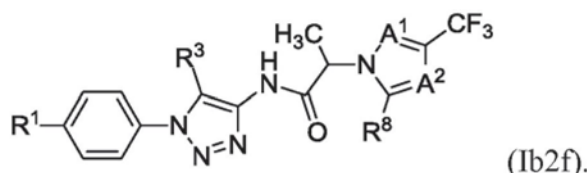


En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos están representados mediante la Fórmula Ib3:



En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos están representados mediante la Fórmula Ib2d, Ib2e y Ib2f.





En realizaciones seleccionadas de una cualquiera de la Fórmula Ib2, Ib2a, Ib2b, Ib2c, Ib2d, Ib2e, Ib2f, y Ib3, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>.

#### Preparación de compuestos

Los esquemas de los ejemplos siguientes proporcionan determinadas vías sintéticas que se pueden seguir para acceder a determinados compuestos de la presente invención. Otras vías o modificaciones de las vías presentadas a continuación serían fácilmente evidentes para un experto en la técnica y estarían dentro del alcance de la presente invención.

#### IV. Composiciones farmacéuticas

Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CCR1 en seres humanos y animales contendrá típicamente un vehículo o diluyente farmacéutico.

Se pretende que el término "composición", tal como se usa en el presente documento, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados e las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente tiene que ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y suministro de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que forma uno o más ingredientes opcionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso patológico o la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones, tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.451.339, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos masticables, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla 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 cálcico, carbonato sódico, la glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para una liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Además, pueden prepararse emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

- Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado.
- Las suspensiones acuosas pueden contener también 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.
- Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden preservarse 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 principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquís, por ejemplo, parafina líquida o las mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.
- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un agente conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles, se usan convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.
- También pueden administrarse los compuestos de la presente invención en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos pueden administrarse por suministro ocular mediante soluciones o pomadas. Aún más, puede lograrse el suministro transdérmico de los compuestos objeto mediante parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc. que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la aplicación tópica también incluya el uso de enjuagues bucales y gargarismos.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para su deposición en un dispositivo médico, que puede incluir cualquiera de una diversidad de injertos convencionales, endoprótesis vasculares, incluyendo injertos de endoprótesis, catéteres, balones, cestillos u otro dispositivo que pueda desplegarse o implantarse de manera permanente dentro de una cavidad del cuerpo. Como un ejemplo concreto, sería deseable tener dispositivos y métodos que puedan suministrar compuestos de la invención a la región de un organismo que se ha tratado mediante una técnica de intervención.

En una realización ejemplar, el agente inhibidor de la presente invención puede depositarse dentro de un dispositivo médico, tal como una endoprótesis, para su uso en el suministro en el sitio de tratamiento para tratar una parte del organismo.

- 5 Las endoprótesis se han empleado como vehículos de suministro para agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Las endoprótesis intravasculares normalmente se implantan de manera permanente en los vasos coronarios o periféricos. Los diseños de las endoprótesis incluyen aquellos de las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.733.655 (Palma), 4.800.882 (Gianturco) o 4.886.062 (Wiktor). Dichos diseños incluyen endoprótesis tanto de metal como poliméricas, así como endoprótesis autoexpansibles o expansibles mediante un balón. Las endoprótesis también  
10 pueden emplearse para suministrar un fármaco en el sitio de contacto con la vasculatura, tal como se divulga en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.102.417 (Palma) y en las Solicitudes de Patente Internacional WO 91/12779 (Medtronic, Inc. ) y WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.419.760 (Narciso, Jr. ) y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.429.634 (Narciso, Jr. ), por ejemplo. También se han usado endoprótesis para suministrar virus a la pared de un lumen para el suministro de genes, tal como se divulga en la  
15 Solicitud de Patente de los Estados Unidos con n.º de serie 5.833.651 (Donovan et al.).

- El término "depositado" significa que el agente inhibidor se usa para recubrir, se adsorbe, se coloca o de otro modo incorpora al dispositivo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el agente inhibidor puede incluirse y liberarse desde el interior ("tipo matriz") o estar rodeado y liberarse a través de ("tipo depósito") materiales  
20 poliméricos que recubren o abarcan el dispositivo médico. En este último ejemplo, el agente inhibidor puede estar atrapado dentro de los materiales poliméricos o acoplarse a los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar dichos materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el agente inhibidor puede estar unido a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de un recubrimiento, mediante enlaces desprendibles y liberarse con el paso del tiempo, puede retirarse mediante procesos mecánicos o químicos activos o se encuentra  
25 en una forma inmovilizada permanente que presenta el agente inhibidor en el sitio de implantación.

- En una realización, el agente inhibidor puede incorporarse con composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como endoprótesis. Los recubrimientos producidos a partir de estos componentes son normalmente homogéneos y son útiles para recubrir una serie de dispositivos  
30 diseñados para su implante.

- El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible, dependiendo de la tasa de liberación deseada o del grado de estabilidad del polímero deseado, pero se prefiere un polímero bioabsorbible para esta realización ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente un largo tiempo después del implante para provocar cualquier respuesta adversa local crónica. Los polímeros bioabsorbibles que pueden usarse incluyen, aunque sin limitación, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(láctido-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoésteres, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-láctida) (PLA), poli(L-láctida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileño, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles conocidos en la técnica. Además,  
45 podrían usarse polímeros biestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres y también podrían usarse otros polímeros en caso de que pudieran disolverse y curarse o polimerizarse en el dispositivo médico, tales como poliolefinas, copolímeros de polisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como metil éter de polivinilo; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinil cetona; aromáticos de polivinilo, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de etileno-metil metacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; triacetato de rayón; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa sódica.

- Puede formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.  
60

En una realización de la invención, el agente inhibidor de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica semipermeable a la que se da forma de endoprótesis o de dispositivo de injerto de endoprótesis.

- 65 Típicamente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por centrifugado, inmersión o rociado. También pueden usarse para este fin métodos adicionales conocidos en la

técnica. Los métodos de pulverizado incluyen métodos tradicionales así como técnicas de microdispersión con un dispensador de tipo chorro de tinta. Además, puede depositarse un polímero sobre un dispositivo implantable usando fotomodelado para colocar el polímero únicamente en partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo, lo que permite una mejor dispersión de los diversos analitos por todo el recubrimiento del dispositivo.

En realizaciones preferidas de la invención, el agente inhibidor se formula para su liberación desde el recubrimiento polimérico al ambiente en el que se coloca el dispositivo médico. Preferentemente, el agente inhibidor se libera de una manera controlada durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) usando al menos una de diversas técnicas de sobra conocidas que implican vehículos o capas de polímero para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se han descrito previamente en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20040243225A1.

Además, tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.770.729, pueden manipularse los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas de tal forma que pueda controlarse la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, puede modularse el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para controlar la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico. En una variación de este tema, puede controlarse el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para modular la capacidad de un analito que está presente en el ambiente en el que se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la descomposición o la hidrólisis de cierta parte del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y por ejemplo, regular de este modo la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico). Otra realización más de la invención incluye un dispositivo que tiene una diversidad de recubrimientos poliméricos, cada uno de los cuales tiene una serie de coeficientes de difusión. En dichas realizaciones de la invención, puede modularse la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico mediante la diversidad de recubrimientos poliméricos.

En otra realización más de la invención, se controla la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico modulando una o más de las propiedades de la composición polimérica, tal como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos o como alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, pueden diseñarse determinadas composiciones poliméricas para liberar un agente inhibidor en respuesta a una reducción en el pH de la composición polimérica. Como alternativa, pueden diseñarse determinadas composiciones poliméricas para liberar el agente inhibidor en respuesta a la presencia de peróxido de hidrógeno.

### III. Compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por CCR1

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por CCR1 mediante la administración a un sujeto que padece dicha enfermedad o afección de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula Ib2 anterior. En el presente documento, la definición de "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares.

CCR1 proporciona una diana para interferir con o promover aspectos específicos de la función de las células inmunitarias o dicho de un modo más general, con funciones asociadas con la expresión de CCR1 en una gran variedad de tipos celulares en un mamífero, tal como se un ser humano. Los compuestos que inhiben a CCR1 son particularmente útiles para modular la función de monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas y determinadas células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos) con fines terapéuticos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en métodos para prevenir y/o tratar una gran variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias y de regulación inmunitaria (véase Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)).

Por ejemplo, puede administrarse uno de los compuestos de la presente invención que inhibe una o más funciones de CCR1 para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o la infiltración celular asociada con un trastorno inmunitario. Como resultado, pueden inhibirse uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración o infiltración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, puede inhibirse la infiltración de monocitos a un sitio de inflamación (por ejemplo, una articulación afectada por la artritis o en el SNC en MS) de acuerdo con el presente método.

De manera similar, se administra un compuesto de la presente invención que promueve una o más funciones de CCR1 para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inflamatoria, tal como emigración de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, dando como resultado la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, pueden reclutarse monocitos para combatir las infecciones bacterianas.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para tratar enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios e infecciones. En una realización preferida, la enfermedad o afección es una en la que se desean inhibir o promover las acciones de las células inmunitarias, tales como monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas o determinadas células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos), para modular la respuesta inflamatoria o autoinmunitaria.

En un grupo de realizaciones, pueden usarse moduladores de la función de CCR1 en métodos para tratar enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies. Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas, tales como respuestas de anafilaxia sistémica o de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras 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 dermatitis inflamatorias, tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma, asma alérgica, la rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis de Takayasu, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I (de aparición reciente), neuritis óptica, glomerulonefritis y similares, (10) rechazo de injertos, incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra hospedador aguda y crónica, (11) fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar (es decir, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis asociada con la enfermedad renal terminal, fibrosis causada por radiación, fibrosis tubulointersticial, fibrosis subepitelial, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva), fibrosis hepática (incluyendo aquella causada por hepatitis alcohólica o vírica), cirrosis primaria y secundaria), (12) inflamación pulmonar aguda y crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, síndrome de la dificultad respiratoria de la infancia, alveolitis de complejo inmunitario) y (13) otras enfermedades en las que se desea inhibir respuestas inflamatorias o trastornos inmunitarios, tales como enfermedad cardiovascular, incluyendo aterosclerosis, inflamación vascular que es el resultado del trasplante de tejidos o durante la restenosis (incluyendo, pero sin limitación, restenosis después de una angioplastia y/o inserción de una endoprótesis), otras afecciones inflamatorias agudas y crónicas, tales como miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, septicemia, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, sinusitis, inflamación sinovial causada por una artroscopia, hiperuremia, traumatismo, lesión por isquemia/reperfusión, poliosis nasal, preeclampsia, liquen plano oral, síndrome de Guillain-Barre, enfermedades granulomatosas, afecciones asociadas con la producción de leptina, síndrome de Behcet y gota y en aplicaciones de curación de heridas, (14) alergias alimentarias inmunomediadas, tales como enfermedad celíaca, (15) enfermedades de desregulación de osteoclastos, incluyendo osteoporosis y enfermedades óseas osteolíticas asociadas con cánceres, tales como mieloma múltiple.

En otro grupo de realizaciones, pueden usarse moduladores de la función de CCR1 en métodos para tratar enfermedades o afecciones. Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los moduladores de la función de CCR1 incluyen cánceres (tanto primarios como metastásicos) (por ejemplo, mieloma múltiple; Hata, H., *Leukemia & Lymphoma*, 2005, 46(7); 967-972), enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que están implicadas la angiogénesis o la neovascularización (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones víricas, *por ejemplo*, infección por VIH e infecciones bacterianas) y enfermedades por inmunosupresión, tales como afecciones por trasplantes de órganos y afecciones por trasplantes de piel. Se pretende que la expresión "afecciones por trasplante de órganos" incluya afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órganos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o una combinación de los mismos).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden inhibir la producción de metaloproteinasas y citocinas en sitios de inflamación, ya sea directa o indirectamente (como consecuencia de la reducción de la infiltración celular) proporcionando de este modo un beneficio para enfermedades o afecciones asociadas con estas citocinas.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y tratar una gran variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias y de la regulación inmunitaria.

Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante un pulverizador de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitaria adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables adecuados para cada ruta de administración.

Los expertos en la materia comprenderán que los agentes que modulan la actividad de CCR1 pueden combinarse en pautas posológicas con otros agentes terapéuticos y/o con agentes quimioterapéuticos o con radiación. En algunos casos, la cantidad de agente quimioterapéutico o de radiación es una cantidad que podría ser

subterapéutica en caso de proporcionarse sin combinarse con una composición de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones en los tratamientos (es decir, pueden administrarse dos o más fármacos en forma de una mezcla o al menos de manera concurrente o al menos, introducirse en un sujeto en distintos momentos pero de tal forma que ambos se encuentran en el torrente sanguíneo de un sujeto al mismo tiempo). Además, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes de o después de una segunda pauta posológica, por ejemplo, antes de o después de una dosis de quimioterapia o de radiación.

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

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, características hereditarias, la salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta para el sujeto que se somete a terapia.

Pueden tratarse o prevenirse enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios, infecciones y el cáncer con los presentes compuestos y composiciones.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden combinarse con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para su uso en métodos para prevenir o tratar la afección o enfermedad de interés, tales como trastornos, afecciones y enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma y aquellas patologías indicadas anteriormente.

Por ejemplo, para tratar o prevenir la inflamación o la autoinmunidad o por ejemplo, la pérdida ósea asociada con la artritis, pueden usarse los presentes compuestos y composiciones conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipooxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap y similares. De manera similar, los presentes compuestos y composiciones pueden administrarse con un analgésico listado anteriormente; un potenciador, tal como cafeína, un antagonista de H<sub>2</sub> (por ejemplo, ranitidina), simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxi-efedrina; un antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Del mismo modo, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse 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. Dichos otros fármacos pueden administrarse, a través de una ruta y en una cantidad usada comúnmente para los mismos, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando se usa un compuesto o una composición de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto o una composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o una composición de la presente invención, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona,

dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®), Tofacitinib (Xeljanz®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506 y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) un agente anti-asmático no esteroideo (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, ospetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106, 203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, niroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiroxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fenitiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), 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 acetil salicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro, tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) etanercept (Enbrel®), (k) terapias con anticuerpos, tales como ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®), rituximab (Rituxan®), tocilizumab (Actemra®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX<sub>3</sub>CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (n) agentes keratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de la vitamina D<sub>3</sub>, *por ejemplo*, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, tales como interferón β-1β (Betaseron®), interferón β-1α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato y leflunomida (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxiclороquina; D-penicilamina; antimetabolitos, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxiurea y alteradores de los microtúbulos, tales como colchicina e inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib (Velcade®). La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención 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 principios activos generalmente también se encontrarán dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se deberá usar una dosis eficaz de cada principio activo.

#### IV. Ejemplos

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

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Se registró <sup>1</sup>H-RMN en un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. Se proporcionan máximos significativos relativos a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, single; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación de masa por carga, seguida de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En las tablas, se indica un solo valor de m/e para el ion M+H (o, como se señala, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electropulverización (IEP) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD usando HP1100 HPLC equipado con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ para la entrega de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de entrega en el espectrómetro de masas, que exploró de entre 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1 % como disolvente de entrega. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron analizarse en el modo IEP negativo, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos y a lo largo de la descripción de la invención:

HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DMF, dimetil formamida; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; EtOAc, acetato de etilo; BOC<sub>2</sub>O, dicarbonato de di-tercbutilo o anhídrido de BOC; HPLC,

cromatografía líquida de alta presión; DIPEA, diisopropil etilamina; HBTU, hexafluorofosfato de 0-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; dppf, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0); DIPEA, diisopropiletilamina; DMF, dimetilftalato; Me, metilo; Et, etilo; DCM, diclorometano.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden sintetizar como se describe a continuación, usando una diversidad de reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Un experto en la técnica también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de la presente invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo del presente documento no son exhaustivos, pero sí proporcionan vías prácticas y ampliamente aplicables de los compuestos de interés.

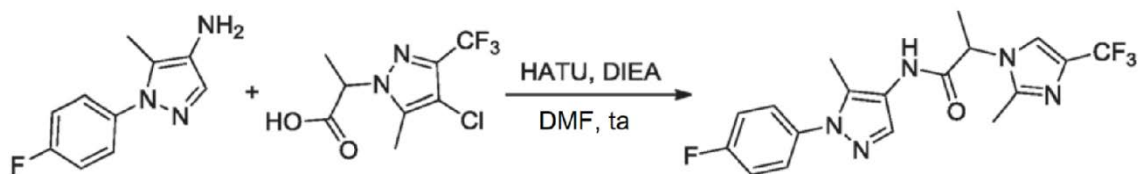
Determinadas moléculas reivindicadas en la presente patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas las variantes de ese tipo de estos compuestos.

La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados 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 ellas.

Los expertos en la técnica también reconocerán que durante los procedimientos de tratamiento convencionales de la química orgánica, se usan con frecuencia ácidos y bases. A veces se producen las sales de los compuestos originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en la presente patente.

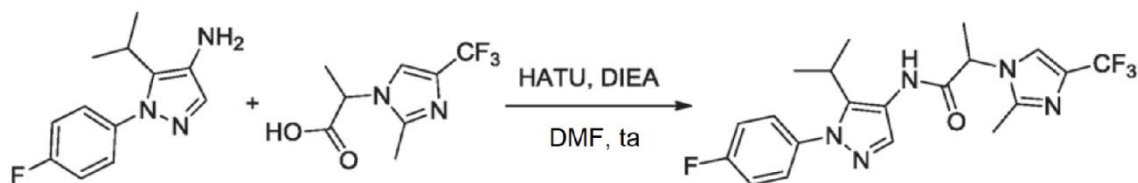
### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Síntesis de *N*-[1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-metilpirazol-4-amina (0,03 g, 0,16 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,035 g, 0,16 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,042 g, 0,32 mmol) y HATU (0,067 g, 0,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1 % TFA como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,015 g, 0,038 mmol, 24 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,42-7,32 (m, 2 H), 7,24-7,14 (m, 2 H), 5,35 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,86 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 396,1, observado 396,1.

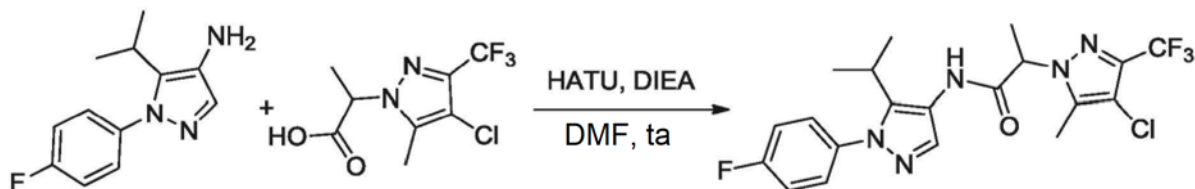
#### Ejemplo 2: Síntesis de *N*-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (0,03 g, 0,14 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,031 g, 0,14 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,042 g, 0,32 mmol) y HATU (0,057 g, 0,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1 % TFA como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0145 g, 0,034 mmol, 25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

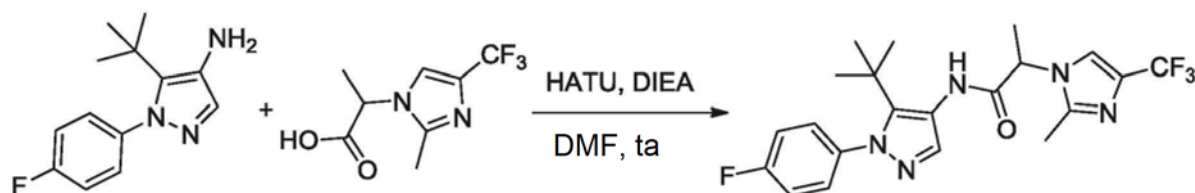
$\delta$  7,92 (d,  $J$  = 0,6 Hz, 1 H), 7,46 (c,  $J$  = 1,2 Hz, 1 H), 7,33-7,24 (m, 2 H), 7,21-7,11 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 4,92 (c,  $J$  = 7,3 Hz, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,89 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 1,04 (dd,  $J$  = 10,3, 7,2 Hz, 6 H); EM: (EP)  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{21}F_4N_5O$   $[M + H]^+$  424,2, observado 424,0.

**Ejemplo 3: Síntesis de 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-N-[1-(4-fluorofenil)-5-isopro-pilpirazol-4-il]propanamida**



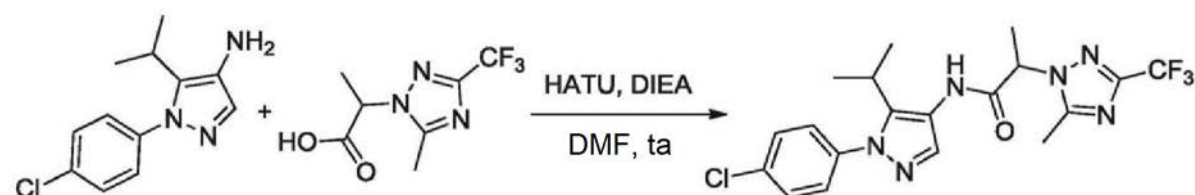
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (0,03 g, 0,14 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ácido 2-[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]propanoico (0,035 g, 0,14 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,042 g, 0,32 mmol) y HATU (0,057 g, 0,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $H_2O$  con 0,1% TFA como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, 0,044 mmol, 32%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,18 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,34-7,24 (m, 2 H), 7,21-7,11 (m, 2 H), 5,05 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 3,03-2,91 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,90 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 1,25 (dd,  $J$  = 13,9, 7,1 Hz, 3 H), 1,08 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H); EM: (ES)  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{20}ClF_4N_5O$   $[M + H]^+$  458,1, observado 457,9.

**Ejemplo 4: Síntesis de N-[5-terc-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida**



A una solución de 5-terc-butil-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-amina (0,03 g, 0,13 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,029 g, 0,13 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,033 g, 0,26 mmol) y HATU (0,054 g, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $H_2O$  con 0,1 % TFA como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,0145 g, 0,034 mmol, 25%).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,77 (s, 1 H), 7,45 (c,  $J$  = 1,2 Hz, 1 H), 7,33-7,24 (m, 2 H), 7,16-7,07 (m, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 4,90 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,86 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 1,11-1,03 (m, 9 H); EM: (EP)  $m/z$  calculada para  $C_{21}H_{23}F_4N_5O$   $[M + H]^+$  438,2, observado 438,0.

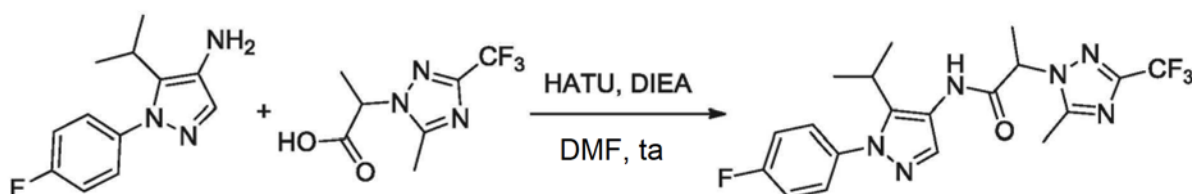
**Ejemplo 5: Síntesis de N-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1, 2, 4-triazol-1-il]propanamida**



A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (0,054 g, 0,23 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ácido 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1, 2, 4-triazol-1-il]propanoico (0,051 g, 0,23 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,059 g, 0,46 mmol) y HATU (0,105 g, 0,28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se

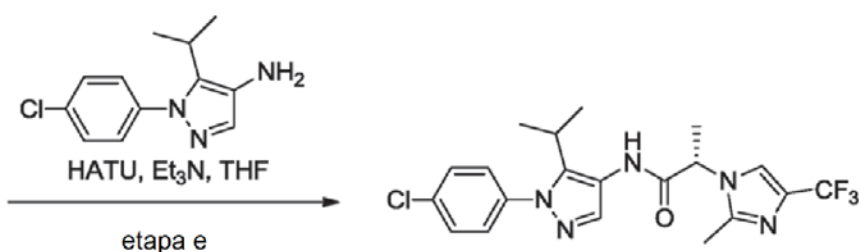
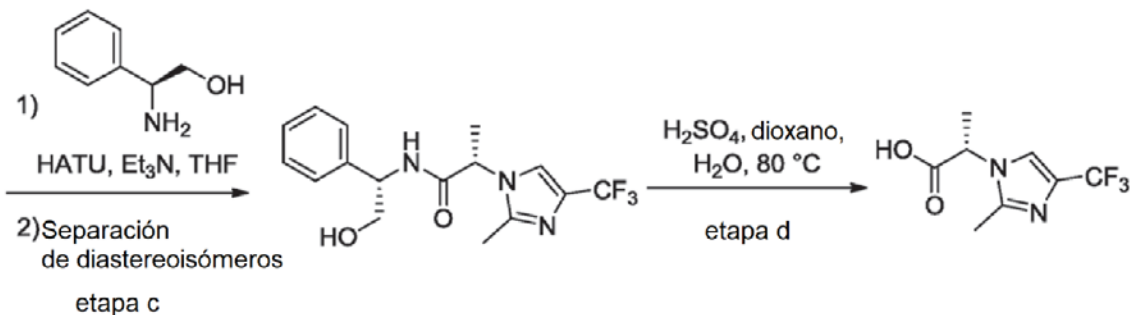
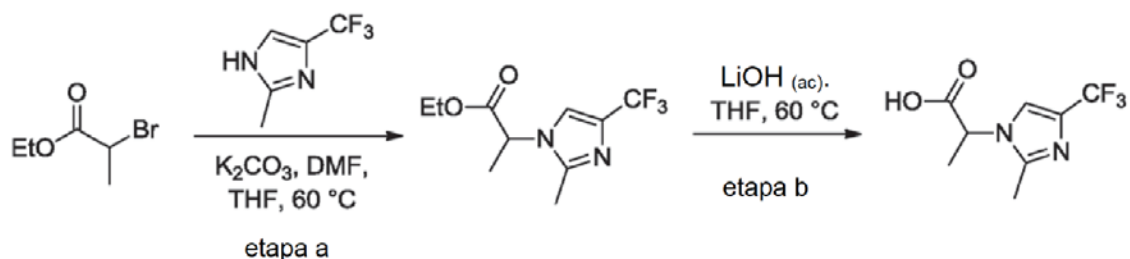
purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1% TFA como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 0,057 mmol, 25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (s, 1 H), 8,03 (d, *J* = 0,6 Hz, 1 H), 7,49-7,41 (m, 2 H), 7,32-7,23 (m, 2 H), 5,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 1,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM: (ES) *m/z* calculada para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 441,1, observado 440,9.

**Ejemplo 6: Síntesis de *N*-[1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1, 2, 4-triazol-1-il]propanamida**



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (0,050 g, 0,23 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió ácido 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1, 2, 4-triazol-1-il]propanoico (0,051 g, 0,23 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,059 g, 0,46 mmol) y HATU (0,105 g, 0,28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1% TFA como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, 0,0706 mmol, 31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 8,04-7,99 (m, 1 H), 7,35-7,25 (m, 2 H), 7,22-7,11 (m, 2 H), 5,13 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,05-2,93 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 1,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (dd, *J* = 7,2, 2,9 Hz, 3 H), 1,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 425,2, observado 425,0.

**Ejemplo 7: Síntesis de (*S*)-*N*-(1-(4-clorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)propanamida**



a) Una solución de 2-bromopropionato de etilo (3,98 g, 22 mmol), 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (3,00 g, 20 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,53 g, 40 mmol) en THF/DMF (2: 1, 39 ml) se dejó en agitación a 45 °C durante 16 h. La mezcla se concentró después *al vacío* y se diluyó con EtOAc (70 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el producto (5,3 g) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

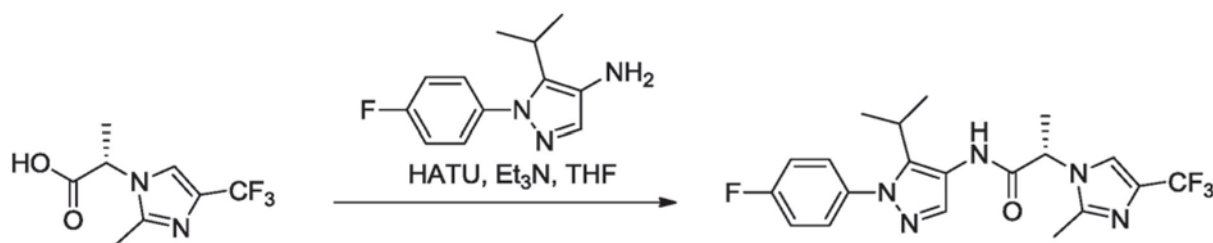
b) El material bruto de la etapa a se disolvió en THF (40 ml) y se trató con LiOH 2M (15 ml, 30 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C durante 1 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH 2 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y NaOH, proporcionando el ácido deseado en forma de un sólido incoloro (3,03 g, 13,6 mmol, 68 % en dos etapas).

c) El ácido intermedio (1,00 g, 4,5 mmol) de la etapa b y (S)-fenilglicinol (679 mg, 4,95 mmol) se suspendió en THF (22 ml) y Et<sub>3</sub>N (1,25 ml, 9 mmol). Se añadió HATU (1,88 g, 4,95 mmol) y la suspensión se agitó durante 4h. Los volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con KOH 3 M (2 x 10 ml) y salmuera y después se cargó en el gel de sílice. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 3-4 % metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir dos productos diastereoisómeros en forma de sólidos incoloros. El primer isómero de elución (500 mg) se obtuvo en una relación diastereomérica >99: 1 (por <sup>1</sup>H RMN).

d) El primer producto de elución de la etapa c (484 mg, 1,4 mmol) se disolvió en dioxano (5,6 ml) y se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 6 M (3,5 ml, 21 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C durante 6 h y después se enfrió. El residuo bruto se purificó a continuación por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1 % TFA como eluyente). La lactona resultante la sal de TFA se neutralizó y se añadió sal con HCl y se secó para proporcionar el ácido enantioméricamente enriquecido en forma de un sólido incoloro (301 mg, 1,16 mmol, 83 %).

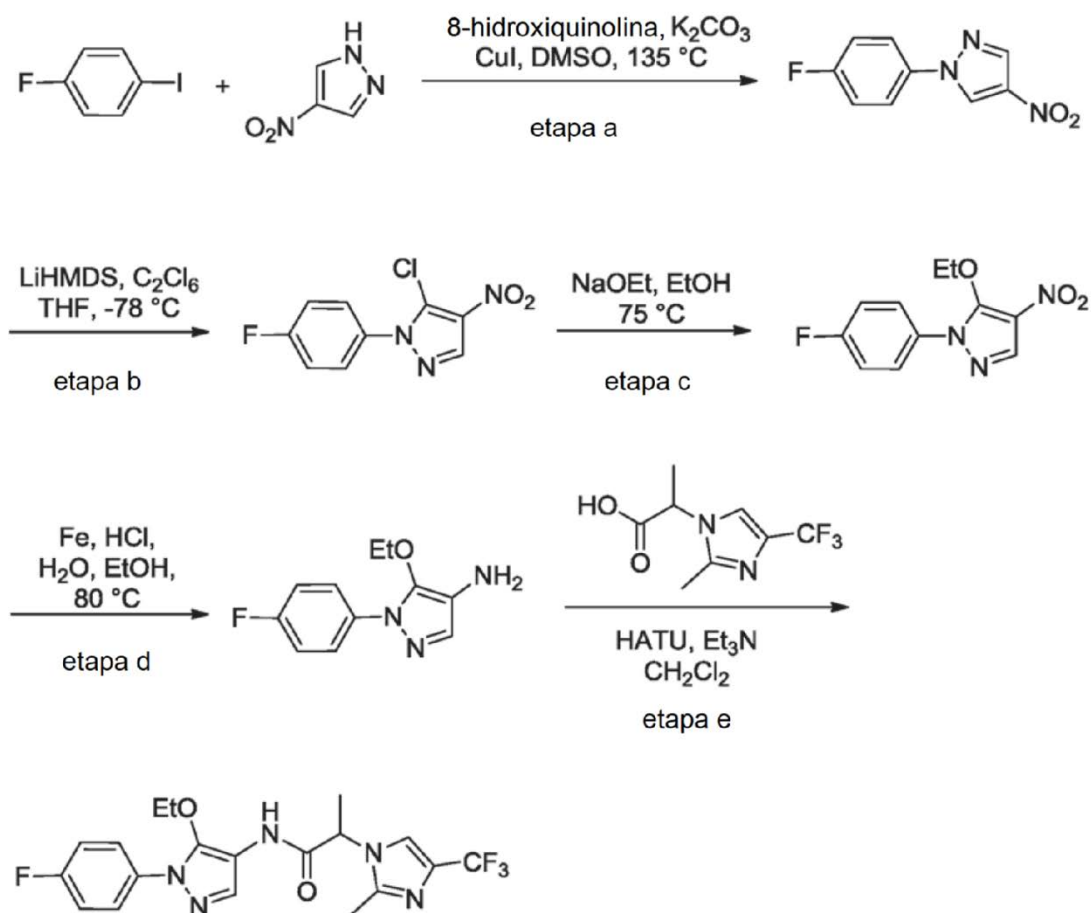
e) A una solución del intermedio ácido de la etapa d (23,6 mg, 0,1 mmol) y 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-amina (16,6 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (20 µl, 0,13 mmol) y HATU (31,6 mg, 0,083 mmol). Después de agitar 35 min, la suspensión se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1% TFA como eluyente). El residuo se neutralizó y se añadió sal con HCl para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,57 (ddd, *J* = 9,7, 5,1, 3,1 Hz, 2 H), 7,41 (ddd, *J* = 9,7, 5,0, 3,1 Hz, 2 H), 5,38 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,03 (hept., *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 1,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H); EM: (ES) *m/z* calculada para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [*M* + *H*]<sup>+</sup> 440,1, observado 439,9. Tiempo de retención en HPLC quiral: 5,9 min (RegisPack cat# 783104, 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros; eluyente: 0,1 % dietilamina/IPA, 1,0 ml/min). Se determinó que era de 20: 1 con el (*R*)-enantiómero que tenía un tiempo de retención de 3,4 min. La configuración absoluta del (*R*)-enantiómero se confirmó mediante una síntesis independiente a partir de (L)-lactato de metilo.

#### Ejemplo 8: Síntesis de la sal del ácido (S)-N-(1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)propanamida trifluoroacético



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento como se describió en el Ejemplo 7, sustituyendo 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-amina por 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-amina en la etapa e. El producto se aisló en forma de la sal de TFA <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,32-7,26 (m, 2 H), 5,21 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,99 (hept., *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); EM: (EP) *m/z* calculada para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [*M* + *H*]<sup>+</sup> 424,2, observado 423,9. Tiempo de retención en HPLC quiral: 13,1 min (RegisPack cat#783104, 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros; eluyente: 0,1 % dietilamina/IPA, 0,4 ml/min). Se determinó que era de 40: 1 con el (*R*)-enantiómero que tenía un tiempo de retención de 8,2 min.

#### Ejemplo 9: Síntesis de N-[5-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida



a) Una mezcla de 4-yodofluorobenceno (2,42 g, 11 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (1,00 g, 10 mmol), 8-hiroxiquinolina (0,15 g, 1 mmol), CuI (0,192 g, 1 mmol) y carbonato de potasio (2,78 g, 20 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 135 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10 %-20 % EtOAc en hexanos) produjo 1,02 g (4,9 mmol, 49 %) del producto deseado.

b) A una solución agitada de 1-(4-fluorofenil)-4-nitropirazol (1,02 g, 4,9 mmol) en 10 ml de THF se añadió LiHMDS (1 M en THF, 5,8 ml, 5,8 mmol) lentamente a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 30 minutos, se añadió 1, 1, 1, 2, 2, 2-hexafluoroetano (1,31 g, 5,5 mmol) en 6 ml de THF gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h seguido de extinción con 20 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 5 %-15 % EtOAc en hexanos) proporcionó 0,613 g del producto deseado (2,5 mmol, 52 %).

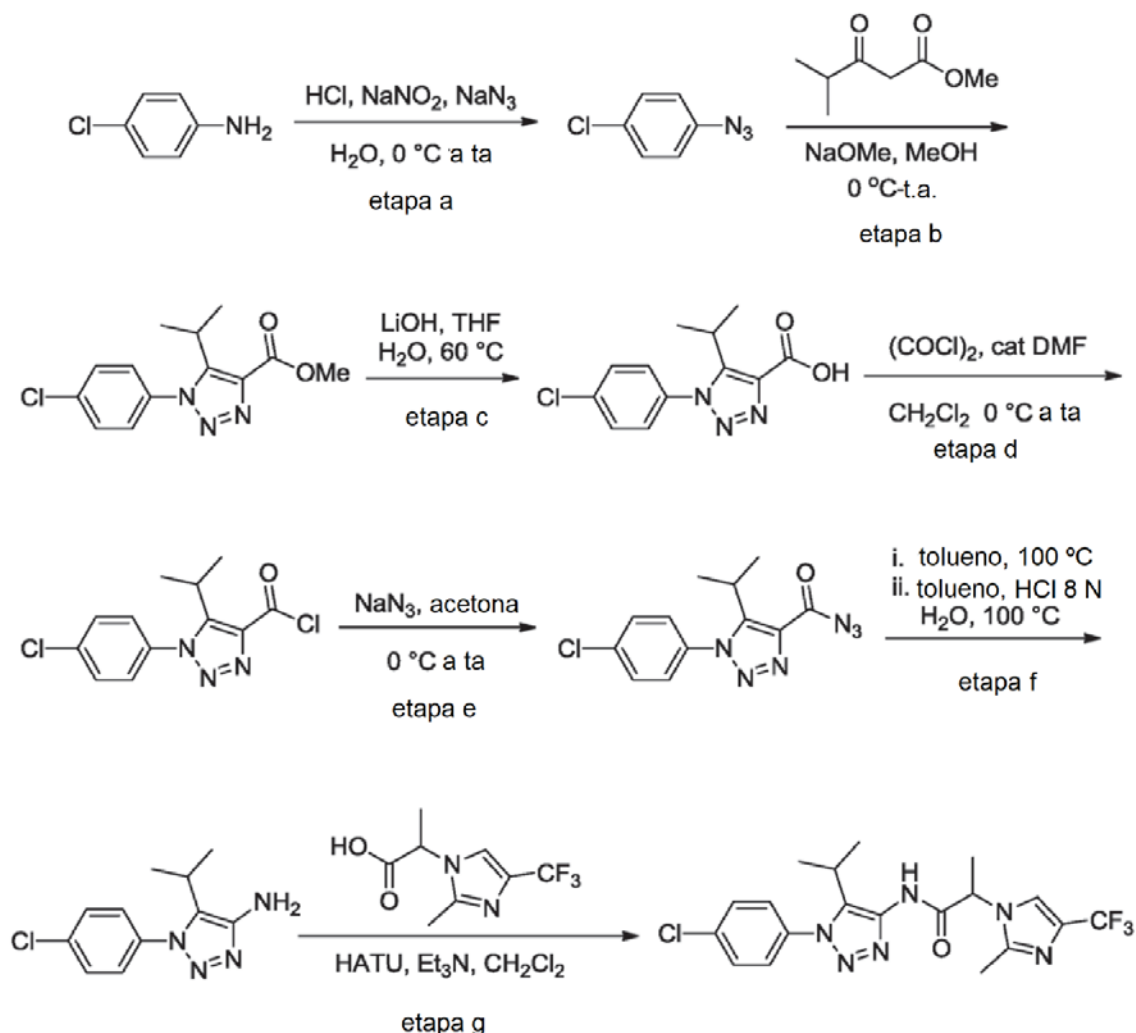
c) Una mezcla de 5-cloro-1-(4-fluorofenil)-4-nitropirazol (0,121 g, 0,5 mmol) y etóxido de sodio (0,137 g, 2 mmol) en 2 ml de EtOH se calentó a 75 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

d) Una mezcla del producto bruto de la etapa c, hierro (0,114 g, 2 mmol) y 100 µl de una solución acuosa de HCl 6 N en 2 ml de EtOH se calentó a 80 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 40 ml de EtOAc. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se filtró a continuación a través de un lecho corto de Celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

e) Una mezcla del producto bruto de la etapa d, ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,112 g, 0,5 mmol), HATU (0,191 g, 0,5 mmol) y 100 µl de Et<sub>3</sub>N en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de una solución acuosa saturada de

bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1 % TFA como eluyente) seguido de cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 60 %-100% EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,020 g, 0,047 mmol, 2,4 % durante 5 etapas).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,85 (s, 1 H), 7,67-7,55 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,31-7,08 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 4,88 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 3,84 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,85 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 1,17 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H). EM: (ES)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  426,2, observado 426,1.

**Ejemplo 10: Síntesis de N-[1-(4-clorofenil)-5-isopropiltriazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida**



a) A una suspensión enfriada (0 °C) de 4-cloroanilina (0,25 g, 2 mmol) en 20 ml de solución acuosa de HCl 4 N se añadió una solución de nitrito de sodio (0,14 g, 2 mmol) en 200  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ . Después de 10 minutos, se añadió azida de sodio (0,16 g, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

b) A una solución en agitación de 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo (341  $\mu\text{l}$ , 2,4 mmol) en 2 ml de MeOH se añadió NaOMe a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió el residuo de la etapa a en 1 ml de MeOH en una porción. La mezcla de reacción se dejó a continuación en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 10 %-20 % EtOAc en hexanos) produjo 0,11 g del producto deseado (0,39 mmol, 20 %).

c) Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-isopropiltriazol-4-carboxilato de metilo (0,11 g, 0,39 mmol) e hidróxido de litio

en 4 ml de THF y 1 ml de H<sub>2</sub>O se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 5, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

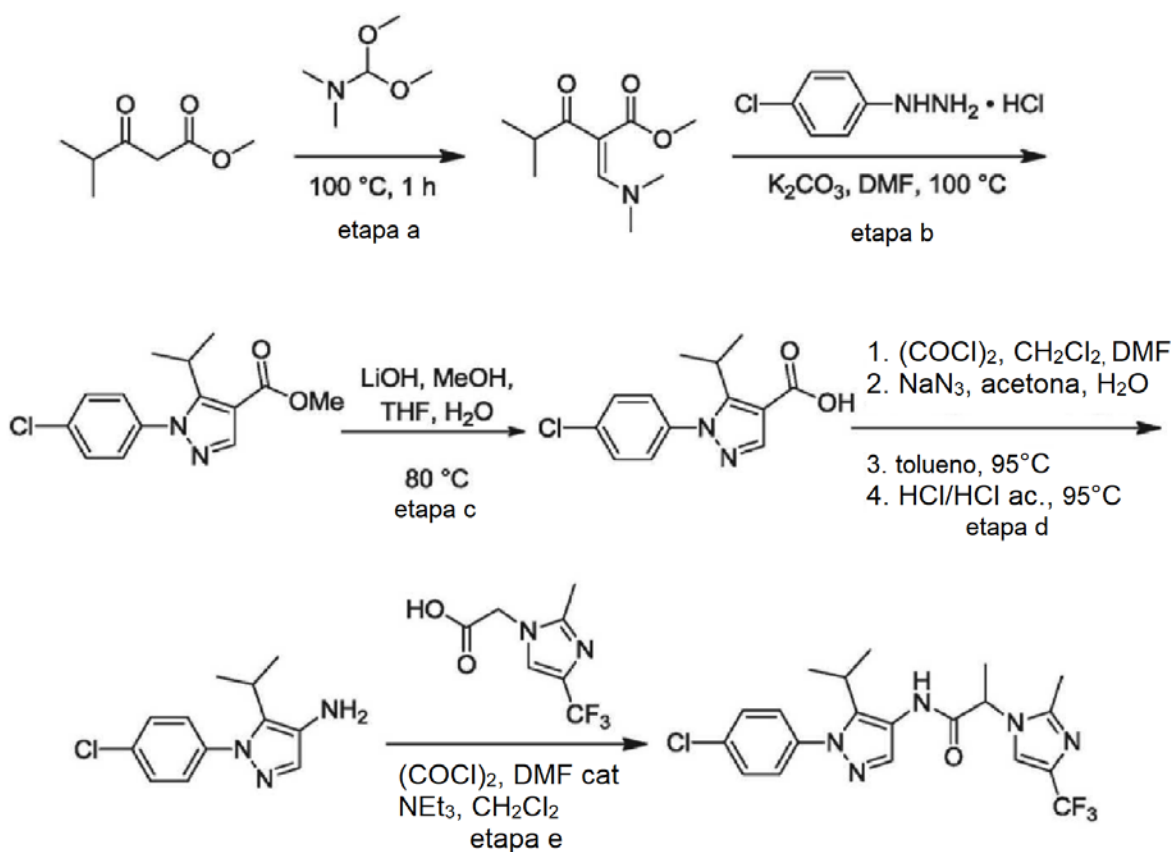
d) A el producto de la etapa c en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (67 µl, 0,78 mmol) y dos gotas de DMF. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la suspensión de reacción se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

e) El producto de la etapa d se diluyó en 2 ml de acetona, se enfrió a 0 °C, y se trató con NaN<sub>3</sub> (1 g). La suspensión de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La suspensión se diluyó después con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

f) Una solución del producto de la etapa e en 3 ml de tolueno se calentó a 100 °C durante 2 h. A esta solución se añadió una solución acuosa de HCl 8 N (200 µl, 1,6 mmol) a 100 °C y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10 %-40 % EtOAc en hexanos) produjo 0,05 g del producto de anilina deseado (0,21 mmol, 54 %).

g) Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (de la etapa f, 0,025 g, 0,11 mmol), ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,031 g, 0,13 mmol), HATU (0,057 g, 0,13 mmol) y 100 µl de Et<sub>3</sub>N en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1 % TFA como eluyente) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,0051 g, 0,011 mmol, 10 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,26 (c, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,0-2,98 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 1,86 (d, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,14 (t, J = 6,4 Hz, 6 H). EM: (ES) *m/z* calculada para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 441,1, observado 441,2.

**Ejemplo 11: Síntesis de N-[1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida**



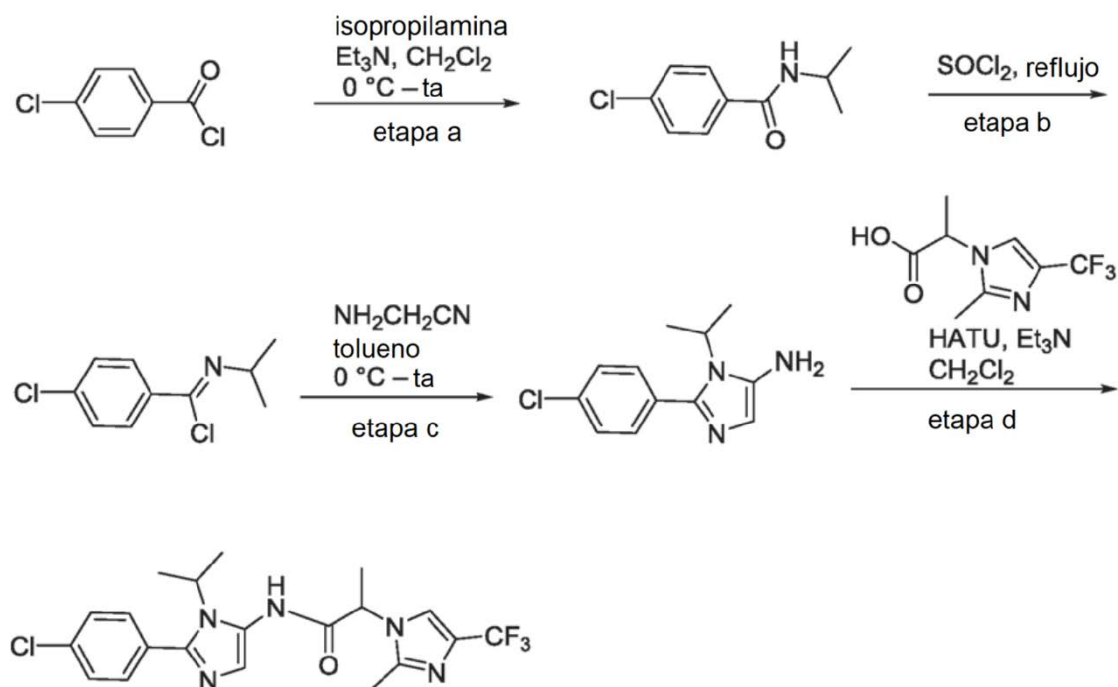
a) Una mezcla de 4-metil-3-oxovalerato de metilo (15,0 g, 104 mmol) y *N, N*-dimetilformamida dimetil acetal (69 g, 580 mmol) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *al vacío*, y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo oleoso obtenido se usó sin purificación adicional.

b) Una mezcla del producto intermedio de la etapa a (aprox. 104 mmol), clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (18,6 g, 104 mmol) y  $K_2CO_3$  (28,8 g, 208 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución saturada de  $NH_4Cl$  (400 ml), y se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío*, y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , elución en gradiente 0-10 % EtOAc/ $CH_2Cl_2$ ) para producir 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-carboxilato de metilo (26,0 g, 90 %).

c) Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-isopropil-pirazol-4-carboxilato de metilo (26,0 g, 96,7 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (10,0 g, 238 mmol) en MeOH (60 ml), THF (60 ml), y  $H_2O$  (30 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró *al vacío* para producir ácido 1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-carboxílico (24,0 g, 97 %).

d) A una solución de ácido 1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-carboxílico (10,0 g, 37,78 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (150 ml) se añadió cloruro de oxalilo (9,90 ml, 113,6 mmol) y DMF (0,15 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se concentró *al vacío*, y se volvió a disolver en 100 ml de acetona. La solución de cloruro de acilo obtenida se añadió en porciones a otro matraz que contenía  $NaN_3$  (12,31 g, 190 mmol) en  $H_2O$  (100 ml) a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (300 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró *al vacío*. La azida de acilo obtenida se diluyó en 150 ml de tolueno y se calentó a 95 °C hasta que no se produjo evolución de gas (aprox. 1,5 h). La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con 100 ml de dioxano y 300 ml de una solución acuosa de HCl 1 M. La solución de dos fases resultante se calentó a 95 °C. Después de aprox. 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se volvió básica con  $NH_4OH$  diluido, y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío*, y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , elución en gradiente 0-100% EtOAc/ $CH_2Cl_2$ ) para producir 1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (5,7 g, 64 %).

e) A una solución de ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,035 g, 0,16 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,050 ml, 0,58 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se transfirió a otro matraz que contenía 1-(4-clorofenil)-5-isopropilpirazol-4-amina (0,035 g, 0,15 mmol) y  $NEt_3$  (0,060 ml, 0,43 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío*, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo- $H_2O$  con 0.1 % TFA como eluyente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (0,050 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (sal de TFA) (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,88 (m, 1 H), 7,57 (m, 3 H), 7,40 (m, 1 H), 5,22 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 3,00 (septeto,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,83 (d,  $J = 7,6$  Hz, 3 H), 1,19 (m, 6 H); EM: (ES)  $m/z$  calculada para  $C_{20}H_{21}ClF_3N_5O$  [ $M + H$ ] $^+$  440,1, observado 440,1.

**Ejemplo 12: Síntesis de *N*-[2-(4-clorofenil)-3-isopropil-imidazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imi-dazol-1-il]propanamida**

5

a) A una solución de cloruro de 4-clorobenzoilo (1,75 g, 10,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 ml, 21 mmol) y propan-2-amina (1,3 ml, 15 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente antes de diluirse con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

10

b) Una mezcla del producto bruto de la etapa a y cloruro de tionilo (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

15

c) A una solución agitada de cloruro de (1Z)-4-cloro-*N*-isopropil-benzoimidoil (1,00 g, 4,6 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió 2-aminoacetonitrilo (0,26 g, 4,6 mmol), a  $0^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente

durante una noche antes de diluirse con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 100 % EtOAc -20 % MeOH /EtOAc) produjo el producto deseado (0,50 g, 2,1 mmol, rendimiento del 45 %).

20

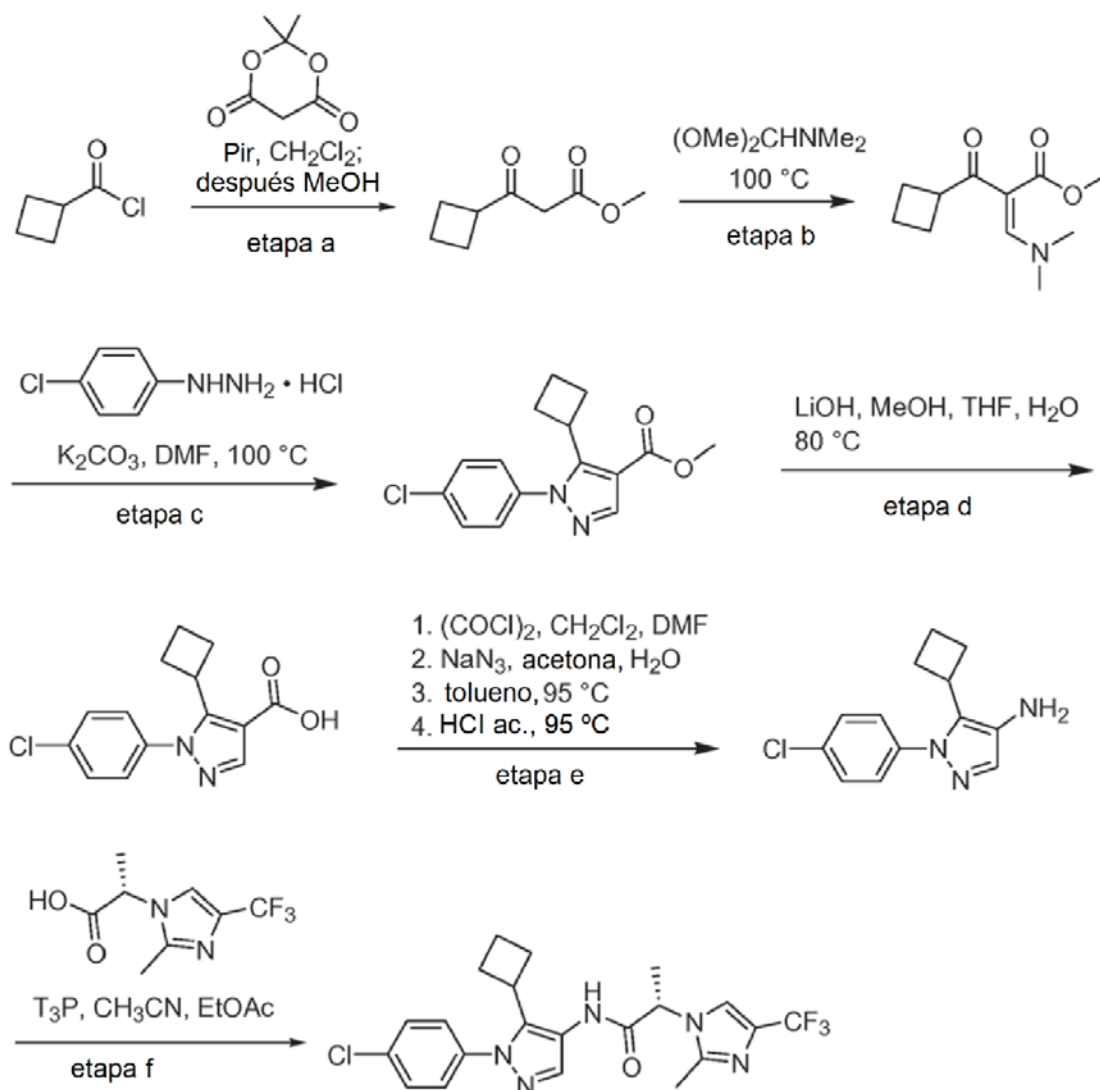
d) Una mezcla de 2-(4-clorofenil)-3-isopropil-imidazol-4-amina (0,10 g, 0,43 mmol), ácido 2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,09 g, 0,43 mmol), HATU (0,16 g, 0,43 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (200  $\mu\text{l}$ , 1,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con 10 ml de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró *al vacío*. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 100 % EtOAc -30 % MeOH /EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,046 g, 0,10 mmol, rendimiento del 23 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,52 (s, 1 H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,32 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 5,18 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 4,36 (c,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,78 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,33 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6 H). EM: (ES)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  440,1, observado 440,4.

25

30

35

**Ejemplo 13: Síntesis de (2S)-N-[1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida y (2R)-N-[1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-il]-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanamida**



5

10

15

20

25

a) Se añadió piridina (20,46 ml, 253 mmol) a una solución de cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (10,0 g, 84,3 mmol) y malonato de isopropilideno (12,16 g, 84,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación se añadió metanol (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa de  $\text{HCl}$  (1 M, 200 ml) y  $\text{EtOAc}$  (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , elución en gradiente 0-20 %  $\text{EtOAc}$ /hexanos) para producir 3-ciclobutil-3-oxo-propanoato de metilo (11,6 g, rendimiento del 88 %).

b) Una mezcla de 3-ciclobutil-3-oxo-propanoato de metilo (5,8 g, 37,2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (25 g, 210 mmol) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró *al vacío* para producir un residuo oleoso que se llevó directamente a la siguiente etapa.

c) Una mezcla del producto intermedio (~37,2 mmol) obtenida en la etapa b, clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (6,67 g, 37,2 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,3 g, 74,4 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con una solución acuosa de  $\text{HCl}$  (200 ml) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío*, y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , elución en gradiente 0-10%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxilato de metilo (8,3 g, rendimiento del 76 %).

d) Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxilato de metilo (8,3 g, 28,5 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,6 g, 85,6 mmol) en  $\text{MeOH}$  (25 ml), THF (25 ml), y  $\text{H}_2\text{O}$  (12 ml) se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 1 h.

Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (400 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró *al vacío* para producir ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxílico (6,92 g, rendimiento del 87 %).

e) A una mezcla de ácido 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-carboxílico (4,0 g, 14,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,78 ml, 43,4 mmol) y DMF (0,06 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se volvió a disolver en 40 ml de acetona, y se añadió a una solución de NaN<sub>3</sub> de 0 °C (3,75 g, 57,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (40 ml). A continuación se añadió salmuera (150 ml) y EtOAc (350 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró *al vacío*. El residuo se agitó en 100 ml de tolueno a 95 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se trató a continuación con 150 ml de una solución acuosa de HCl 6 M a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se basificó con NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío*, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, elución en gradiente 0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutilpirazol-4-amina (2,9 g, rendimiento del 81 %).

f) Una mezcla de ácido (2S)-2-[2-metil-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]propanoico (0,046 g, 0,21 mmol), 1-(4-clorofenil)-5-ciclobutil-pirazol-4-amina (0,046 g, 0,18 mmol) y piridina (0,072 ml, 0,92 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y EtOAc (1 ml) a 0 °C se trató con anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50 % en EtOAc, 0,24 ml, 0,4 mmol) durante 15 min a 0 °C, se extinguió a continuación con una solución acuosa de HCl 0,5 M (10 ml), se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró *al vacío*, y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo-H<sub>2</sub>O con 0,1 % TFA como eluyente) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título. A continuación se convirtió en la forma libre mediante el tratamiento con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguido de extracción con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,055 g, rendimiento del 65 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,27 (m, 3 H), 4,92 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,62 - 1,96 (m, 9 H); EM: (ES) *m/z* calculada para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 452,1, observado 452,1. El análisis del producto por HPLC quiral (Regis Pack CLA-1, cat # 793104, 25 cm x 4,6 mm, 5 micrómetros; eluyente: 0,1 % dietilamina/IPA, 0,7 ml/min) mostró una relación enantiomérica de 48: 1. El (S)-enantiómero (principal) tuvo un tiempo de retención de 6,8 min, y el (R)-enantiómero (menor) tuvo un tiempo de retención de 5,2 min.

#### Ejemplo 14

Este ejemplo ilustra la evaluación de la actividad biológica asociada con los compuestos de interés de la invención.

#### Materiales y métodos

##### A. Células

##### 1. Células que expresan CCR1

##### a) Células THP-1

Se obtuvieron células THP-1 de la ATCC (TIB-202) y se cultivaron en forma de suspensión en medio RPMI-1640 complementado con L-glutamina 2 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico, 4,5 g/l de glucosa, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,05% y FBS al 10%. Las células se cultivaron con un 5% de CO<sub>2</sub>/95% de aire, humedad del 100% a 37°C y se subcultivaron dos veces a la semana a razón de 1:5 (las células se cultivaron en un intervalo de densidad de 2 x 10<sup>5</sup> a 2 x 10<sup>6</sup> células/ml) y se recogieron a razón de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Las células THP-1 expresan CCR1 y pueden usarse en ensayos de unión a CCR1 y funcionales.

##### 2. Ensayos de quimiotaxis

Los ensayos de quimiotaxis se llevaron a cabo usando filtros de policarbonato con un filtro de 5 µm, recubiertos con polivinilpirrolidona en cámaras de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) usando tampón de quimiotaxis (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). Los ligandos de quimiocinas de CCR1 (es decir, MIP-1α, CCL15/leucotactina; R&D Systems; Minneapolis, MN) se usan para evaluar la inhibición mediada por los compuestos de la migración mediada por CCR1. Otras quimiocinas (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) se usan como controles de especificidad. La cámara inferior se cargó con 29 µl de quimiocina (es decir, CCL15/leucotactina 0,1 nM) y diversas cantidades de compuesto; la cámara superior contenía 100.000 células THP-1 o monocitos en 20 µl. Las cámaras se incubaron durante 1-2 horas a 37°C y se cuantificó el número de células en la cámara inferior mediante recuentos directos de células en cinco campos de alta potencia por pocillo mediante el ensayo CyQuant (Molecular Probes), un método de tinte fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y la observación microscópica.

## B. Identificación de inhibidores de CCR1

Una de las principales funciones de las quimiocinas es su capacidad de mediar la migración de células que expresan receptores de quimiocinas, tales como los glóbulos blancos de la sangre. Para confirmar que un compuesto de interés inhibía no solo la unión específica y la señalización de CCR1 (al menos, determinada por ensayos de movilización de calcio), sino también la migración mediada por CCR1, se empleó un ensayo de quimiotaxis. Se usaron células de leucemia mielomonocítica THP-1, que se asemejan a los monocitos, así como monocitos recién aislados como dianas para la quimioatracción por ligandos de quimiocinas de CCR1 (es decir, MIP-1 $\alpha$ , CCL15/leucotactina). Las células se colocaron en el compartimento superior de una cámara de migración de micropocillos, mientras que en la cámara inferior se cargó MIP-1 $\alpha$  (u otro potente ligando de quimiocina de CCR1) y concentraciones crecientes de un compuesto de interés. En ausencia de inhibidor, las células migrarán a la cámara inferior en respuesta al agonista de quimiocinas; en caso de que un compuesto inhibiese la función de CCR1, la mayoría de las células permanecería en la cámara superior. Para determinar la afinidad de un compuesto de interés por CCR1 así como para confirmar su capacidad para inhibir la migración celular mediada por CCR1, se tituló la actividad inhibidora frente a un intervalo de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M de concentraciones de compuesto en este ensayo de quimiotaxis. En este ensayo, se varió la cantidad de compuesto; mientras, se mantuvieron constantes el número de células y la concentración de agonista de quimiocinas. Después de incubar las cámaras de quimiotaxis durante 1-2 horas a 37°C, se cuantificaron las células respondedoras en la cámara inferior mediante marcado con el ensayo CyQuant (Molecular Probes), un método de tinte fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y midiendo con un dispositivo Spectrafluor Plus (Tecan). Se usó el programa informático Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, CA) para calcular los valores de  $CI_{50}$ . Los valores de  $CI_{50}$  son aquellas concentraciones de compuesto necesarias para inhibir el número de células que responden en un 50% a un agonista de CCR1.

### 1. Eficacia *in vivo*

#### a) Modelo de conejo de inflamación articular destructiva

Se llevó a cabo un estudio con LPS en conejos esencialmente como se describe en Podolin, et al. J. Immunol. 169(11): 6435-6444 (2002). Se trató a conejos New Zealand hembra (de aproximadamente 2 kilogramos) por vía intraarticular en ambas rodillas con LPS (10 ng). El compuesto de interés, por ejemplo, 1.016, (formulado en metocel al 1%) o vehículo (metocel al 1%) se dosificó por vía oral en un volumen de dosis de 5 ml/kg en dos instantes (2 horas antes de la inyección intraarticular de LPS y 4 horas después de la inyección intraarticular de LPS). Dieciséis horas después de la inyección de LPS, se efectuó un lavado de las rodillas y se efectuaron recuentos de las células. Se determinaron efectos beneficiosos del tratamiento mediante la reducción en el número de células inflamatorias reclutadas en el fluido sinovial inflamado de las articulaciones de la rodilla. El tratamiento con el compuesto de interés dio como resultado una reducción significativa en las células inflamatorias reclutadas.

#### b) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno

Se llevó a cabo un estudio de 17 días de desarrollo de artritis por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un compuesto de interés en la inflamación clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para las pruebas preclínicas de numerosos agentes contra la artritis (véase Trentham, et al., J. Exp. Med. 146(3): 857-868 (1977), Bendele, et al., Toxicologic Pathol. 27: 134-142 (1999), Bendele, et al., Arthritis Rheum. 42: 498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición fiable y una progresión de una inflamación poliarticular robusta, fácilmente medible, una destrucción del cartílago marcada asociada con formación de pannus y una formación de leve a moderada de resorción ósea y proliferación de hueso perióstico.

Se anestesió a ratas Lewis hembra (de aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyectó adyuvante incompleto de Freund que contenía 2 mg/ml de colágeno de tipo II bovino en la base de la cola y en dos sitios en la espalda en los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. Se dosifica a diario un compuesto de interés por vía subcutánea desde el día 0 hasta el día 17 en una dosis eficaz. Se toman mediciones del diámetro de la articulación del tobillo con un calibre y como medida de eficacia se toma una inflamación reducida de la articulación.

#### Modelo murino de enfermedad dermatológica

Pueden evaluarse los compuestos de la invención en el modelo murino de hipersensibilidad dérmica de tipo retrasada inducida por oxazolona. En resumen, se sensibilizó a ratones BALB/c de 8-10 semanas por vía tópica con una solución al 1% de oxazolona disuelta en etanol sobre sus abdómenes rasurados en el día 0. En el día 6 después de la sensibilización, se dosificó a los ratones por vía oral vehículo o dosis crecientes de un compuesto de la invención inmediatamente antes de o 4 horas después de la exposición tópica con una solución al 0,5% de oxazolona en etanol en la oreja derecha. Al día siguiente (día 7) se midió el grosor de la oreja usando para la medida un calibre. Los animales tratados con compuesto tuvieron una inflamación de la oreja significativamente reducida en comparación con los controles tratados con vehículo, lo que indica una reducción mediada por el compuesto en la hipersensibilidad dérmica inducida por oxazolona.

*Modelo de asma murino*

Pueden evaluarse los compuestos de la invención en el modelo murino de asma alérgica. El asma se induce en ratones BALB/c de 8 - 10 semanas de edad sensibilizando a los ratones con OVA en adyuvante de alumbre en los días 0 y 10. En el día 20, se expone a los ratones a OVA en PBS por vía intranasal para desencadenar la inflamación de las vías respiratorias. Se trata a los grupos de ratones con vehículo o con dosis crecientes de un compuesto de la invención, comenzando en el día 20 y hasta el día 23. Se analizó a los animales en el día 23 después de la exposición a OVA por vía intranasal respecto de infiltrados celulares en el lavado broncoalveolar (BAL). Una reducción significativa en el número de leucocitos en el BAL en relación con los ratones tratados con vehículo indica que el compuesto es eficaz en este modelo.

*Modelo murino de lupus eritematoso sistémico*

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR1 para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE). Los ratones NZB/W F1 hembra desarrollan de manera espontánea una patología similar al SLE que comienza a los 6 meses de edad que se caracteriza por proteinuria, autoanticuerpos séricos, glomerulonefritis y en última instancia, la muerte. Se ensayó la eficacia de los antagonistas de CCR1 en tres series de ratones NZB/W F1 que comprendían 20 ratones por grupo, del siguiente modo: Una serie de ratones recibe adicionalmente suero salino tamponado con fosfato (PBS) y Tween al 0,5% por vía i.p. poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR1 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración, poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL10 administrados poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Se efectúa un seguimiento del desarrollo de la enfermedad en términos de mortalidad eventual, histología renal, niveles séricos de autoanticuerpos y proteinuria.

*Modelo murino de cáncer*

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR1 para el tratamiento de neoplasias malignas. Puede trasplantarse a cepas de ratones normales una serie de líneas tumorales de ratón bien caracterizadas, incluyendo EL4 de timoma de ratón, que se ha transfectado con OVA para permitir una fácil evaluación de respuestas contra antígenos específicos del tumor después de la vacunación con OVA. Se evalúa la eficacia del antagonista de CCR1 en tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos de tumor del modo siguiente: Una serie de ratones recibe adicionalmente PBS y Tween al 0,5% por vía i.p. poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR1 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración, poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL4, anticuerpos anti-IFN- $\gamma$ , IL4 o TNF, administrados por vía i.p. poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. La eficacia se controla mediante crecimiento tumoral frente a regresión. En el caso del modelo de timoma EL4 transfectado con OVA, pueden medirse respuestas citolíticas específicas de OVA estimulando células drenadas del nódulo linfático con OVA *in vitro* y midiendo la citotoxicidad específica de antígeno a las 72 horas.

*Modelo murino de psoriasis*

Este ejemplo describe procedimientos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR1 en la psoriasis. Puede obtenerse un modelo de roedor para la psoriasis transfiriendo por vía intravenosa una población de linfocitos T purificados (denominados linfocitos T CD45Rbhi) obtenidos de los bazos de ratones BALB/c a ratones CB.17 scid/scid receptores inmunodeficientes. Los ratones desarrollan síntomas de enrojecimiento, hinchazón y lesiones cutáneas que se asemejan a las de la psoriasis humana en sus orejas, patas y cola a transcurridas 8 semanas después de la transferencia. Se inyecta a tres series de grupos de ratones, que comprenden 10-15 ratones CB.17 scid/scid por grupo, con linfocitos T CD45Rbhi purificados. Una serie de ratones recibe además suero salino tamponado con fosfato (PBS) y Tween al 0,5% por vía i.p. en la transferencia inicial de células y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR1 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración en el momento de la transferencia inicial de células y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos para IL-12, IL-4, IFN $\gamma$  o TNF o con la citocina IL-10 en el momento de la transferencia inicial de células y posteriormente con diversas pautas posológicas. Se controló el desarrollo de lesiones de tipo psoriásico en los animales durante 3 meses después de la transferencia de células.

*Modelo murino de enfermedades inflamatorias del intestino*

El ratón con supresión génica de MDR1a, que carece del gen de P-glucoproteína, desarrolla espontáneamente

colitis en condiciones específicas libres de patógenos. La patología en estos animales se ha caracterizado como una inflamación mediada por linfocitos T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en seres humanos. La enfermedad comienza a desarrollarse normalmente aproximadamente a las 8-10 semanas después de nacer. Sin embargo, las edades a las que surge la enfermedad y el nivel de penetración último normalmente varían de manera considerable entre los distintos animalarios. En un estudio usando el modelo de ratón con supresión génica de MDR1a, puede evaluarse un antagonista de CCR1 desde una perspectiva profiláctica o terapéutica dependiendo del tiempo de administración. Se dosifica a ratones hembra (n=34) un compuesto de interés según sea adecuado para el compuesto, por ejemplo, a diario por vía subcutánea a una dosis eficaz. El estudio evalúa el retraso en el crecimiento asociado con la EII y la puntuación de la evacuación e irritación anal. Un compuesto que reduce la evacuación y la irritación anal o que inhibe el retraso del crecimiento asociado con la EII indica que el compuesto es eficaz para esta indicación.

#### *Modelo murino de tumores sólidos*

El modelo de tumor RENCA de ratón imita con precisión el progreso del carcinoma de células renales en humanos adultos en referencia a la metástasis espontánea al pulmón y sirve como modelo para tumores sólidos. Se inocula a ratones BALB/c de 6-8 semanas de edad aproximadamente  $5 \times 10^5$  células RENCA (adenocarcinoma renal de ratón; n.º de cat. de la ATCC CRL-2947) por debajo de la cápsula renal y se observa el crecimiento del tumor renal durante 22 días, observándose metástasis al pulmón tan pronto como en el día 15. Se administra a los animales vehículo o un compuesto de la invención, por ejemplo, a diario por vía subcutánea, desde el momento de la implantación del tumor para vigilar los efectos en el crecimiento primario o en un momento posterior (por ejemplo, el día 7) para vigilar el efecto del compuesto en la metástasis. Las áreas de tumor primario se miden dos veces a la semana usando calibres mecánicos. Los volúmenes tumorales se calculan por medio de la fórmula  $v = \frac{\pi a^2 b}{6}$ , donde a es el diámetro mayor y b es el segundo diámetro mayor perpendicular a A. Una reducción en el volumen tumoral o en la incidencia de metástasis indica que el compuesto es eficaz para esta indicación.

#### *Modelo murino de inflamación*

Se conoce bien en la técnica un método para inducir inflamación peritoneal mediante la introducción de tioglicolato al 3% en el peritoneo. Después de la introducción del tioglicolato, un rápido flujo de células inmunitarias al sitio, principalmente neutrófilos que portan CCR1, da como resultado una inflamación local a las 24 horas. Pueden tomarse muestras del exudado peritoneal y determinarse el número de células y su composición para determinar las propiedades antiinflamatorias de un compuesto de interés administrado antes, durante o después de la inducción con tioglicolato.

En la tabla 1( a continuación), se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos descritos en el presente documento. La actividad se proporciona a continuación para el ensayo de quimiotaxis descrito anteriormente: +,  $10 \mu\text{M} > \text{CI}_{50} > 100 \text{ nM}$ ; ++,  $\text{CI}_{50} \leq 100 \text{ nM}$ .

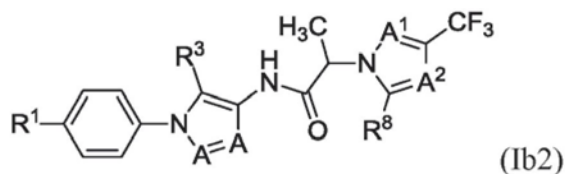
Tabla 1

|       |  | CI50 de migración (nM) |
|-------|--|------------------------|
| 1.001 |  | ++                     |
| 1.002 |  | +                      |
| 1.008 |  | +                      |
| 1.009 |  | ++                     |
| 1.010 |  | ++                     |
| 1.011 |  | ++                     |
| 1.013 |  | +                      |
| 1.015 |  | ++                     |
| 1.016 |  | ++                     |

|       |  | CI50 de migración (nM) |
|-------|--|------------------------|
| 1.018 |  | ++                     |
| 1.024 |  | +                      |
| 1.028 |  | +                      |
| 1.029 |  | ++                     |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado mediante la estructura (Ib2):



en la que

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH;

A<sup>1</sup> es N o C(R<sup>5</sup>);

A<sup>2</sup> es N o C(R<sup>7</sup>);

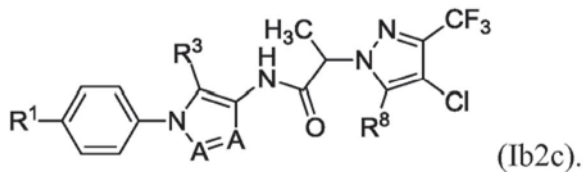
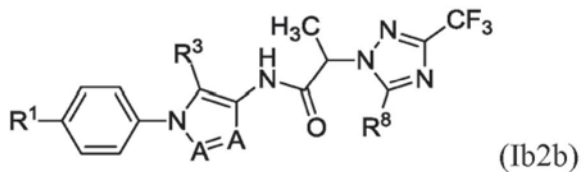
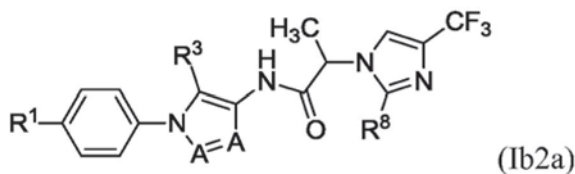
R<sup>1</sup> es Cl o F;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, en la que las porciones alquilo de R<sup>3</sup> están además opcionalmente sustituidas por 1-3 R<sup>a</sup>;

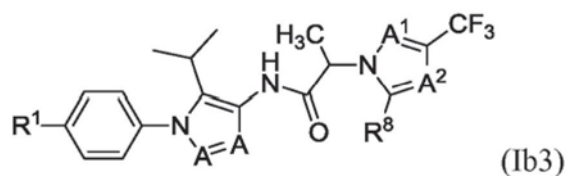
R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, -OR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4-, 5 o 6 miembros en los que los heteroátomos presentes como los vértices de anillo de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y en los que las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están además opcionalmente sustituidas por 1-3 R<sup>a</sup>; y cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-8</sub>, dialquilamino C<sub>1-8</sub>, carboxamida, carboxi éster de alquilo C<sub>1-4</sub>, ácido carboxílico, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>,

o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, representado mediante la estructura:

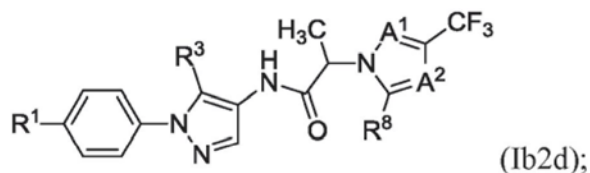


3. Un compuesto de la reivindicación 1, representado mediante la estructura:



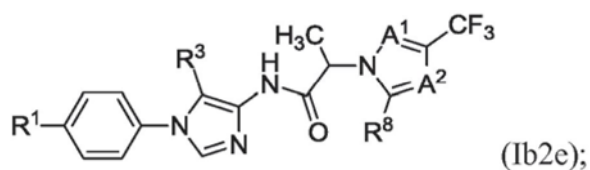
en la que  $R^1$  es Cl o F.

- 5 4. Un compuesto de la reivindicación 1, representado mediante la estructura:

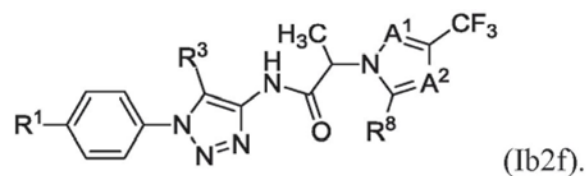


o

10



o

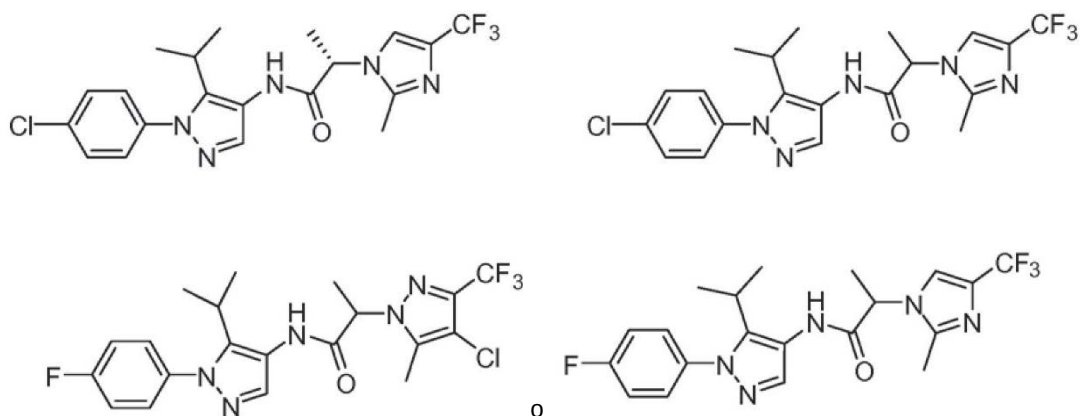


15

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1** o **2**, o **4**, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-8}$ .

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

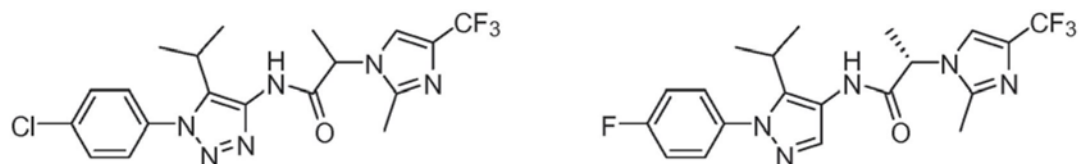
20



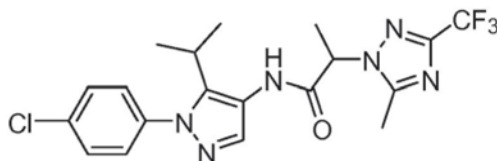
o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

7. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

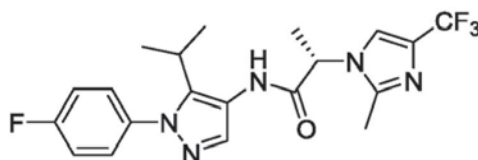


o



5 o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

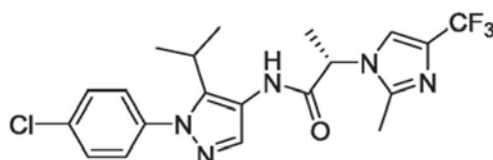
8. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:



10

o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:



15

o una sal, un hidrato, un solvato, un rotámero o un N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por CCR1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto; en donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es una afección inflamatoria; o dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es un trastorno de la regulación inmunitaria.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona entre el grupo que consiste en rechazo de trasplantes, dermatitis, eczema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia alimentaria, asma, enfermedad de Alzheimer, puede tratarse la enfermedad de Parkinson, psoriasis, lupus eritematoso, ictus, restenosis y encefalomiелitis.

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis, mieloma múltiple y osteoporosis.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha administración es oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho compuesto se administra en combinación con un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antiproliferativo, un inhibidor metabólico, un inhibidor de la migración de leucocitos o un inmunomodulador.