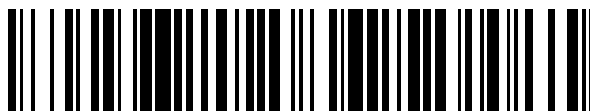


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 664**

51 Int. Cl.:

C07D 211/56 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2012 PCT/US2012/067385**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13082490**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 12798578 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2785692**

54 Título: **Anilinas sustituidas como antagonistas de CCR(4)**

30 Prioridad:

01.12.2011 US 201161565968 P

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

05.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHARVAT, TREVOR T.;
FAN, JUNFA;
LANGE, CHRISTOPHER W.;
LELETI, MANMOHAN REDDY;
LI, YANDONG;
MALI, VENKAT REDDY;
MCMAHON, JEFFREY P.;
POWERS, JAY;
PUNNA, SREENIVAS y
YANG, JU**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 652 664 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

Anilinas sustituidas como antagonistas de CCR(4)

5 **Antecedentes de la invención**

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que se liberan por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, hacia sitios de inflamación (revisado en Schall, *Cytokine*, 3 : 165 - 183 (1991), Schall y col., *Curr. Opin. Immunol.*, 6 : 865 - 873 (1994) y Murphy, *Rev. Immun.*, 12 : 593 - 633 (1994)). Además de estimular la quimiotaxia, pueden inducirse de forma selectiva otros cambios mediante las quimiocinas en células sensibles, incluyendo cambios en la forma de la célula, elevaciones transitorias en la concentración de iones de calcio intracelulares libres ([Ca²⁺+1]), exocitosis granular, regulación por incremento de integrina, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos) y explosión respiratoria asociada con la activación de leucocitos. Por tanto, las quimiocinas son activadores tempranos de la respuesta inflamatoria, ocasionando la liberación del mediador inflamatorio, la quimiotaxia y la extravasación a sitios de infección o inflamación.

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

Al enlazarse a sus ligandos cognados, los receptores de quimiocina transducen una señal intracelular a través de la proteína G trimérica asociada, dando como resultado un rápido incremento en la concentración del calcio intracelular. Existen al menos once receptores de quimiocina humanos que se enlazan o responden a las quimiocinas beta, y al menos siete receptores de quimiocina humanos que se enlazan a las quimiocinas alfa. Adicionalmente el CX3CR1 (receptor de fractalquina) puede enlazarse a la quimiocina fractalquina, que se distingue por una serie de tres aminoácidos entre las primeras dos cisteínas. Los receptores de quimiocina se han implicado como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.

El receptor 4 de quimiocina CC, CCR(4), primeramente identificado por Power y col., (Power y col., (1995) *J. Biol. Chem.*, 270 : 19495 - 19500), es un receptor acoplado a la proteína G que se enlaza a las quimiocinas incluyendo CCL22, también conocida como quimiocina derivada de macrófago (MDC; una quimiocina CC notificada como quimioatrayente para el subconjunto Th2 de las células T de sangre periférica, células dendríticas, y linfocitos citolíticos naturales (NK)), y CCL17, también conocida como TARC (quimiocina regulada por el timo y la activación), que también se produce por monocitos y células dendríticas.

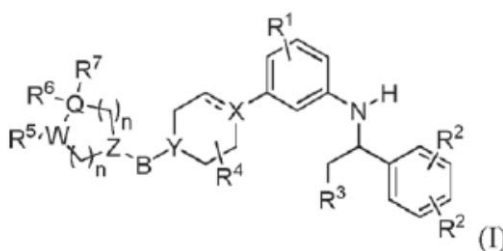
Se ha descrito la proteína CCR(4) humana de longitud completa (n.º de registro de GenBank X85740; n.º de registro de SWISS-PROT P51679), véase por ejemplo, Imai y col., (1998) *J. Biol. Chem.*, 273 : 1764 - 1768, y tiene la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 1.

Aunque se desconoce la distribución global de CCR(4), el receptor se expresa principalmente en linfocitos T de sangre periférica y se encuentra aproximadamente en el 20 % de las células T adultas CD4+ efectoras / de memoria de sangre periférica de adulto. La CCR(4) está implicada en el retorno del linfocito T a la piel y los pulmones (véase, por ejemplo, Campbell y col. (1999) *Nature* 400 : 776 - 780, Gonzalo y col. (1999) *J. Immunol.* 163 : 403 - 5 411, Lloyd y col. (2000) *J. Exp. Med.* 191 : 265 - 273, Kawasaki y col. (2001) *J. Immunol.* 166 : 2055 - 2062) y se encuentra en casi todas las células T que tienen un fenotipo de retorno a la piel, las células T CTLA+. Por tanto, la CCR(4) puede ser un actor importante en patologías de la piel en las que participan los leucocitos. También parece probable que la CCR(4) se exprese en algunos otros tipos celulares, probablemente en monocitos / macrófagos y células dendríticas, entre otros. En vista de la importancia clínica de CCR(4), la identificación de los compuestos que modulan la función de CCR(4) representa una atractiva vía en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. En el presente documento se proporcionan compuestos de este tipo y los compuestos para su uso en los métodos.

El documento WO 2004/010943 describe benzanilidas sustituidas como moduladores del receptor de CCR(5) receptor.

Breve resumen de la invención

65 En la presente divulgación, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I):



teniendo los grupos / letras R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, B, Q, W, X, Y, Z los significados proporcionados en la descripción detallada.

Se proporcionan composiciones que contienen los compuestos de la fórmula (I) así como los compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades y afecciones moduladas por la actividad de CCR(4). Más adicionalmente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en métodos de selección de compuestos moduladores de CCR(4) adicionales.

Breve descripción de los dibujos

la **Figura 1** proporciona tres esquemas de reacción (la ec. 1, la ec. 2 y ec. 3) útiles en la construcción de porciones de los compuestos proporcionados en el presente documento.

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

la **Figura 3** proporciona cuatro esquemas de reacción (la ec. 11, la ec. 12, la ec. 13 y la ec. 14) útiles en la construcción de porciones de los compuestos proporcionados en el presente documento.

la **Figura 4** proporciona cuatro esquemas de reacción (la ec. 15, la ec. 16, la ec. 17 y la ec. 18) útiles en la construcción de porciones de los compuestos proporcionados en el presente documento.

la **Figura 5** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 2-cloro-*N*-((1*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (véase el Ejemplo 2).

la **Figura 6** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 2-cloro-*N*-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(1-((*S*)-3-piperidil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)anilina (véase el Ejemplo 3).

la **Figura 7** proporciona un esquema de reacción para la preparación de ácido 2-((*S*)-3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)acético (véase el Ejemplo 4).

la **Figura 8** proporciona un esquema de reacción para la preparación de ácido 3-((*S*)-3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)propanoico (véase el Ejemplo 5).

la **Figura 9** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 5-((*S*)-1,3'-bipiperidin-4-il)-2-cloro-*N*-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)anilina (véase el Ejemplo 6).

la **Figura 10** proporciona un esquema de reacción para la preparación de ácido 2-((*S*)-4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)-1,3'-bipiperidin-1'-il)acético (véase el Ejemplo 7).

la **Figura 11** proporciona un esquema de reacción para la preparación de ácido 3-((*S*)-4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)-1,3'-bipiperidin-1'-il)propanoico (véase el Ejemplo 8).

la **Figura 12** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (1*R*,3*R*)-3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxamida (véase el Ejemplo 9).

la **Figura 13** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (*R*)-1-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona (véase el Ejemplo 10).

la **Figura 14** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)piperidin-4-il)((*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona (véase el Ejemplo 11).

la **Figura 15** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 1-(1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo (véase el Ejemplo 12).

la **Figura 16** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (4-(3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil) piperazin-1-il)((*R*)-piperidin-2-il)metanona (véase el Ejemplo 13).

la **Figura 17** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (4-(3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil) piperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase el Ejemplo 14).

la **Figura 18** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)piperazin-1-il)ciclohexanocarboxamida (véase el Ejemplo 15).

la **Figura 19** proporciona un esquema de reacción para la preparación de (3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)piperazin-1-il)ciclohexil)metanol (véase el Ejemplo 16).

la **Figura 20** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 2-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-(4-((*R*)-piperidina- 2-carbonil)piperazin-1-il)benzocitrilo (véase el Ejemplo 17).

la **Figura 21** proporciona un esquema de reacción para la preparación de 1-(1-(1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino) fenil)piperidin-4-il)pirrolidin-3-il)urea (véase el Ejemplo 18).


la **Figura 22** proporciona la estructura y actividad de compuestos representativos proporcionados en el presente documento (véase también el Ejemplo biológico 1).

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 defina de otra manera, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Los 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. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienil), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-prenilo, 3-butenilo, y los homólogos superiores e isómeros. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número de átomos de anillo indicado (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que están totalmente saturados o tienen no más de un doble enlace entre los vértices de anillo. "Cicloalquilo" también pretende referirse a anillos de hidrocarburo bicíclico y policíclico tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el (los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, uno bicíclico o uno policíclico. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo 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 heterocicloalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono de anillo o un heteroátomo.

El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical bivalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por medio de -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente cuatro o menos átomos de carbono. De manera similar, "alqueno" y "alquino" se refieren a las formas insaturadas de "alquileo" que tienen dobles enlaces o triples, respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, una línea ondulada, "~~~~", que interseca 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. Un enlace representado por  pretende representar un enlace doble opcional. Como tal, el símbolo se refiere o bien a un enlace simple o bien a un doble enlace.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se utilizan en sus sentidos convencionales 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. Adicionalmente, para grupos dialquilamino, las porciones alquilo pueden ser iguales o diferentes y también pueden combinarse para formar un anillo de 3 a 7 miembros con el átomo de nitrógeno al cual se encuentra unido. Por consiguiente, un grupo representado como dialquilamino o -NR^aR^b pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

El término "di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo amino que porta dos grupos alquilo C₁₋₄ que pueden iguales o diferentes (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo) y que se encuentra unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo C₁₋₄ (un grupo de enlace de alquileo de uno a cuatro carbonos). Ejemplos de grupos di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄ incluyen dimetilaminoetilo, 2-(etoxi(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 defina de otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo o polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3- bromopropilo, y similares.

El término "e isómeros de ácido" significa, a menos que se defina de otra manera, un grupo que puede reemplazar a un ácido carboxílico que tiene funcionalidad ácida y características estéricas y electrónicas que proporcionan un nivel de actividad (u otra característica del compuesto tal como solubilidad) similar a un ácido carboxílico. Los isómeros de ácido representativos incluyen, ácidos hidroxámicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos, sulfonamidas, acil-sulfonamidas, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos fosfóricos, tetrazol, y oxo-oxadiazoles.

El término "arilo" significa, a menos que se defina de otra manera, un grupo de hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático que puede ser un anillo único o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se condensa entre sí o se enlazan covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se encuentran opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno se encuentra(n) opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridines, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo de arilo y heteroarilo anteriormente anotados se seleccionan del grupo de los sustituyentes aceptables descritos más adelante.

El término "arilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo se encuentra unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, y similares). De manera similar, el término "heteroaril-alquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo heteroarilo se encuentra unido a un grupo alquilo (por ejemplo, piridimetilo, tiazoliletilo, y similares).

Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, citarán formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Se proporcionan a continuación sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes para los radicales de alquilo (incluyendo los grupos frecuentemente denominados alquileo, alqueno, alquino y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SIR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a (2 m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'' y R''' se refiere cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituidos con 1 - 3 halógenos, grupos alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ o tioalcoxi C₁₋₈ no sustituidos o grupos aril-alquilo C₁₋₄ no sustituidos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan generalmente de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)₂R', -NR'-C(O)NR'R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoro(C₁₋₄)alcoxi, y perfluoro(C₁₋₄)alquilo, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, C₃₋₆ cicloalquilo, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los anteriores sustituyentes arilo unidos a un átomo de anillo por una atadura de alquileo de 1 a 4 átomos de carbono.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace simple, y q es un entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un entero de 1 a 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Como

alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden remplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido.

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

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, de aluminio, 15 amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, 20 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, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables 25 incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos, clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfónico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, itálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se 30 incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1 - 19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición ya sea de base o de ácido.

35 Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto de origen de la manera convencional. La forma de origen del compuesto difiere de las varias formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de otra manera las sales son equivalentes a la forma de origen del compuesto para los propósitos de la presente invención.

40 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. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden 45 convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden encontrarse dentro del alcance de la presente invención.

55 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) pretenden todos encontrarse 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 tales compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo pueden 60 definirse variando desde la cantidad encontrada naturalmente hasta una cantidad que consiste de 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C), o isótopos no radiactivos, tales como deuterio (²H), o carbono- 13 (¹³C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en cualquier otra parte con esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar utilidad 65 adicional, incluyendo pero sin limitarse, como reactivos de diagnóstico y/o visualización, o como agentes terapéuticos citotóxicos / radiotóxicos. Adicionalmente. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención

pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a aumentar la seguridad, tolerabilidad o eficacia durante el tratamiento. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivas o no, pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

- 5 El "sujeto" se define en el presente documento que incluye animales tales como mamíferos incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "afección o enfermedad mediada por CCR(4)" y expresiones y términos relacionados se refieren a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional de CCR(4) inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. La actividad funcional de CCR(4) inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de CCR(4) en células que normalmente no expresan CCR(4), la expresión de CCR(4) aumentada (que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o la expresión de CCR(4) disminuida. La actividad funcional de CCR(4) inapropiada también
15 podría surgir como resultado de la secreción de TARC y / o MDC por células que normalmente no secretan TARC y / o MDC, la expresión de TARC y / o MDC aumentada (que conduce, por ejemplo, a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o la expresión de TARC y / o MDC disminuida. Una afección o enfermedad mediada por CCR(4) puede medirse completa o parcialmente por la actividad funcional de CCR(4) inapropiada. Sin embargo, una afección o enfermedad mediada por CCR(4) es una en la cual la modulación de CCR(4) da como
20 resultado algún efecto en la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un antagonista de CCR(4) da como resultado una mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

25 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

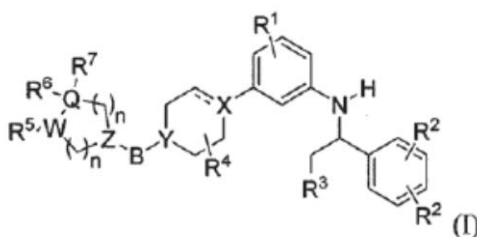
II. General

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

III. Realizaciones de la invención

A. Compuestos

35 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula I:



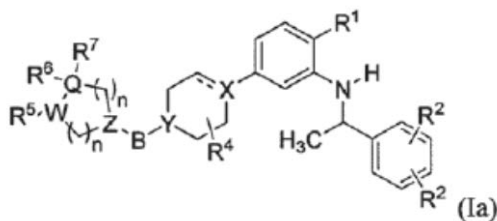
40 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

- R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, -CN, -SO₂Me y -C(O)NH₂;
- 45 cada R² se selecciona de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halógeno, -CN y alcoxi C₁₋₈; o dos grupos R² unidos a átomos de carbono adyacentes se conectan opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros (alifático o aromático, heterociclo o no) que está opcionalmente sustituido con grupos R² adicionales;
- R³ se selecciona de hidrógeno, metilo y haloalquilo C₁₋₄;
- R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈ e hidroxialquilo C₁₋₈;
- 50 cada uno de los subíndices n es independientemente un número entero de 0 a 3;
- B es un enlace o C(O);
- Q es un miembro seleccionado de C, CH, N, O, S, S(O), y SO₂;
- W, X, Y, y Z se seleccionan independientemente de C, CH y N, pero Q y W no son ambos N;
- 55 R⁵ y R⁶ se encuentran ausentes o se seleccionan independientemente de H, -OH, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -C(O)NR^aR^b, alquilenos C₁₋₈-C(O)NR^aR^b, -NH-alquilenos C₁₋₄-C(O)NR^aR^b, -C(O)-alquilenos C₁₋₄-NR^aR^b, -CO₂H e isómeros de ácido, alquilenos C₁₋₈-CO₂H e isómeros de ácido, -N(R^a)C(O)NR^aR^b, alquilenos C₁₋₈-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, alquilenos C₁₋₈-NR^aR^b, alcoxi C₁₋₈, -C(O)OR^a, alquilenos C₁₋₈-C(O)OR^a, -CN, -C(O)R^a, -SO₂R^a y -N(R^a)C(O)R^b;

en los que cada R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , y alcoxi C_{1-8} ; y R^7 se encuentra ausente o se selecciona de H, alquilo C_{1-8} y haloalquilo C_{1-8} .

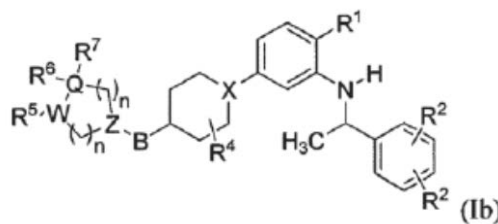
- 5 En un grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son aquellos en los que X e Y no son ambos N. En otro grupo de realizaciones, R^3 es H, y cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN.

10 En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (Ia):



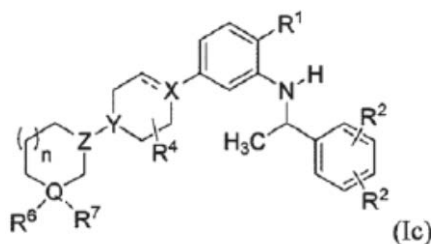
15 en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, W, Q, B y los subíndices n, son tal como se describen para la fórmula I. En realizaciones seleccionadas, X es C o CH.

En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (Ib):



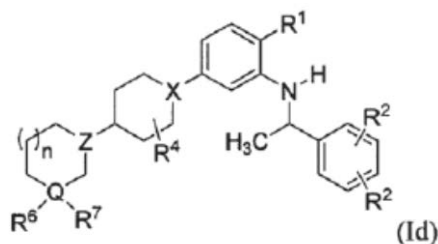
20 en la que cada R^2 se selecciona de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN, y cada uno de R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Z, W, Q, B y los subíndices n, son tal como se describen para la fórmula I.

En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (Ic):



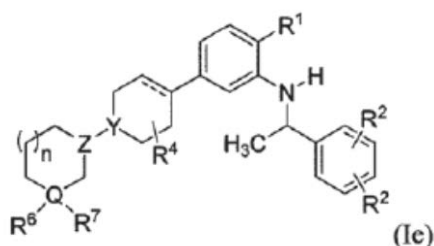
25 en la que cada R^2 se selecciona de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; el subíndice n es 0 o 1; y cada uno de R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, y Q, son tal como se describen para la fórmula I. En realizaciones seleccionadas, n es 1, y R^4 es hidrógeno o metilo.

30 En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (Id):



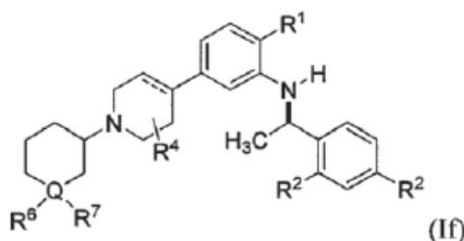
en la que cada R^2 es un miembro seleccionado de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; el subíndice n es 0 o 1, y cada uno de R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , X, Z, y Q, son tal como se describen para la fórmula I. En realizaciones seleccionadas, n es 1, y R^4 es hidrógeno o metilo.

5 En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (Ic):



10 en la que cada R^2 se selecciona de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; el subíndice n es 0 o 1; y cada uno de R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , Y, Z, y Q, son tal como se describen para la fórmula I. En realizaciones seleccionadas, n es 1, y R^4 es hidrógeno o metilo.

En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (If):



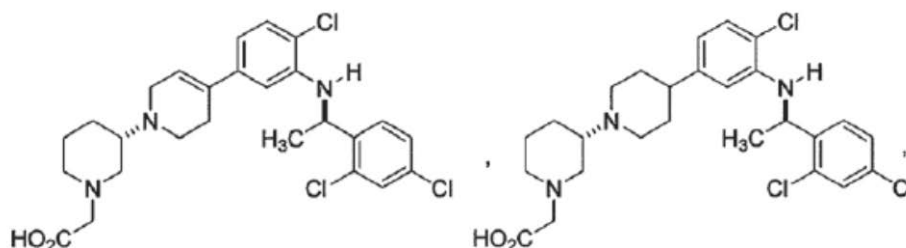
15 en la que cada R^2 se selecciona de alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; y cada uno de R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , y Q, son tal como se describen para la fórmula I. En realizaciones seleccionadas, R^4 es hidrógeno o metilo.

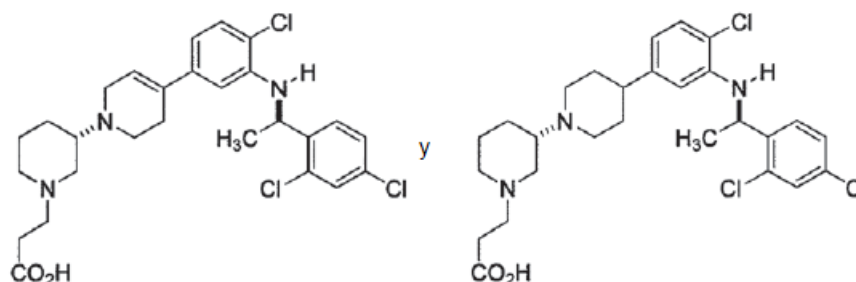
20 En aún otras realizaciones, se proporcionan compuestos que tienen las fórmulas (I), (Ia), y (Ib), incluyendo realizaciones específicas proporcionadas anteriormente, en las que B es C(O). Más adicionalmente, se proporcionan compuestos en los que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona de pirrolidina y piperidina. En realizaciones seleccionadas, se proporcionan compuestos en los que el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona de pirrolidin-2-ilo y piperidin-2-ilo, y al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno

25 En aún otras realizaciones, se proporcionan compuestos que tienen las fórmulas (I), (Ia), y (Ib), incluyendo realizaciones específicas proporcionadas anteriormente, en las que B es un enlace. En realizaciones relacionadas, B es un enlace y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona de pirrolidina, piperidina y ciclohexano. En realizaciones específicas, B es un enlace y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexano. En todavía otras realizaciones, B es un enlace y el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexano; y al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es distinto de hidrógeno.

35 En un grupo de realizaciones, Z es CH o N.

En un grupo seleccionado de realizaciones, se proporcionan compuestos que tienen las estructuras:





B. Composiciones

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

El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor del mismo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica 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 el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes complementarios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el principio activo uniforme e íntimamente en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo objetivo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o la afección de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden encontrarse en forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y auto-emulsificaciones como se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, gel oral, goma 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 tales composiciones pueden contener uno o más agentes, seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes enlazadores, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos, entéricamente o de otra manera, mediante técnicas conocidas para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos con números 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, las emulsiones pueden prepararse 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 materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser una fosfatida 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

- 5 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 polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 10 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 15 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, frijol de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.
- 25 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.
- 30 Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados anteriormente mencionados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, se emplean aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran su uso en la preparación de inyectables.
- 35 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse mediante suministro ocular por medio de soluciones o ungüentos. Más adicionalmente, el suministro transdérmico de los compuestos en cuestión puede realizarse por medio de parches iontoforáticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues bucales y gárgaras.
- 40 Los compuestos de esta invención también pueden estar acoplados a un vehículo que es un polímero adecuado como vehículos de fármaco objetivo. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la invención pueden estar acoplados a un vehículo que es una clase de polímeros biodegradables útiles para realizar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o amfipáticos de hidrogeles. Los polímeros y las matrices de polímero semipermeables pueden formarse en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis, tubos, prótesis y similares.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

C. Métodos de uso

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad mediada por CCR(4) administrando a un sujeto que tiene tal afección o enfermedad, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier compuesto de Fórmula I. Compuestos preferidos para su uso en los métodos son aquellos compuestos proporcionados en el presente documento como realizaciones preferidas, así como los compuestos expuestos específicamente en los Ejemplos a continuación, en las Figuras adjuntas; y proporcionados con estructuras específicas en el presente documento.

Las enfermedades y afecciones asociadas con inflamación, infección y cáncer pueden tratarse o prevenirse con los presentes compuestos y composiciones. Las enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies, pueden tratarse con inhibidores de la función de CCR(4). Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatomiositis, liquen plano, pemfigoide huloso, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis (incluyendo reumatoide y psoriática), esclerosis múltiples, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, glomerulonefritis, y similares, (10) rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped), y (11) leucemias, linfomas y otros cánceres portados en la sangre incluyendo linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, leucemias linfoblásticas agudas y similares, y (12) otras enfermedades en las que van a inhibirse respuestas inflamatorias no deseadas, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, septicemia, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota.

Las enfermedades o afecciones pueden tratarse con agonistas de la función de CCR(4). Ejemplos de enfermedades que van a tratarse con agonistas de CCR(4) incluyen cánceres, enfermedades en las que desempeña un papel la angiogénesis o la neovascularización (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, por ejemplo, infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como afecciones por trasplante de órganos y afecciones por trasplante de piel. El término "afecciones por trasplante de órganos" pretende incluir afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órganos sólidos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinaciones de los mismos).

Preferentemente, los métodos se dirigen al tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas de enfermedades alérgicas (incluyendo alergias de piel y trastornos alérgicos de vías respiratorias), afecciones alérgicas atópicas incluyendo dermatitis atópica, psoriasis, cáncer (incluyendo tumores sólidos y enfermedad metastásica) y asma. Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y de la afección del sujeto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal, o infusión, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópicas y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de dosis unitaria adecuadas que contienen vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración. La presente invención también contempla los compuestos de la presente invención para su administración en una formulación de depósito.

Los expertos en la materia entenderán que los agentes que modulan la actividad de CCR(4) pueden combinarse en regímenes de tratamiento con otros agentes terapéuticos y/o con agentes quimioterapéuticos o radiación. En algunos casos, la cantidad del agente terapéutico o la radiación es una cantidad que sería subterapéutica si se proporciona sin combinación con una composición de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones en tratamientos (es decir, dos o más fármacos pueden administrarse como una mezcla, o al menos concurrentemente o al menos introducirse en un sujeto en momentos diferentes pero de tal manera que ambos se encuentren en la corriente sanguínea de un sujeto al mismo tiempo). Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes de o subsecuentemente a un segundo régimen terapéutico, por ejemplo, antes de o subsecuentemente a una dosis de quimioterapia o irradiación.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación del receptor de quimiocina el nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg del peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. 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 rango de dosificación 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, particularmente, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la extensión de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el género y la dieta del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la afección particular para el sujeto que se somete a la terapia.

En un grupo de realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden combinarse con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar el cáncer y enfermedades o afecciones asociadas con la señalización de CCR(4). Tales otros fármacos pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición de la presente invención se utiliza contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere la composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos adicionalmente al compuesto o composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además del compuesto o composición de la presente invención. Ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o composición de la presente invención, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: cisplatino, paclitaxel, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, carmustina, carboplatino, vincristina, vinblastina, tiotepa, lomustina, semustina, 5-fluorouracilo, corticoesteroides, inhibidores de calcineurina, NSAID, inhibidores de 5-lipoxigenasa, y citarabina. La proporción en peso del compuesto de la presente invención al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis efectiva de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un segundo agente anticancerígeno, la proporción en peso del compuesto de la presente invención al segundo agente variará generalmente de aproximadamente 1000 : 1 a aproximadamente 1 : 1000, preferentemente de 200 : 1 a aproximadamente 1 : 200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también se encontrarán generalmente dentro del rango antes mencionado, pero en cada caso, debe utilizarse una dosis efectiva de cada principio activo.

Métodos para tratar la inflamación

Más adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de la inflamación, y pueden combinarse con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades terapéuticas que pueden requerir el tratamiento ya sea antes, después o simultáneamente con el tratamiento del cáncer o la inflamación con los presentes compuestos. Por consiguiente, los métodos y composiciones en combinación también son un componente de la presente invención para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tal como trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, afecciones y enfermedades que incluyen psoriasis, dermatomiositis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, dermatitis atópica y asma, y las patologías anotadas anteriormente.

Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación o la autoinmunidad o, por ejemplo, de la pérdida ósea asociada a la artritis, los presentes compuestos y composiciones pueden usarse en conjunción con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como el inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente anti-inflamatorio esteroideo, o un agente anti-inflamatorio supresor de citocina, por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, morfina, naproxeno, denacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, 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 H2 (por ejemplo, ranitidina), simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo desoxi efedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifen, carbetapentano, o dextrometorfan; un diurético; y una antihistamina sedativa o no sedativa.

Como se anotó, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos y composiciones de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, contemporánea o

secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición de la presente invención se utiliza contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere la composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto o 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 composición de la presente invención. Ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o composición de la presente invención, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas incluye, pero no se limitan a: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticoesteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, mofetil micofenolato (CellCept®); (d) antihistaminas (antagonistas de H1-histamina) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclofeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimoprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, pirlamina feniramina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, sodio cromolina, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, zafirlucast, montelukast, pranlucast, iralucast, pobilucast y SKB-106.203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozín, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiopropofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetín, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de 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, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE IV) ; (i) compuestos de oro tales como auranofin y aurotioglucosa, (j) moduladores de TNF-alfa tales como etanercept (Enbrel®), (k) terapias de anticuerpo tales como ortoclona (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®), moduladores de célula B tales como rituximab (Rituxan®), e infliximab (Remicade®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocina, especialmente CCRI, CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR(4), CCR7, CCR9, CX3CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes tales como petróleo y lanolina, (n) agentes queratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de vitamina D3, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotrieno (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para esclerosis múltiple tales como interferón b-lb (Betaseron®), interferón (b-la (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato (u) moduladores co-estimuladores de célula T tales como abatacept (Orencia®), (v) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y sus profármacos; hidroxiclороquina; D-penicilamina; antimetabolitos tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis del ADN tales como hidroxiurea y disruptores de microtúbulo tales como colchicina. La proporción en peso del compuesto de la presente invención al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente se utilizará una dosis efectiva de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID la proporción en peso del compuesto de la presente invención al NSAID 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 también se encontrarán dentro del rango antes mencionado, pero en cada caso, debe utilizarse una dosis efectiva de cada principio activo.

IV. Ejemplos

Se ofrecen los siguientes ejemplos para ilustrar, pero no limitar, la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes usados a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los espectros de RMN de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. Los picos significativos se proporcionan en relación a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de espectrometría de masas se notifican como la proporción de masa sobre carga, seguida por la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se notifica un solo valor de m/e para el ion M+H (o como se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopo corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masa de ionización por electropulverización (ESI) se realizó en un espectrómetro de masas por electropulverización Hewlett- Packard MSD utilizando la HPLC HP1100 para el suministro de muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg / ml, y se inyectó 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masas, que se escaneó de

100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, utilizando acetonitrilo / agua con ácido fórmico al 1 % como el disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron analizarse en el modo ESI negativo utilizando NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo / agua como sistema de suministro.

5 Se usan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos y a lo largo de toda la descripción de la invención: t.a., temperatura ambiente; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; TFA, ácido trifluoroacético; CL-MSD, cromatografía líquida / detector selectivo de masa; CL-EM, cromatografía líquida / espectrómetro de masas; Pd2Clba3, tris(dibencilidenoacetona) dipaladio; THF, tetrahidrofurano; DMF, dimetilformamida o N,N-dimetilformamida; DCM, diclorometano; DMSO, dimetilsulfóxido; CCF, cromatografía de capa fina; KHMDS, hexametildisilazano de potasio; ES, electropulverización; sat., saturado.

15 Los compuestos dentro del alcance de esta invención pueden sintetizarse como se describe más adelante usando una variedad de reacciones conocidas por el experto en la materia. El experto en la materia también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos objetivo de esta invención, y que los enfoques descritos dentro del cuerpo de este documento no son exhaustivos, pero proporcionan rutas ampliamente aplicables y prácticas para los compuestos de interés.

20 Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas tales variantes de estos compuestos.

25 La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar compuestos clave en este texto conduce a moléculas que se describen por los datos físicos que las identifican así como por las representaciones estructurales asociadas con las mismas.

Los expertos en la materia también reconocerán que durante los procedimientos de tratamiento estándar en la química orgánica, se utilizan frecuentemente ácidos y bases. Las sales de los compuestos de origen se producen algunas veces, si poseen la necesaria acidez o basicidad intrínseca, durante los procedimientos experimentales descritos dentro de esta patente.

30 Ejemplos

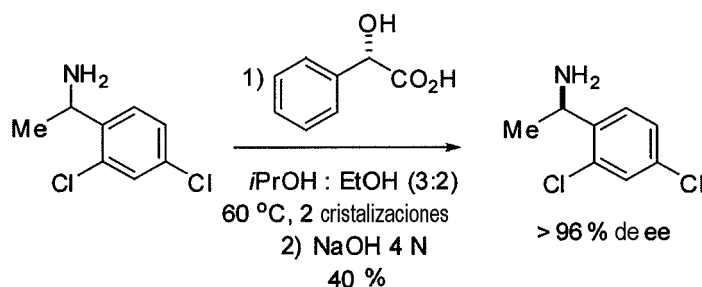
Preparación de compuestos

35 Los expertos en la materia reconocerán que existe una diversidad de métodos disponibles para sintetizar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, los métodos útiles para sintetizar los compuestos representados en las reivindicaciones consisten de cinco partes, que pueden realizarse en cualquier orden: formación de la amina quiral, formación del sistema bicíclico, acoplamiento entre la amina quiral y el biciclo, instalación de sustituyentes en Q o W, e instalación y / o modificación de los grupos funcionales en los diversos sustituyentes.

40 Varios métodos para la preparación de los compuestos se ilustran en las Figuras 1 a 8 (véanse las ec. 1 a 18). Las ecuaciones 1 y 2 muestran métodos para formar la amina quiral. Las ecuaciones 3 a 10 muestran algunos métodos para preparar los biciclos a través de la formación del enlace amida o la formación de la amina. El acoplamiento de la amina quiral y el biciclo, a saber, el acoplamiento mediado por metal, se muestra en las ecuaciones 11 a 14. Las ecuaciones 15 a 18 muestran métodos para introducir la sustitución en Q o W que da como resultado los compuestos de la invención.

50 Ejemplos

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



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

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

Ejemplo 2: Síntesis de 2-cloro-*N*-(1*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (véase la Figura 5)

a) A una solución agitada de 3-bromo-4-clorofenol (25,0 g, 120,5 mmol) en diclorometano a 0 °C se añadió imidazol (9,0 g, 132,5 mmol) y *t*-butildimetilclorosilano (TBSCl) (19,0 g, 126,5 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua desionizada, se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 10 % de acetato de etilo en hexanos) para dar (3-bromo-4-clorofenoxi)-*t*-butildimetilsilano en forma de un aceite incoloro (37,0 g, 115,0 mmol, 98 %). MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₉BrClOSi [M + H]⁺ 321,0, hallado 321.

b) A una mezcla de (3-bromo-4-clorofenoxi)-*t*-butildimetilsilano (15,0 g, 46,8 mmol) y (1*R*)-1-(2,4-diclorofenil) etanamina (9,7 g, 51,5 mmol) en tolueno anhidro (250 ml) se añadieron acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) (0,42 g, 1,9 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (1,74 g, 2,80 mmol), y *t*-butóxido de sodio (NaO-*t*Bu) (6,3 g, 65,52 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de un tapón de Celite, y se lavó con acetato de etilo (EtOAc) (100 ml). El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se diluyó con agua desionizada, y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 15 % de acetato de etilo en hexanos) para dar (*R*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-cloro-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)anilina en forma de un aceite viscoso (18,5 g, 42,9 mmol, 92 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,13 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 5,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,87 - 4,84 (m, 1 H), 4,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,02 (s, 3 H), 0,01 (s, 3 H).

c) A una solución agitada de (*R*)-5-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-cloro-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)anilina (18,5 g, 43,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (una solución 1 M en THF, 43,0 ml, 43,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua desionizada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua desionizada, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar (*R*)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenol en forma de un sólido de color pardo (15,3 g). El compuesto sólido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) A una solución agitada de el (*R*)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenol (18,0 g, 56,9 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (Et₃N) (9,6 g, 91,0 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (TFA) (17,6 g, 62,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La solución se diluyó con agua desionizada, se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar trifluorometanosulfonato de (*R*)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil) etilamino)fenilo en forma de un aceite viscoso (17,8 g, 39,7 mmol, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,25 - 7,23 (m, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,49 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 6,05 (d, *J* = 3,2, Hz, 1 H), 4,91 - 4,89 (m, 1 H), 4,88 - 4,83 (m, 1 H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

e) Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (*R*)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenilo (6,0 g, 13,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,08 g, 15,9 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(dppf)Cl₂) (0,39 g, 0,53 mmol), y acetato de potasio (3,93 g, 39,9 mmol) en *p*-dioxano (100 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 95 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a vacío. La mezcla en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua desionizada, salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 15 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,5 g, 10,5 mmol, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,03 - 4,98 (m, 1 H), 4,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,27 (s, 6 H), 1,25 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₄BCl₃NO₂ [M + H]⁺ 426,1, hallado 426.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-cloro-N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(1-((S)-3-piperidil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)anilina (véase la Figura 6)

5 a) Se añadió lentamente yoduro de metilo (7,3 ml, 117,8 mmol) a una solución de la N-etilpiperidona (13,4 ml, 98,2 mmol) en acetona (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se formó un sólido. El sólido incoloro se recogió por filtración, se lavó con acetona (30 ml), y se secó a vacío para dar la sal cuaternaria (25 g, 92,9 mmol, 95 %).

10 b) Se añadió yoduro de N-etil-N-metil-4-oxo-piperidinio (8,0 g, 29,7 mmol) disuelto en agua desionizada (30 ml) a una solución a reflujo de (S)-1-boc-3-aminopiperidina (5 g, 25 mmol) y carbonato de potasio (K₂CO₃) (3,5 g, 25 mmol) en etanol (125 ml) a 80 °C. El calentamiento se continuó durante 4 h y el disolvente en exceso se retiró a vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1 - 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto deseado (5,8 g, 20,5 mmol, 82 %). MS: (ES) m / z calculado para C₁₅H₂₇N₂O₃ [M + H]⁺ 283,2, hallado 283.

20 c) A una solución de 1-((3S)-3-piperidil)piperidin-4-ona (3,3 g, 11,68 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una solución de diisopropilamida de litio (LDA) (una solución 2 M en THF, 7 ml, 14 mmol). Después de que se haya completado la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta -20 °C a lo largo de 30 min. La solución se volvió a enfriar a -78 °C, y se añadió gota a gota una solución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (5,4 g, 15,2 mmol) disuelta en THF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 6 h, y se inactivó con una solución de cloruro de amonio (NH₄Cl) acuosa saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 20 % de acetato de etilo en diclorometano) para dar el compuesto puro (2,5 g, 6,0 mmol, 52 %). MS: (ES) m / z calculado para C₁₆H₂₆F₃N₂O₅S [M + H]⁺ 415,4, hallado 415.

30 d) A una solución 3-(4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (2,0 g, 4,8 mmol) y (R)-2-cloro-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (que se prepara a partir del ejemplo 2, 2,3 g, 5,3 mmol) en dimetoxietano (12 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (Pd(PPh₃)₄) (0,28 g, 0,24 mmol) y una solución de carbonato de potasio acuosa 2 M (6 ml, 12 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, y se calentó a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto puro (1,4 g, 2,5 mmol, 51 %). MS: (ES) m / z calculado para C₁₆H₂₆F₃N₂O₅S [M + H]⁺ 564,2, hallado 564.

40 e) Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de 3-(4-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-t-butilo (0,83 g, 1,5 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 h. El disolvente en exceso se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,65 g, 1,4 mmol, 96 %). MS: (ES) m / z calculado para C₂₄H₂₉ClN₃ [M + H]⁺ 464,1, hallado 464.

Ejemplo 4: Síntesis de ácido 2-((S)-3-(4-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il)acético (véase la Figura 7)

50 Una mezcla de la 2-cloro-N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(1-((S)-3-piperidil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)anilina en bruto (0,10 g, 0,21 mmol), acetato de 2-bromometilo (0,036 g, 0,24 mmol), y carbonato de potasio (0,058 g, 0,42 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (0,8 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua desionizada, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto deseado (0,040 g, 0,075 mmol, 35 %). MS: (ES) m / z calculado para C₂₇H₃₃Cl₃N₃O₂ [M + H]⁺ 536,2, hallado 536. El éster resultante se disolvió en metanol (0,14 ml) y THF (0,6 ml), y se añadió una solución de hidróxido de sodio 1 N acuoso (0,14 ml, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua desionizada (1 ml), y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo - H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar un sólido de color amarillo claro en forma de sal de TFA (0,037 g, 0,052 mmol, 66 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25 - 7,21 (m, 2 H), 6,72 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 5,91 (s. a., 1 H), 5,01 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,00 - 3,90 (m, 2 H), 3,70 - 3,44 (m, 6 H), 3,23 - 3,18 (m, 1 H), 3,00 (s. a., 1 H), 2,90 - 2,82 (m, 1 H), 2,70 (s. a., 2 H), 2,10 - 1,90 (m, 5 H), 1,84 - 1,74 (m, 1 H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); MS: (ES) m / z calculado para C₂₆H₃₁Cl₃N₃O₂ [M + H]⁺ 522,2, hallado 522.

65

Ejemplo 5: Síntesis de ácido 3-((S)-3-(4-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il)propanoico (véase la Figura 8)

El compuesto del título se preparó tal como se ilustra en el ejemplo 4 para dar un sólido de color amarillo claro en forma de sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,21 (m, 2 H), 6,71 (dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 5,91 (s. a., 1 H), 5,00 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,00 - 3,70 (m, 5 H), 3,60 - 3,40 (m, 6 H), 3,25 - 3,21 (m, 1 H), 3,00 - 2,92 (m, 1 H), 2,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,78 - 2,64 (m, 2 H), 2,30 - 2,10 (m, 2 H), 1,96 - 1,80 (m, 2 H), 1,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 536,1, hallado 536.

Ejemplo 6: Síntesis de 5-((S)-1,3'-bipiperidin-4-il)-2-cloro-N-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)anilina (véase la Figura 9)

Una mezcla de la 2-cloro-N-((1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(1-((3S)-3-piperidil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)anilina en bruto (0,30 g, 0,63 mmol), óxido de platino (IV) (PtO_2) (un 5 % en peso, 0,045 g) en etanol (3 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (HCl conc.) (0,20 ml, 2,20 mmol) en un matraz agitador de Paar se hidrogenó a 40 psi durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con etanol, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se diluyó con diclorometano (25 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se usó sin purificación adicional (0,27 g, 0,058 mmol). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 466,2, hallado 466.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido 2-((S)-4-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-1,3'-bipiperidin-1'-il)acético (véase la Figura 10)

El compuesto del título se preparó tal como se ilustra en el ejemplo 4 para dar un sólido de color blanco en forma de sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,24 (m, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 5,01 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,74 - 3,39 (m, 6 H), 3,20 - 3,06 (m, 5 H), 2,87 - 2,80 (m, 1 H), 2,72 - 2,64 (m, 1 H), 2,10 - 1,78 (m, 9 H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 524,2, hallado 524.

Ejemplo 8: Síntesis de ácido 3-((S)-4-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-1,3'-bipiperidin-1'-il)propanoico (véase la Figura 11)

El compuesto del título se preparó tal como se ilustra en el ejemplo 4 para dar un sólido de color blanco en forma de sal de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,23 (m, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,51 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1 H), 6,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,98 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,91 - 3,88 (m, 1 H), 3,74 - 3,66 (m, 1 H), 3,59 - 3,56 (m, 3 H), 3,50 - 3,42 (m, 2 H), 3,30 - 3,18 (m, 5 H), 3,00 - 2,92 (m, 1 H), 2,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,72 - 2,64 (m, 1 H), 2,28 - 2,15 (m, 2 H), 2,02 - 1,81 (m, 6 H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 538,2, hallado 538.

Ejemplo 9: Síntesis de (1R,3R)-3-(4-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-1-il)ciclohexanocarboxamida (véase la Figura 12)

a) Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenilo (que se prepara a partir de la etapa d del ejemplo 2, 5,0 g, 11,4 mmol), éster de pinacol del ácido (N-t-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico (5,8 g, 14,8 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,5 g, 0,068 mmol), y fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4) (6,0 g, 34,2 mmol) en *p*-dioxano (100 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min, y a continuación se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a vacío. La mezcla en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua desionizada, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 0 - 20 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (4,8 g, 9,5 mmol, 84 %).

b) Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) a una solución de 4-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de (R)-*t*-butilo (4,8 g, 9,5 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 h. El disolvente en exceso se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (3,2 g, 8,4 mmol, 89 %).

c) A una solución agitada de la (R)-2-cloro-N-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina en bruto (0,65 g, 0,17 mmol) y ácido 3-oxociclohexanocarboxílico (0,036 g, 0,26 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) (0,054 g, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 - 40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar ácido

3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)ciclohexanocarboxílico como el producto deseado (0,064 g, 0,13 mmol, 74 %).

5 d) A una solución agitada de el ácido 3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)ciclohexanocarboxílico (0,070 g, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (0,063 g, 0,165 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra (2,5 ml) se añadió una solución de amoniaco (0,5 M en *p*-dioxano, 2,7 ml, 1,4 mmol) y *i*Pr₂NEt (0,045 g, 0,34 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua desionizada, se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 15 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0,042 g, 0,083 mmol, 60 %).

15 e) Una mezcla de la 3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)ciclohexanocarboxamida (0,154 g, 0,20 mmol), paladio sobre carbono (Pd / C) (un 10 % en peso, 0,05 g) en etanol (7 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (4 gotas) en un matraz agitador de Paar se hidrogenó a 25 psi durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con etanol, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5 % trietilamina en acetato de etilo) para separar el isómero deseado en forma de un sólido de color blanco (0,038 g, 0,075 mmol, 25 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,45 - 7,41 (m, 2 H), 7,26 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,99 (dd, *J* = 6,8, 13,2 Hz, 1 H), 3,76 - 3,71 (m, 1 H), 3,53 - 3,52 (m, 3 H), 3,20 - 3,12 (m, 2 H), 2,99 - 2,93 (m, 1 H), 2,71 - 2,65 (m, 1 H), 2,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 2,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 2,18 - 2,10 (m, 2 H), 1,99 - 1,82 (m, 6 H), 1,68 - 1,74 (m, 1 H), 1,64 - 1,51 (m, 6 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₃₃Cl₃N₃O [M + H]⁺ 508,2, hallado 508,4.

25 **Ejemplo 10: Síntesis de (*R*)-1-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-il(morfolino) metanona (véase la Figura 13)**

30 a) Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (*R*)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenilo (la etapa d del ejemplo 2, 1,5 g, 3,4 mmol), 4-piperidinacarboxilato de etilo (1,18 g, 8,4 mmol), *t*BuDavePhos (0,12 g, 0,34 mmol), y carbonato de cesio (Cs₂CO₃) (2,7 g, 8,4 mmol) en trietilamina (12 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se siguió con la adición de Pd₂(dba)₃ (0,15 g, 0,14 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción a continuación se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 15 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto acoplado en forma de un aceite viscoso (0,82, 1,82 mmol, 52 %).

40 b) A una solución agitada de 1-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidina-4-carboxilato de (*R*)-etilo (3,1 g, 6,8 mmol) en THF / EtOH 2 : 1 (12 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,4 g, 34,1 mmol) disuelta en agua desionizada (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y la mezcla se ajustó a pH ~ 7 con ácido clorhídrico 6 N acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 25 % de metanol en diclorometano) para dar ácido (*R*)-1-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidina-4-carboxílico (2,4 g, 5,6 mmol, 82 %).

45 c) A una solución agitada de el ácido (*R*)-1-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidina-4-carboxílico (0,005 g, 0,12 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,01 g, 0,12 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (0,049 g, 0,13 mmol) y *i*Pr₂NEt (0,75 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se inactivó con agua desionizada. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, acetonitrilo - H₂O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar un sólido de color blanco (0,025 g, 0,050 mmol, 43 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,17 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,18 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 5,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,90 (ddd, *J* = 6,4, 6,4, 12,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,68 - 3,63 (m, 5 H), 3,50 - 3,47 (m, 3 H), 2,64 - 2,48 (m, 3 H), 1,92 - 1,80 (m, 5 H), 1,71 - 1,67 (m, 2 H), 1,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₉Cl₃N₃O₂ [M + H]⁺ 496,1, hallado 496,3.

55 **Ejemplo 11: Síntesis de (1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-il)((*S*)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona (véase la Figura 14)**

60 El compuesto del título se preparó tal como se ilustra en el ejemplo 10 c usando (*S*)-metoxipirrolidina como el compañero de acoplamiento para dar un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,32 (m, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,16 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1 H), 5,78 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,87 (q, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,06 - 3,92 (m, 1 H), 3,70 - 3,42 (m, 6 H), 3,32 (s, 3 H), 2,64 - 2,32 (m, 3 H), 2,18 - 1,70 (m, 6 H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₃₁Cl₃N₃O₂ [M + H]⁺ 510,1, hallado 510.

65

Ejemplo 12: Síntesis de 1-(1-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo (véase la Figura 15)

El compuesto del título se preparó tal como se ilustra en el ejemplo 10 c usando 3-pirrolidinacarbonitrilo como el compañero de acoplamiento para dar un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,33 (m, 2 H), 7,17 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,18 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1 H), 5,78 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 4,90 (ddd, $J = 6,4, 6,4, 12,4$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 3,86 - 3,70 (m, 2 H), 3,67 - 3,58 (m, 1 H), 3,51 - 3,45 (m, 2 H), 3,23 - 3,12 (m, 1 H), 2,96 (s, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,61 - 2,53 (m, 2 H), 2,39 - 2,19 (m, 3 H), 1,87 - 1,72 (m, 3 H), 1,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 505,1, hallado 505,2.

Ejemplo 13: Síntesis de (4-(3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil)piperazin-1-il)((R)-piperidin-2-il)metanona (véase la Figura 16)

a) A una solución agitada de 5-bromo-2-fluorofenol (3,8 g, 20,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,5 g, 11,5 mmol) y t -butildimetilclorosilano (TBSCl) (3,6 g, 24,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua desionizada y se extrajo con diclorometano (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (5,9 g, 19,4 mmol, 97 %).

b) Una mezcla de (5-bromo-2-clorofenoxi)- t -butildimetilsilano (1,23 g, 4,04 mmol), N - t -butiloxicarbonilpiperazina (1,58 g, 10,1 mmol), $t\text{BuDavePhos}$ (0,14 g, 0,4 mmol), y Cs_2CO_3 (3,5 g, 11,7 mmol) en p -dioxano / trietilamina 2 : 1 (12 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se siguió con la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,15 g, 0,16 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción a continuación se calentó a 100 °C durante 4,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 - 30 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(3- t -butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de t -butilo (1,5 g, 3,73 mmol, 92 %).

c) A una solución agitada de 4-(3- t -butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de t -butilo (2,5 g, 6,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (20 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (una solución 1 M en THF, 6,2 ml, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con agua desionizada y se extrajo con acetato de etilo (2×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua desionizada, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4-(4-fluoro-3-hidroxifenil) piperazina-1-carboxilato de t -butilo (1,5 g, 5,1 mmol, 86 %). El compuesto sólido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) A una solución agitada de el 4-(4-fluoro-3-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de t -butilo (1,35 g, 4,56 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,75 g, 7,48 mmol) y TFA (1,58 g, 5,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se diluyó con agua desionizada, se extrajo con diclorometano (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 - 25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(4-fluoro-3-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de t -butilo (1,53 g, 3,57 mmol, 76 %).

e) A una mezcla de 4-(4-fluoro-3-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de t -butilo (0,50 g, 1,17 mmol) y (1*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina (0,58 g, 3,05 mmol), $t\text{BuDavePhos}$ (0,025 g, 0,070 mmol), y Cs_2CO_3 (0,80 g, 2,44 mmol) en trietilamina (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 3 min. Se siguió con la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,034 g, 0,037 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La mezcla resultante se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de un tapón de Celite, y se lavó con acetato de etilo (25 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 - 50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (R)- t -butilo (0,36 g, 42,9 mmol, 62 %).

f) Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de 4-(3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (R)- t -butilo (0,52 g, 1,11 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 h. El disolvente en exceso se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,38 g, 1,4 mmol, 94 %).

g) A una solución agitada de la (R)- N -(1-(2,4-diclorofenil)etil)-2-fluoro-5-(piperazin-1-il)anilina (0,085 g, 0,23 mmol) y ácido (R)-1-(t -butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,053 g, 0,23 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (0,11 g, 0,28 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,075 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se inactivó con agua desionizada. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2×10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 - 70 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,080 g, 0,14 mmol, 65 %).

h) Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de 2-(4-(3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*t*-butilo (0,080 g, 0,14 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 h. El disolvente en exceso se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,042 g, 0,088 mmol, 64 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,25 (s, 1 H), 8,60 - 8,55 (m, 1 H), 7,56 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 2 H), 7,38 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 9,2, 11,2$ Hz, 1 H), 6,26 - 6,09 (m, 3 H), 4,83 (dd, $J = 6,4, 13,6$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 3,76 - 3,48 (m, 4 H), 3,21 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 3,09 - 3,05 (m, 2 H), 2,90 - 2,84 (m, 2 H), 1,95 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 1,73 - 1,60 (m, 3 H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 479,2, hallado 479,4.

Ejemplo 14: Síntesis de (4-(3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-fluorofenil)piperazin-1-il)((*R*)-pirrolidin-2-il)metanona (véase la Figura 17)

El compuesto del título se preparó tal como se ilustra en el ejemplo 13 g-h usando ácido (*R*)-1-*t*-butoxicarbonilpirrolidina-2- carboxílico como el compañero de acoplamiento para dar un sólido de color blanco como el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,0 (s, 1 H), 8,47 - 8,44 (m, 2 H), 7,56 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Hz, 1 H), 7,38 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 10,4, 10,4$ Hz, 1 H), 6,26 (s. a., 1 H), 6,09 (s. a., 1 H), 4,83 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,59 (ddd, $J = 6,8, 6,8, 13,2$ Hz, 1 H), 3,67 - 3,65 (m, 4 H), 3,24 - 3,13 (m, 2 H), 3,01 (s, 4 H), 2,38 - 2,33 (m, 1 H), 1,93 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 465,2, hallado 465,3.

Ejemplo 15: Síntesis de 3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclohexanocarboxamida (véase la Figura 18)

a) A una solución agitada de (*R*)-2-cloro-*N*-(1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(piperazin-1-il)anilina (que se prepara tal como se ilustra en el ejemplo 13 usando 5-bromo-2-clorofenol como material de partida, 0,20 g, 0,54 mmol) y ácido 3-oxociclohexanocarboxílico (0,15 g, 1,1 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,153 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se inactivó y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 - 50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,092 g, 0,18 mmol, 33 %).

b) A una solución agitada de el ácido 3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclohexanocarboxílico (0,072 g, 0,14 mmol) y HATU (0,11 g, 0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra (1,0 ml) se añadió una solución de amoníaco (0,5 M en *p*-dioxano, 0,5 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua desionizada, se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 - 50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,014 g, 0,028 mmol, 20 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,16 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,17 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1 H), 5,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 5,43 (a, 1 H), 5,29 (a, 1 H), 4,93 - 4,88 (m, 1 H), 4,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 3,00 - 2,93 (m, 3 H), 2,65 - 2,63 (m, 3 H), 2,41 - 2,34 (m, 1 H), 2,23 - 2,17 (m, 1 H), 2,11 - 2,09 (m, 1 H), 1,94 - 1,88 (m, 3 H), 1,60 (m, 2 H), 1,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,46 - 1,15 (m, 4 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 509,2, hallado 509,3.

Ejemplo 16: Síntesis de (3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclohexil)metanol (véase la Figura 19)

a) A una solución de ácido 3-(4-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperazin-1-il)ciclohexanocarboxílico (que se prepara tal como se ilustra en el ejemplo 15, 0,077 g, 0,15 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (NaBH_4) (0,017 g, 0,5 mmol) y trifluoruro de boro - eterato de dietilo ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) (0,1 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 - 40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,0074 g, 0,015 mmol, 10 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,17 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,17 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1 H), 5,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,90 (dd, $J = 5,6, 6,4$ Hz, 1 H), 4,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 3,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,03 - 2,99 (m, 3 H), 2,59 (m, 3 H), 2,39 - 2,36 (m, 1 H), 2,05 - 1,95 (m, 1 H), 1,75 - 1,34 (m, 14 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ [$M + \text{H}$] $^+$ 496,2, hallado 496,3.

Ejemplo 17: Síntesis de 2-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-(4-((R)-piperidina-2-carbonil)piperazin-1-il)benzonitrilo (véase la Figura 20)

5 a) A una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (2,0 g, 10,0 mmol) y (1R)-1-(2,4-diclorofenil)etanamina (1,9 g, 10,0 mmol) en dimetil sulfóxido (DMSO) (4 ml) se añadió trietilamina (1,45 g, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua desionizada y se obtuvo un material gomoso de color pardo. La capa acuosa se retiró por decantación, y la goma se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua desionizada y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional ((3,4 g, 9,2 mmol, 92 %).

10 b) Una mezcla de (R)-4-bromo-2-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)benzonitrilo (0,51 g, 1,4 mmol), *N*-*t*-butiloxicarbonilpiperazina (0,51 g, 2,8 mmol), *t*BuDavePhos (0,047 g, 0,13 mmol), y Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,5 mmol) en *p*-dioxano / trietil amina 2 : 1 (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se siguió con la adición de Pd₂(dba)₃ (0,05 g, 0,05 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción a continuación se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se concentró a vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto acoplado (0,34 g, 0,72 mmol, 52 %).

15 c) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de 4-(4-ciano-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperazina-1-carboxilato de (R)-*t*-butilo (0,34 g, 0,72 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 h. El disolvente en exceso se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,27 g, 0,72 mmol, 100 %).

20 d) A una solución agitada de el (R)-2-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)-4-(piperazin-1-il)benzonitrilo (0,080 g, 0,21 mmol) y ácido (R)-1-(*t*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,049 g, 0,21 mmol) en 1-metil pirrolidinona (NMP) (1,0 ml) se añadió HATU (0,085 g, 0,22 mmol) y *i*Pr₂NEt (0,055 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se inactivó con agua desionizada. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 25 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,095 g, 0,16 mmol, 77 %).

25 e) Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) a una solución de 2-(4-(4-ciano-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperazina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de (R)-*t*-butilo (0,095 g, 0,16 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 h. El disolvente en exceso se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,060 g, 0,12 mmol, 75 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,0 (a, 1 H), 8,62 - 8,52 (m, 1 H), 7,62 - 7,50 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,19 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1 H), 5,82 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 5,68 (a, 1 H), 4,86 (a, 1 H), 3,70 - 2,80 (m, 9 H), 1,98 - 1,92 (m, 1 H), 1,78 - 1,58 (m, 4 H), 1,50 - 1,40 (m, 5 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₃₀Cl₂N₅O [M + H]⁺ 486,2, hallado 486.

Ejemplo 18: Síntesis de 1-(1-(1-(4-cloro-3-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-il)pirrolidin-3-il)urea (véase la Figura 21)

30 a) Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenilo (la etapa d de el ejemplo 2, 5,0 g, 11,1 mmol), etilen acetal de 4-piperidona (4,0 g, 27,9 mmol), *t*BuDavePhos (0,23 g, 0,66 mmol), y Cs₂CO₃ (7,2 g, 22,2 mmol) en trietilamina (32 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se siguió con la adición de Pd₂(dba)₃ (0,31 g, 0,33 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min. La reacción a continuación se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a vacío, y la mezcla en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto acoplado en forma de un aceite viscoso (1,3 g, 3,0 mmol, 27 %).

35 b) A una solución de de 2-cloro-*N*-((R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)anilina (1,3 g, 3,0 mmol) en agua desionizada al 5 % en ácido fórmico (5 ml) se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se repartió en EtOAc y agua desionizada. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 - 60 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (0,7 g, 1,76 mmol, 59 %).

40 c) A una solución agitada de (R)-1-(4-cloro-3-(1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-ona (0,13 g, 0,32 mmol) y 3-(*t*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (0,24 g, 1,3 mmol) en dicloroetano (DCE) (2 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (0,094 g, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y

se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1 - 7 % de metanol en diclorometano) para dar 1-(1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *t*-butilo (0,092 g, 0,16 mmol, 31 %).

5 d) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de 1-(1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *t*-butilo (0,092 g, 0,16 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con diclorometano, y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional
10 (0,056 g, 0,12 mmol, 75 %).

e) A una solución agitada de 1-(1-(4-cloro-3-((*R*)-1-(2,4-diclorofenil)etilamino)fenil)piperidin-4-il)pirrolidin-3-amina (0,056 g, 0,12 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1 gota) se añadió una solución de (trimetilsilil)isocianato (0,015 g, 0,13 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla
15 de reacción se inactivó y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2 - 10 % de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,016 g, 0,031 mmol, 26 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,32 (m, 2 H), 7,16 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,82 (a, 1 H), 6,16 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1 H), 5,77 (a, 1 H), 5,23 (a, 1 H), 4,87 (q, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,44 - 3,37 (m, 2 H), 3,08 - 2,82 (m, 3 H), 2,69 - 2,40 (m, 4 H), 2,25 - 1,85 (m, 6 H), 1,60 - 1,42 (m, 5 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₃₁Cl₃N₅O [M + H]⁺ 510,2, hallado 510.

Ejemplos biológicos

25

Ejemplo biológico 1: Ensayo de unión a ligando

Se usó un ensayo de unión a ligando para determinar la capacidad de antagonistas de CCR(4) potenciales para bloquear la interacción entre CCR(4) y su ligando CCL17 (TARC). Células CEM (ATCC, VA) que expresan naturalmente el receptor CCR(4), se centrifugaron y se resuspendieron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, azida de sodio al 0,1 % y con albúmina de suero bovino al 0,1 %) a una concentración de 5 x 10⁵ células / ml. Los ensayos de unión se establecieron como sigue. En primer lugar, 0,1 ml de células (5 x 10⁴ células / pocillo) se agregaron a las placas de ensayo que contenían los compuestos, proporcionando una concentración final de ~2 - 10 uM de cada compuesto para la selección (o parte de una
35 respuesta a la dosis para determinaciones de CI₅₀ del compuesto). Después se agregaron 0,1 ml de TARC marcado con ¹²⁵I (obtenido de PerkinElmer; Waltham, MA) diluidos en tampón de ensayo a una concentración final de ~50 pM, proporcionando ~30.000 cpm por pocillo, las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 25 °C en una plataforma de agitación. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B preimpregnados en solución de polietilenoimina al 0,3 % (PEI), en un cosechador de células de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se agregó el fluido de centelleo (50 ul; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radiactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Se utilizaron los pocillos de control conteniendo ya sea solo diluyente (para recuentos totales) o compuesto 20 uM para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. Se usó el programa informático Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular los valores de CI₅₀. Los valores de CI₅₀ son las concentraciones requeridas para reducir la unión del TARC marcado al receptor en un 50 %. Los compuestos en la
45 Figura 22 que tienen un valor de CI₅₀ en el ensayo de unión menor que 100 nM se marcan (+++); de 100 a 500 nM se etiquetan (++) y por encima de 500 nM se marcan (+).

Ejemplo biológico 2

50

Se usó un ensayo de quimiotaxia en suero para determinar la eficacia de antagonistas de receptores potenciales en el bloqueo de la migración mediada por receptores de quimiocinas, tales como CCR(4). Este ensayo se realizó de manera rutinaria usando el sistema de microcámara ChemoTX® con una membrana de policarbonato de 5 µm de tamaño de poro. Para iniciar un ensayo de este tipo, se recogieron células que expresan receptores de quimiocinas (tales como células CEM para el ensayo de CCR(4)) mediante centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente, entonces se suspendieron a 50 millones / ml en suero humano. El compuesto que se somete a ensayo o un volumen equivalente de su disolvente (DMSO) se añadió entonces a la mezcla de célula / suero a una concentración de DMSO final del 0,25 % (v/v). Por separado, se diluyó CCL22 (MDC) humano recombinante con tampón de quimiotaxia (HBSS + BSA al 0,1 %), que abarca generalmente un rango de 0,01 nM a 500 nM, después de lo cual se colocaron 29 µl de quimiocina diluida en los pocillos inferiores la placa de ChemoTX®. La membrana de policarbonato de 5 µm (tamaño de poro) se colocó sobre la placa, y 20 µl de la mezcla célula / compuesto se transfirió a cada pocillo de la membrana. Las placas se incubaron a 37 °C durante 90 minutos, después de lo cual las membranas de policarbonato se retiraron y se añadieron 5 µl del agente de intercalación de ADN CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) a los pocillos inferiores. La cantidad de fluorescencia, correspondiente al número de células migradas, se midió usando un lector de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

65

Ejemplo biológico 3

Compuestos de la invención se evaluaron en el modelo murino de hipersensibilidad de tipo de retardo dérmico inducido por oxazolona. Brevemente, ratones BALB/c de 8 a 10 semanas de edad se sensibilizaron tópicamente con una solución al 1 % de oxazolona disuelta en etanol sobre sus abdómenes afeitados en el día 0. En el día 6 después de la sensibilización se dosificó a los ratones por vía oral ya sea con vehículo o con dosis incrementadas del compuesto 1,127 de la invención inmediatamente antes de, y 4 horas después de un estímulo tóxico con una solución al 0,5 % de oxazolona en etanol en el oído derecho. Al día siguiente (día 7), se midieron los grosores del oído utilizando mediciones de calibre. Los animales tratados con el compuesto tuvieron una hinchazón de oído significativamente reducida en comparación con los controles tratados con vehículo indicando una disminución mediada por el compuesto en la hipersensibilidad dérmica inducida por oxazolona.

Ejemplo biológico 4

Los compuestos CCR(4) de la invención se evaluaron en el modelo murino de asma alérgica. Se indujo el asma en ratones BALB/c de 8 a 10 semanas de edad sensibilizando a los ratones con OVA en adyuvante Alum en los días 0 y 10. En el día 20 se estimuló a los ratones con OVA en PBS de manera intranasal para producir inflamación en las vías respiratorias. Grupos de ratones se trataron ya sea con vehículo o con dosis incrementadas del compuesto 1,127 de la invención comenzando en el día 20 y durando hasta el día 23. Subsecuentemente se analizó a los animales en el día 23 después de la estimulación intranasal con OVA para infiltrados celulares en un lavado broncoalveolar (BAL). Los ratones tratados con un compuesto de la invención mostraron números de leucocitos BAL significativamente reducidos en relación a los ratones tratados con vehículo en todas las dosis probadas.

Ejemplo biológico 5

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) para el tratamiento de artritis reumatoide. Puede inducirse un modelo animal de artritis reumatoide en roedores inyectándolos con colágeno tipo II en adyuvantes seleccionados. Tres series de grupos de roedores que consisten de 15 ratones o ratas genéticamente susceptibles por grupo se inyectan por vía subcutánea o de manera intradérmica con colágeno tipo II emulsionado en adyuvante completo de Freund en los días 0 y 21. Una serie de roedores reciben adicionalmente PBS y Tween al 0,5 % i.p. en la sensibilización inicial, y después en diferentes esquemas de dosificación. Una segunda serie consiste de grupos de roedores que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) proporcionadas ya sea intraperitonealmente, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía oral, o a través de cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial, y después en diferentes esquemas de dosificación. Una tercera serie de roedores, que sirven como control positivo, consiste de grupos tratados ya sea con IL-10 de ratón i.p., o anticuerpos anti-TNF i.p. en la sensibilización inicial, y, en adelante, en diferentes esquemas de dosificación. Se monitoriza a los animales desde la semana 3 a 8 por el desarrollo de articulaciones o patas hinchadas, y se clasifican en una escala de severidad de enfermedad estándar. La severidad de la enfermedad se confirma mediante el ensayo histológico de las articulaciones.

Ejemplo biológico 6

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de antagonistas de CCR(4) para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE). Ratones hembra NZB/W FI desarrollaron espontáneamente una patología tipo SLE comenzando a los 6 meses de edad, que se caracteriza por proteinuria, autoanticuerpos en suero, glomerulonefritis, y eventualmente la muerte. Tres series de grupos de ratones NZB/W FI comprendiendo 20 ratones por grupo se prueban por la eficacia del antagonista de CCR(4) como sigue: Una serie de ratones reciben adicionalmente salina tamponada con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % i.p. poco después del destete, y después en esquemas de dosificación variables. Una segunda serie consiste de grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) proporcionadas ya sea intraperitonealmente, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía oral, o a través de cualquier otro modo de administración poco después del destete, y después en esquemas de dosificación variables. Una tercera serie de ratones, que sirven como control positivo, consiste de grupos tratados con anticuerpos anti-IL10 proporcionados poco después del destete, y después en esquemas de dosificación variables. El desarrollo de la enfermedad se monitoriza en términos de la eventual mortalidad, la histología renal, los niveles de autoanticuerpo en suero, y la proteinuria.

Ejemplo biológico 7

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) para el tratamiento de tumores malignos. Cepas de ratón normales pueden trasplantarse con una variedad de líneas de tumor de ratón muy caracterizadas, incluyendo un timoma de ratón EL4 que se ha transfectado con OVA para permitir la fácil evaluación de las respuestas al antígeno específico del tumor después de la vacunación con OVA. Tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos de tumor se prueban por la eficacia del antagonista de CCR(4) como sigue: Una serie de ratones reciben adicionalmente PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del trasplante de tumor, y después en esquemas de dosificación variables. Una segunda serie consiste de grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) proporcionadas ya sea por vía intraperitoneal, por vía

intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía oral, o a través de cualquier otro modo de administración poco después del trasplante de tumor, y después en esquemas de dosificación variables. Una tercera serie de ratones, que sirven como control positivo, consiste de grupos tratados ya sea con anticuerpos anti-IL4, anticuerpos anti-IFN γ , IL4, o TNF, proporcionados i.p. poco después del trasplante de tumor, y después en esquemas de dosificación variables. La eficacia se monitoriza a través del crecimiento de tumor contra. En el caso del modelo de timoma EL4 transfectado con OVA, las respuestas citolíticas específicas de OVA pueden medirse estimulando las células del nodo linfático drenadas con OVA in vitro, y midiendo la citotoxicidad específica al antígeno a 72 horas.

10 Ejemplo biológico 8

Este ejemplo describe procedimientos para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) en la psoriasis. Un modelo de roedor de psoriasis puede obtenerse transfiriendo por vía intravenosa una población de células T purificadas (designadas células T CD45Rbhi) obtenidas de los bazo de ratones BALB/c en ratones scid/scid CB.17 receptores inmunodeficientes. Los ratones desarrollan signos de enrojecimiento, hinchazón, y lesiones en la piel que se asemejan a los de la psoriasis humana en los oídos, patas, y rabo antes de las 8 semanas después de la transferencia. Tres series de grupos de ratones, comprendiendo de 10 a 15 ratones scid/scid CB.17 por grupo, se inyectan con células T CD45Rbhi purificadas. Una serie de ratones reciben adicionalmente salina tamponada con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % i.p. en la transferencia de célula inicial, y después en diferentes esquemas de dosificación. Una segunda serie consiste de grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) proporcionadas ya sea por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía oral, o a través de cualquier otro modo de administración en la transferencia de célula inicial, y después en diferentes esquemas de dosificación. Una tercera serie de ratones, que sirven como control positivo, consiste de grupos tratados con anticuerpos ya sea para IL-12, IL-4, IFN γ , o TNF, o con citocina IL-10 en la transferencia de célula inicial, y después en diferentes esquemas de dosificación. Se monitoriza a los animales por el desarrollo de lesiones tipo psoriasis durante 3 meses después de la transferencia de células.

Ejemplo biológico 9

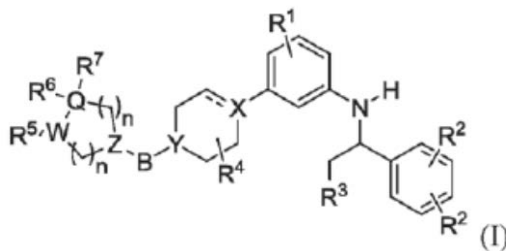
Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR(4) en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Se han desarrollado varios modelos de ratón de IBD (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). Algunos de estos son modelos espontáneos que se presentan en ratones transgénicos modificados genéticamente que se han agotado de ciertos genes de citocina (por ejemplo IL-10, o IL-2). Otro modelo de ratón de IBD se obtiene transfiriendo poblaciones altamente purificadas de linfocitos T CD4+ que contienen un fenotipo marcador de superficie particular (es decir CD45 RB hi) en ratones SCID. Tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos pueden utilizarse para evaluar la eficacia del antagonista de CCR(4) como sigue. Un grupo de ratones reciben adicionalmente PBS y Tween al 0,5 % i.p. poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o al momento de la transferencia de célula en ratones SCID y después en dosificaciones variables para el modelo de transferencia de célula. Una segunda serie consiste de grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR(4) proporcionadas ya sea de manera intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía oral, o a través de cualquier otro modo de administración poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o al momento de la transferencia de célula en ratones SCID y después en dosificaciones variables para el modelo de transferencia de célula. Una tercera serie de ratones, que sirven como control positivo, consiste de grupos tratados con anticuerpos ya sea para IFN γ , o TNF, o con citocina IL-10 poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o al momento de la transferencia de célula en ratones SCID y después en dosificaciones variables para el modelo de transferencia de células. Los ratones se evalúan durante 6 a 8 semanas por el desarrollo de la enfermedad, se monitorizan inicialmente a través de la pérdida de peso y / o el prolapso del recto, y eventualmente mediante la evaluación histológica del colon y el tracto intestinal del animal.

Ejemplo biológico 10

El modelo de tumor de ratón RENCA imita con precisión la progresión del carcinoma adulto humano de células renales específicamente con referencia a la metástasis espontánea a los pulmones y sirve como modelo para tumores sólidos. Ratones hembra Balb/c de 6 a 8 semanas de edad se inoculan aproximadamente con 5×10^5 de células RENCA (adenocarcinoma renal de ratón; n.º de cat. de ATCC CRL-2947) bajo la cápsula renal y el crecimiento del tumor renal se observa a lo largo de 22 días, observando una metástasis pulmonar tan pronto como en el día 15. Se dosifica a los animales ya sea con vehículo o con un compuesto de la invención por ejemplo, diariamente por vía subcutánea, desde el momento del implante del tumor para monitorizar los efectos en el crecimiento primario o en un momento posterior (por ejemplo, día 7) para monitorizar el efecto del compuesto en la metástasis. Se midieron las áreas de tumor primarias dos veces por semana usando calibres mecánicos. Los volúmenes tumorales se calculan por medio de la fórmula $v = \frac{a^2 b}{6}$, en la que a es el diámetro más largo y b es el siguiente diámetro más largo perpendicular a a. Una reducción en el volumen tumoral o la incidencia de la metástasis indican la eficacia del compuesto en esta indicación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es de fórmula (I):



5

o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

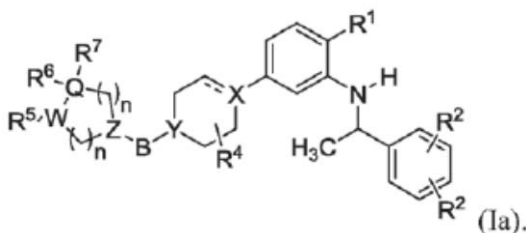
- R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, -CN, -SO₂Me y -C(O)NH₂;
- 10 cada R² es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halógeno, -CN y alcoxi C₁₋₈; o dos grupos R² unidos a átomos de carbono adyacentes se conectan opcionalmente para formar un anillo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con grupos R² adicionales;
- R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y haloalquilo C₁₋₄;
- 15 R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈ e hidroxialquilo C₁₋₈; cada uno de los subíndices n es independientemente un número entero de 0 a 3;
- B es un enlace o C(O);
- Q es un miembro seleccionado del grupo que consiste en C, CH, N, O, S, S(O) y SO₂;
- W, X, Y, y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C, CH y N, pero Q y W no son ambos N;
- 20 R⁵ y R⁶ se encuentran ausentes o son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -C(O)NR^aR^b, alquilenos C₁₋₈-C(O)NR^aR^b, -NH-alquilenos C₁₋₄-C(O)NR^aR^b, -C(O)-alquilenos C₁₋₄-NR^aR^b, -CO₂H e isómeros de ácido, alquilenos C₁₋₈-CO₂H e isómeros de ácido, -N(R^a)C(O)NR^aR^b, alquilenos C₁₋₈ N(R^a)C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, alquilenos C₁₋₈-NR^aR^b, alcoxi C₁₋₈, -C(O)OR^a, alquilenos C₁₋₈-C(O)OR^a, -CN, -C(O)R^a, -SO₂R^a y -N(R^a)C(O)R^b;
- 25 en los que cada R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, y alcoxi C₁₋₈; y R⁷ se encuentra ausente o se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈ y haloalquilo C₁₋₈.

30

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X e Y no son ambos N.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es H, y cada R² es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halógeno y -CN.

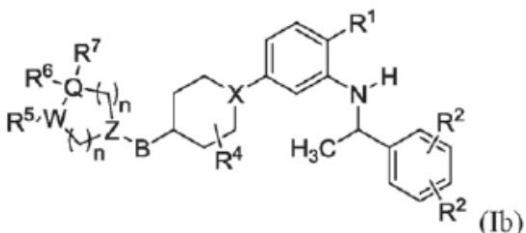
4. Un compuesto de la reivindicación 3, que tiene la fórmula la:



35

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que X es C o CH.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib):



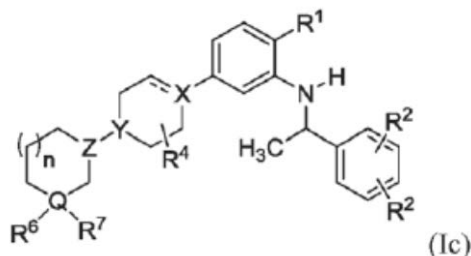
40

en la que cada R^2 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN.

7. Un compuesto de la reivindicación 1,

5

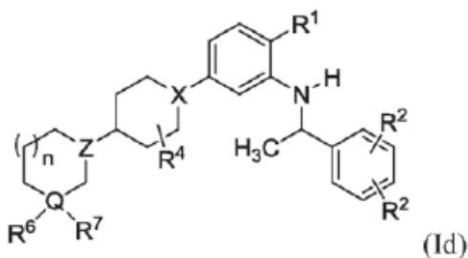
(A) que tiene la fórmula (Ic):



en la que cada R^2 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; y el subíndice n es 0 o 1; opcionalmente en la que n es 1, y R^4 es hidrógeno o metilo; o

10

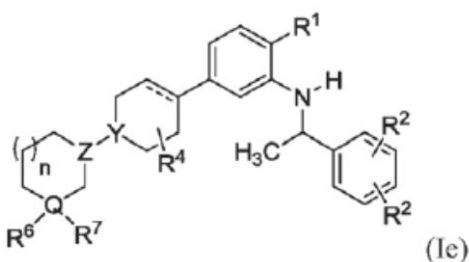
(B) que tiene la fórmula (Id):



en la que cada R^2 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; y el subíndice n es 0 o 1; opcionalmente en la que n es 1, y R^4 es hidrógeno o metilo; o

15

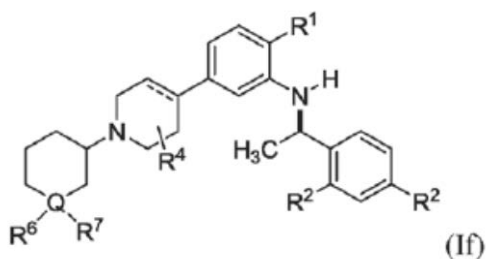
(C) que tiene la fórmula (Ie):



en la que cada R^2 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN; y el subíndice n es 0 o 1; opcionalmente en la que n es 1, y R^4 es hidrógeno o metilo; o

25

(D) que tiene la fórmula (If):



en la que cada R^2 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , halógeno y -CN.

30

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que B es C(O).

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que

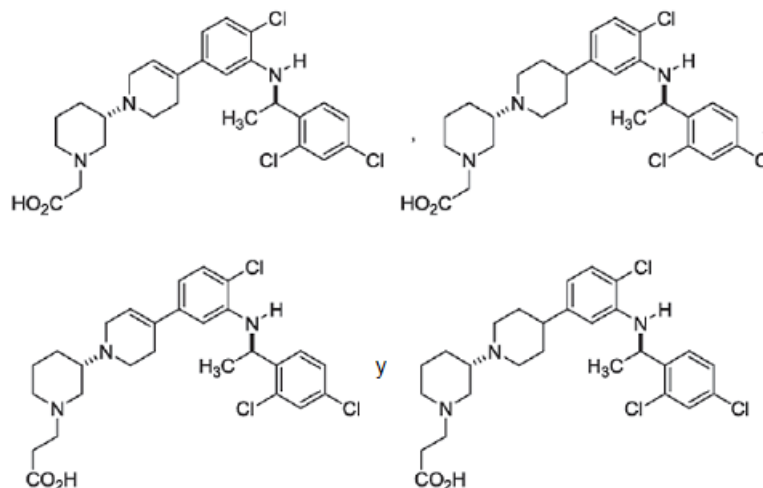
- 5 (i) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina y piperidina; o
 (ii) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-2-ilo y piperidin-2-ilo, y al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que B es un enlace.

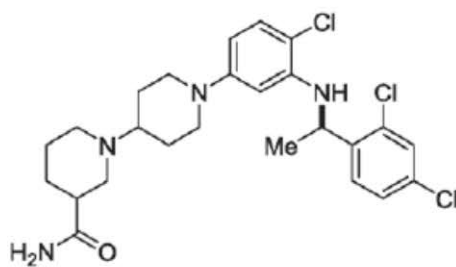
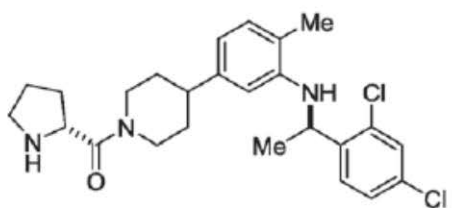
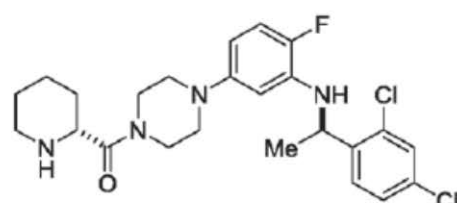
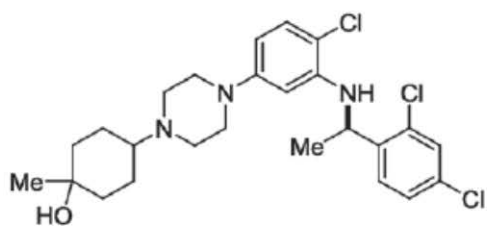
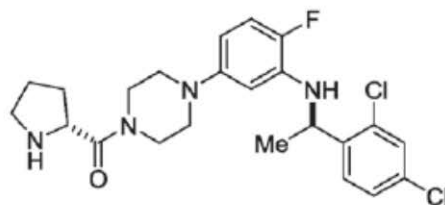
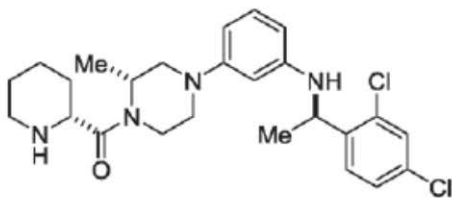
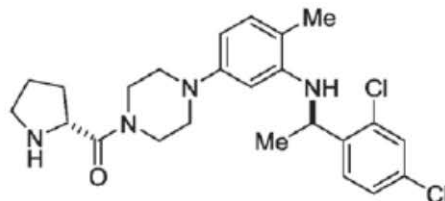
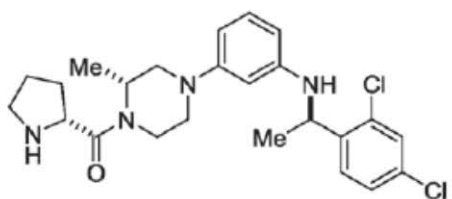
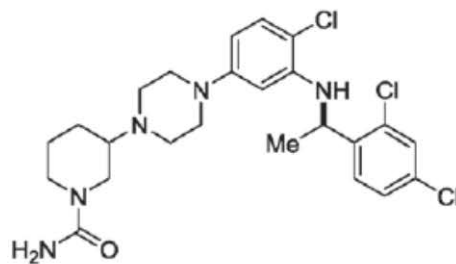
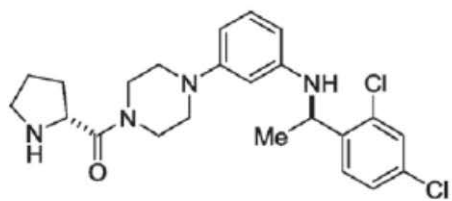
- 10 11. Un compuesto de cualquiera de la reivindicación 10, en el que
- 15 (i) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina y ciclohexano; o
 (ii) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexano; o
 (iii) el anillo que tiene Z como vértice de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y ciclohexano; y al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno.

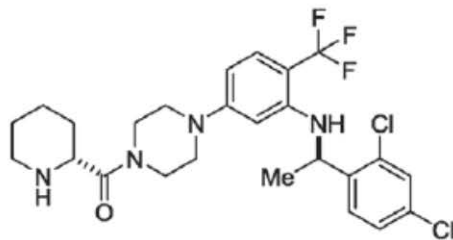
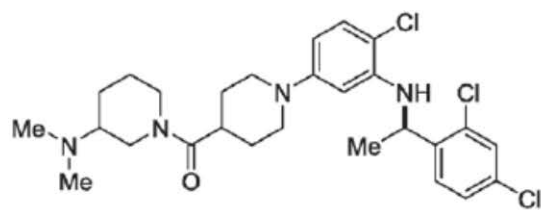
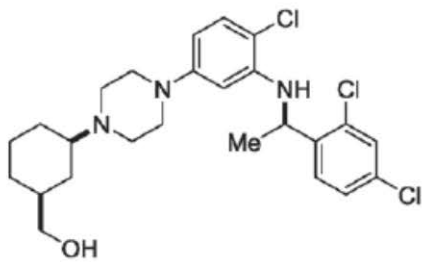
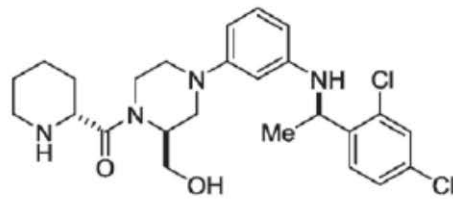
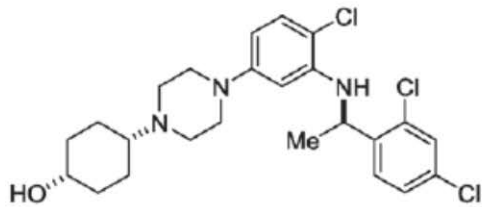
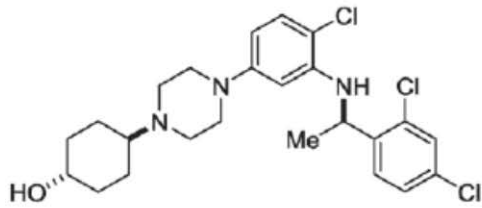
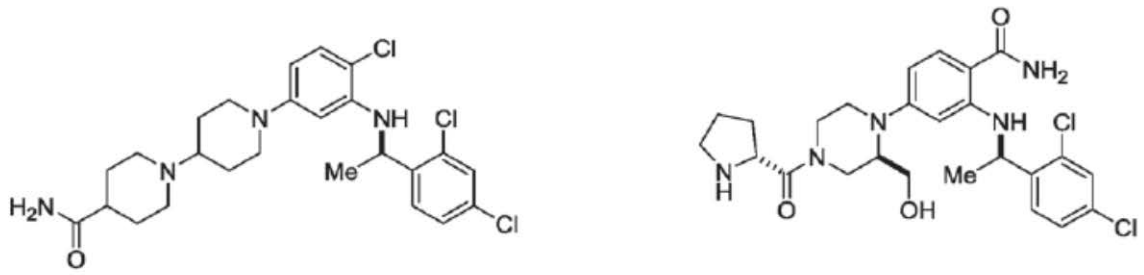
20 12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Z es CH o N.

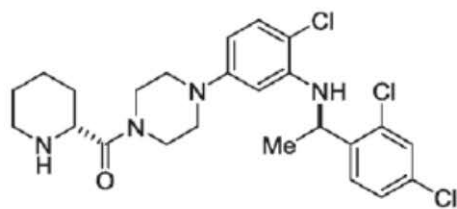
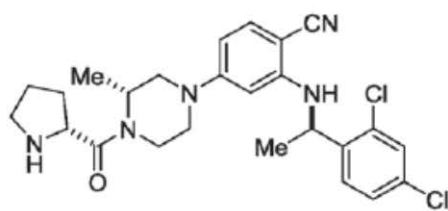
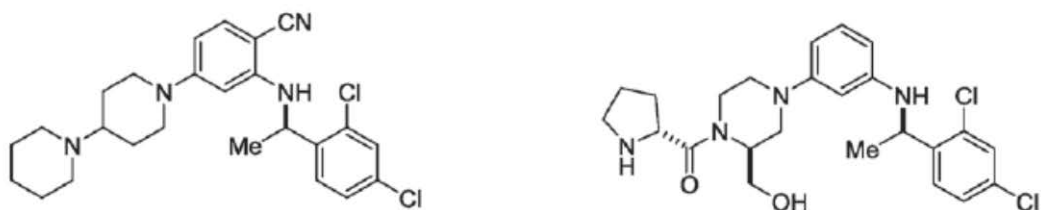
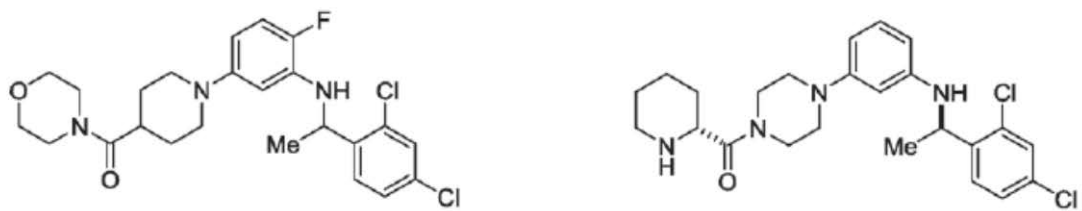
13. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

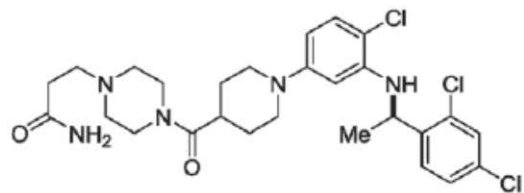
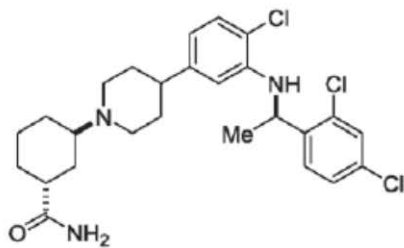
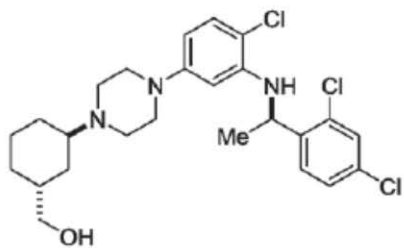
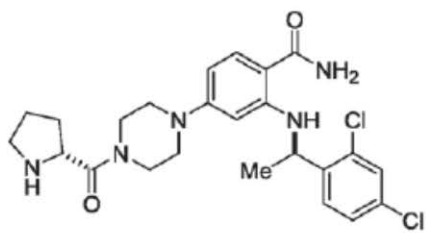
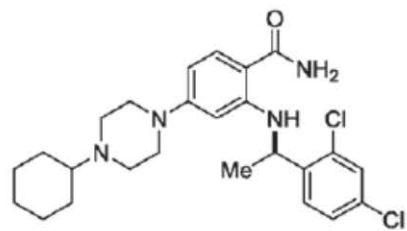
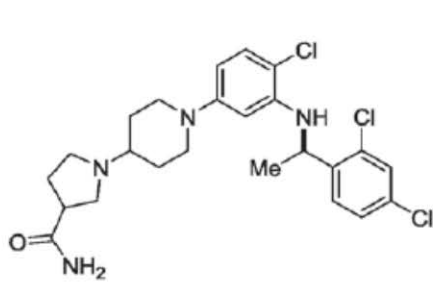
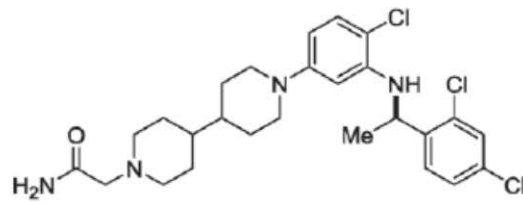
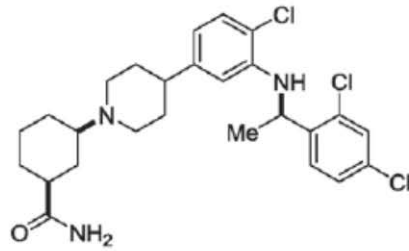
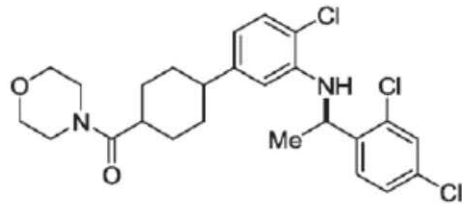


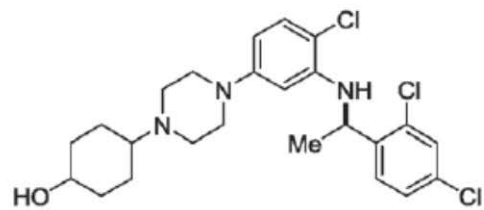
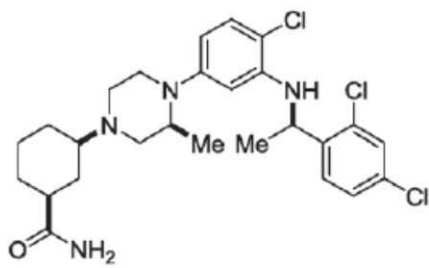
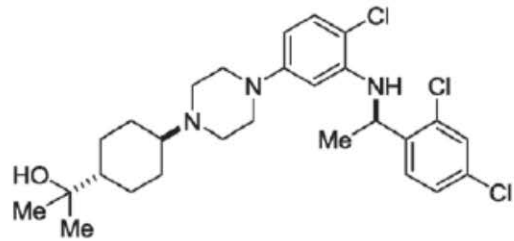
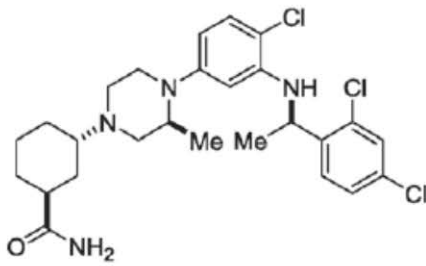
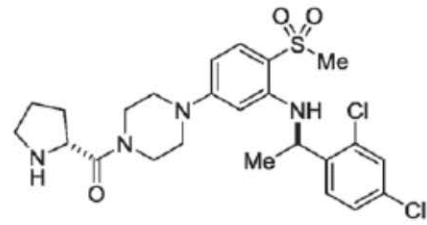
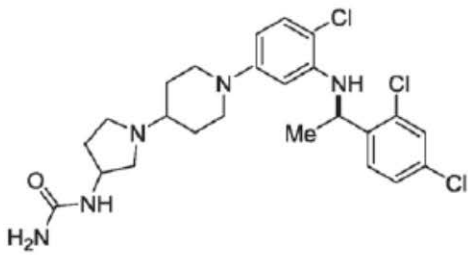
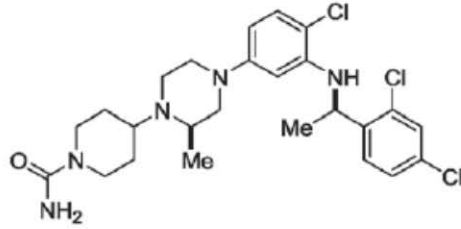
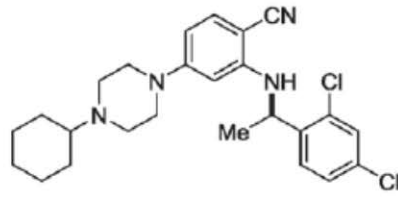
- 25 14. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

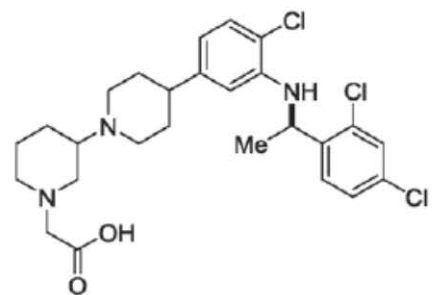
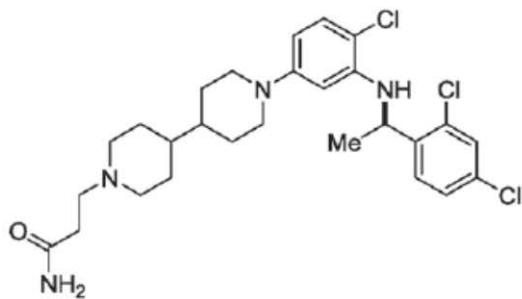
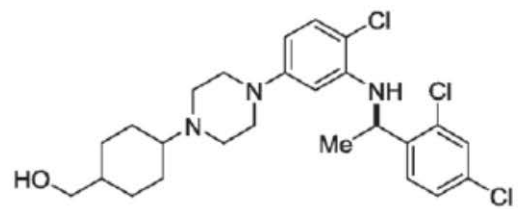
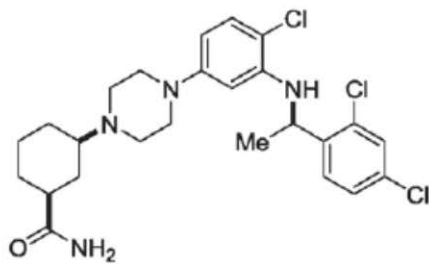
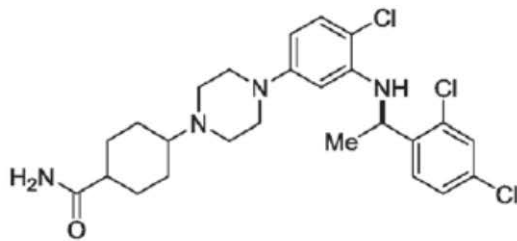
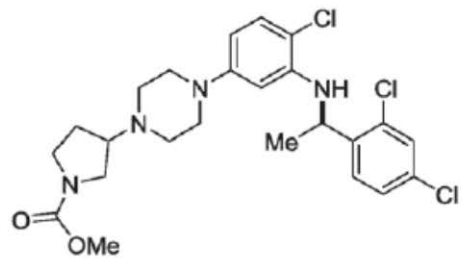
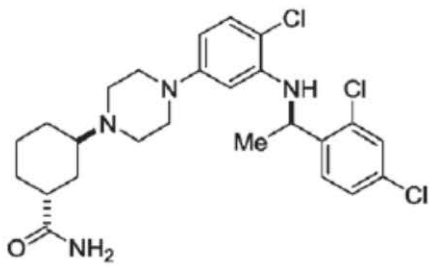
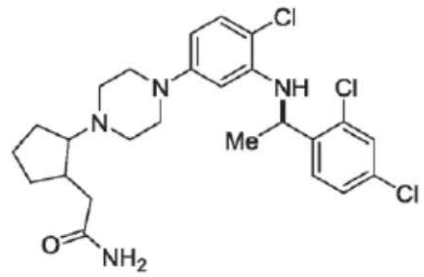
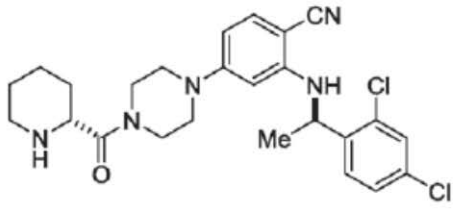


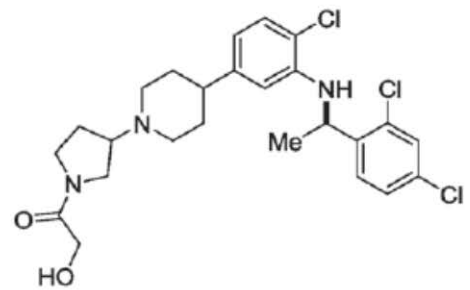
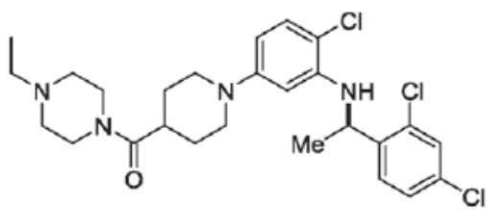
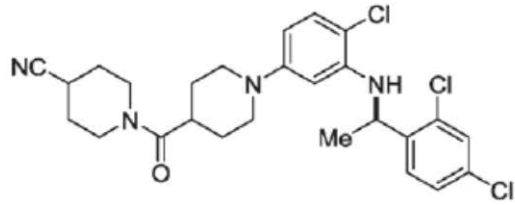
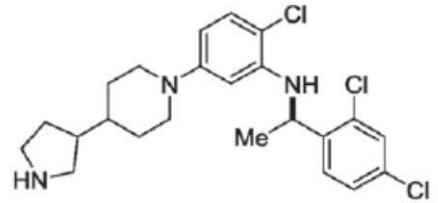
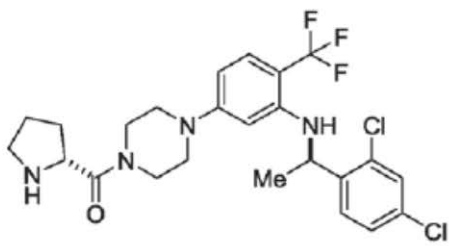
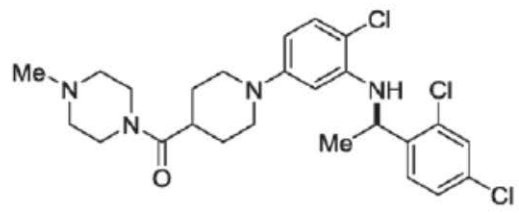
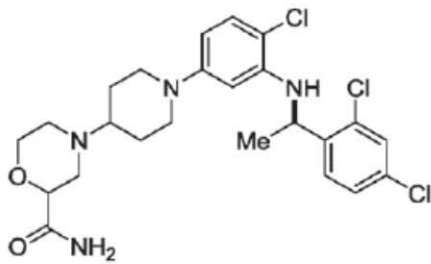
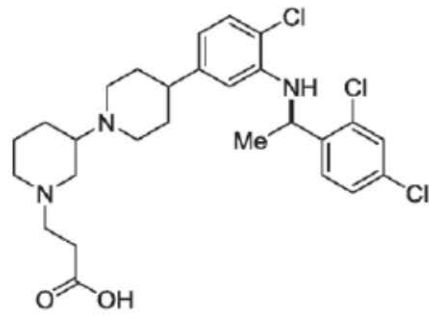


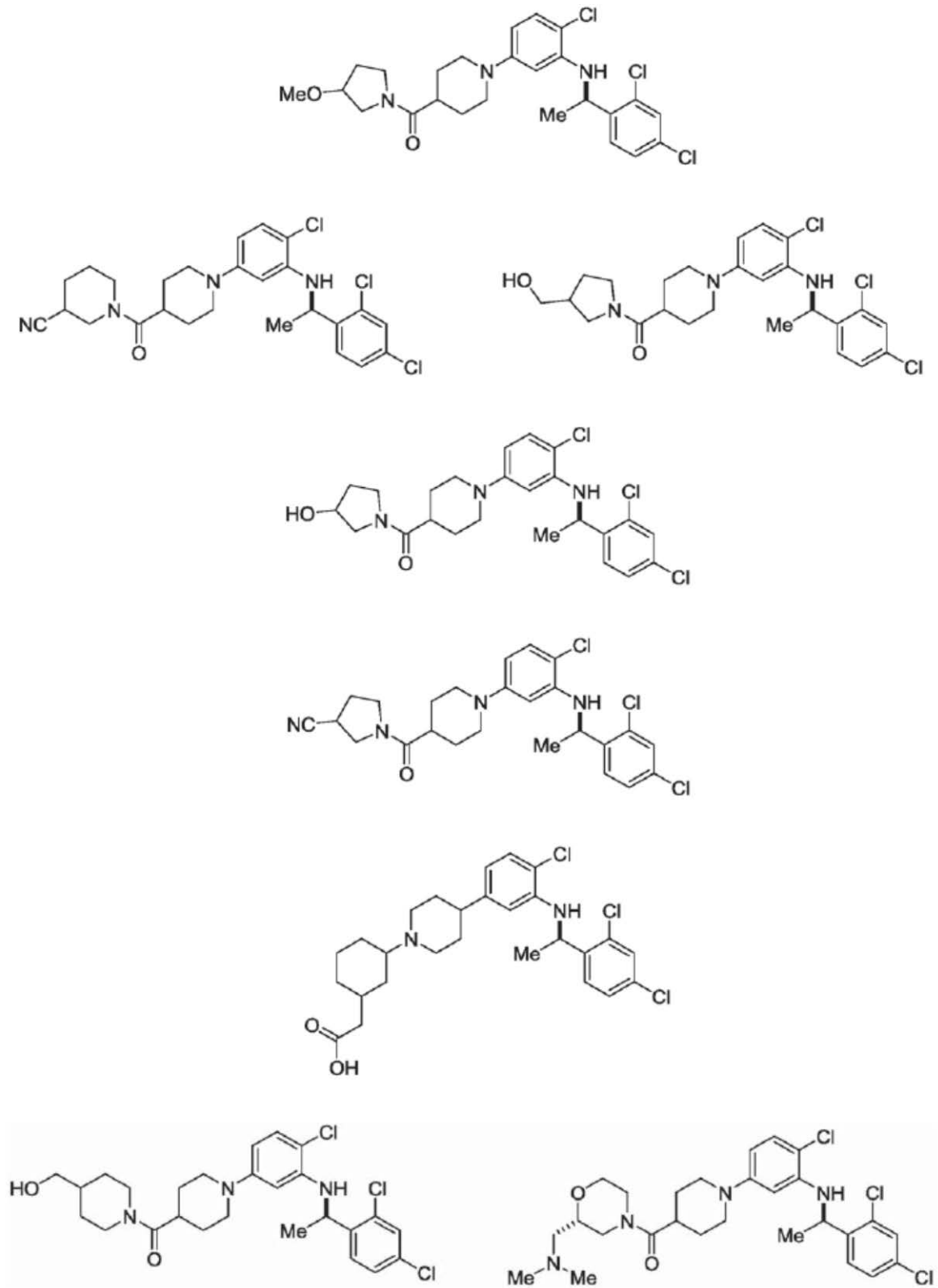


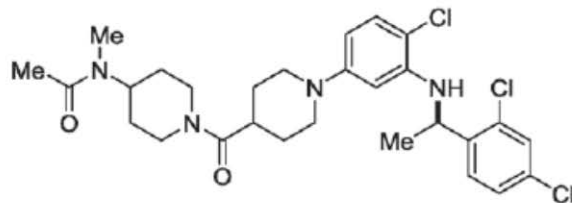
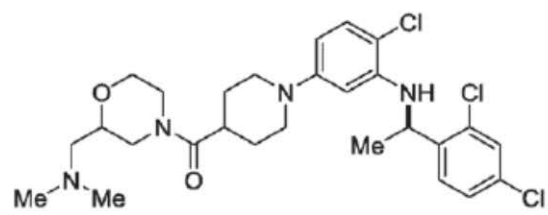
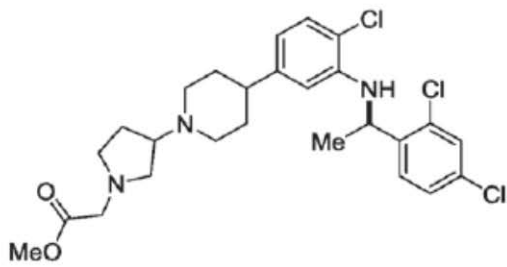
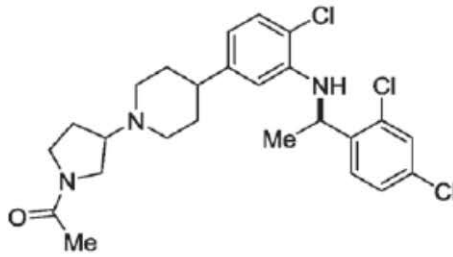
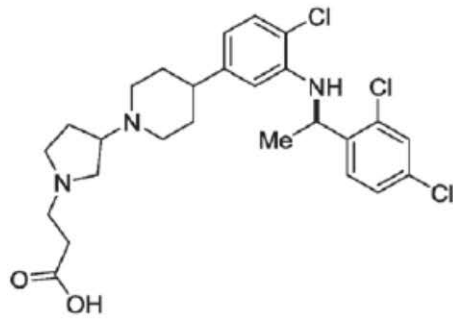
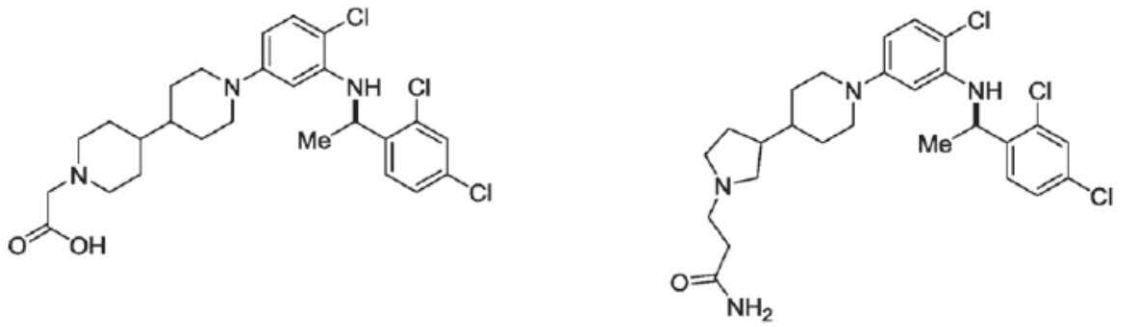


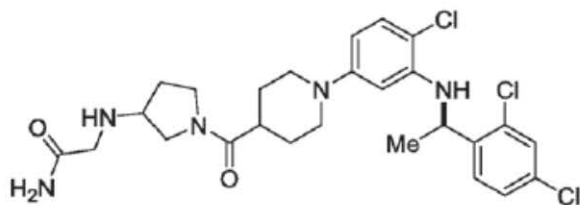
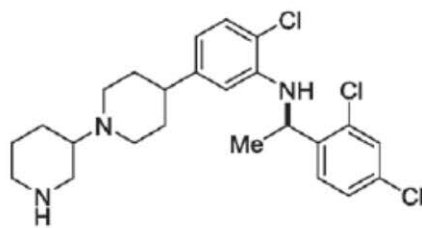
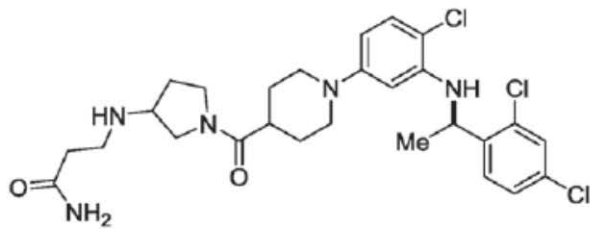
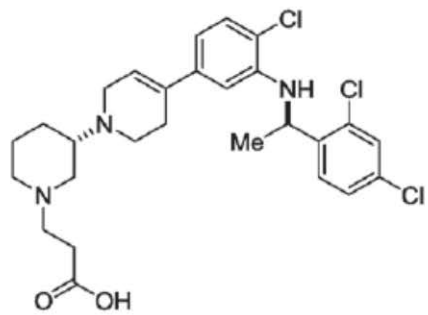
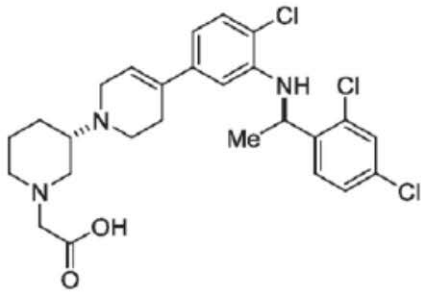
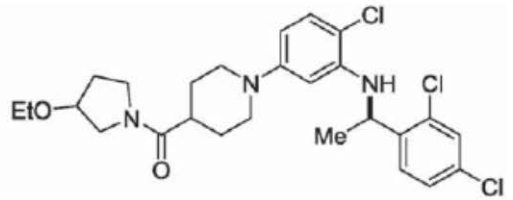
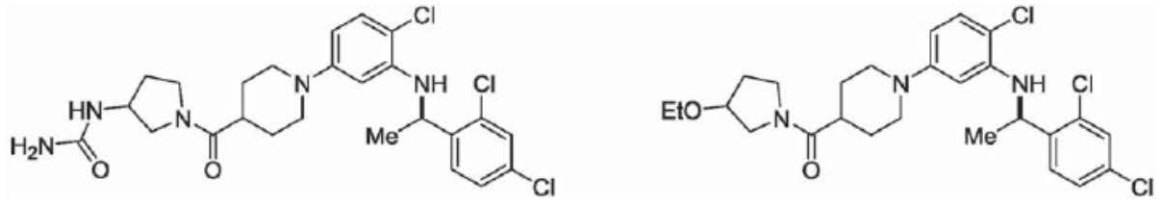
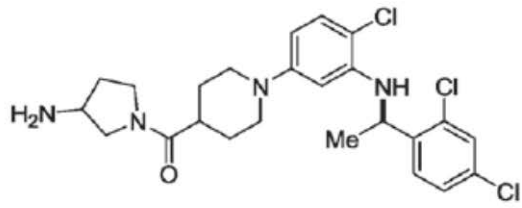


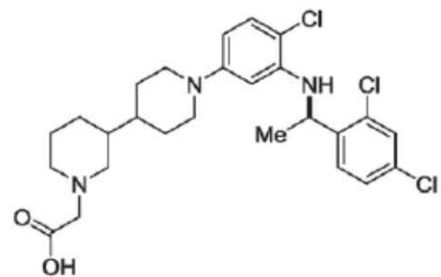
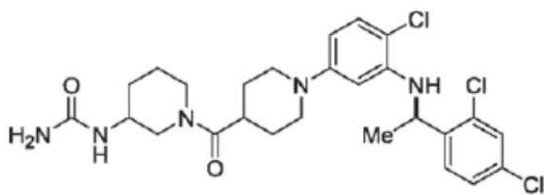
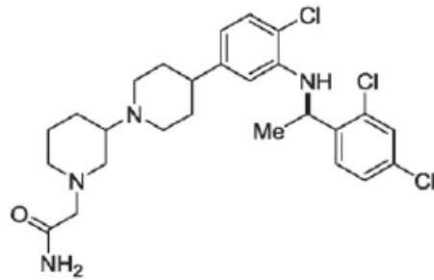
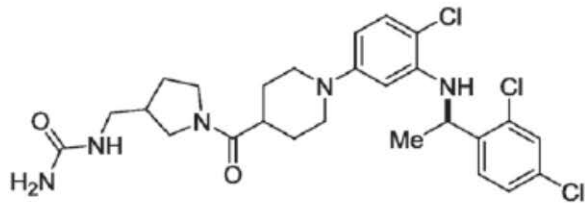
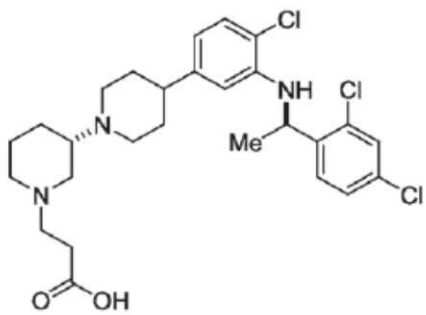
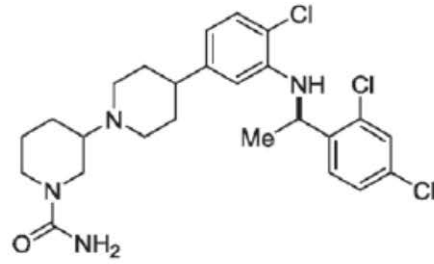
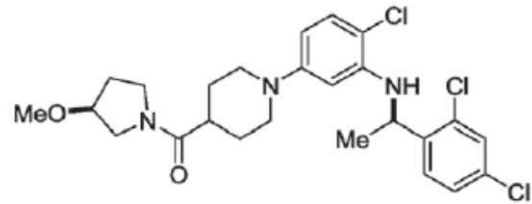
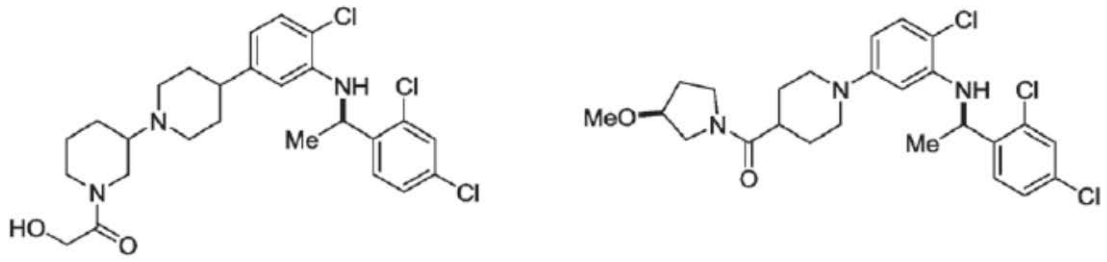


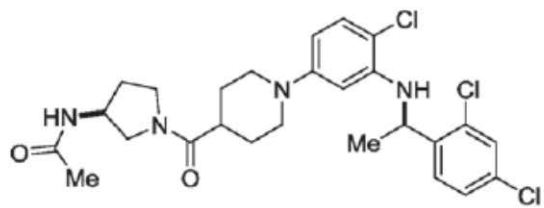
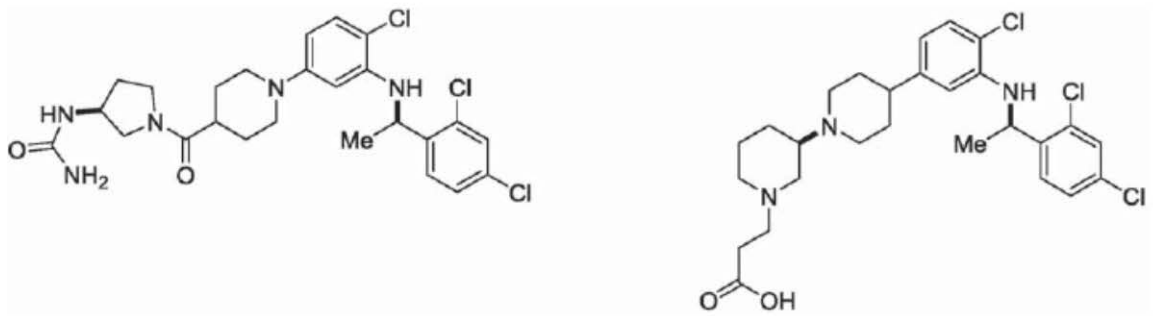
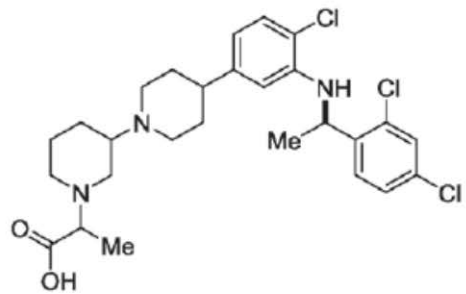
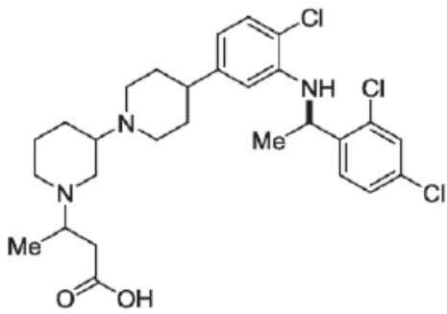
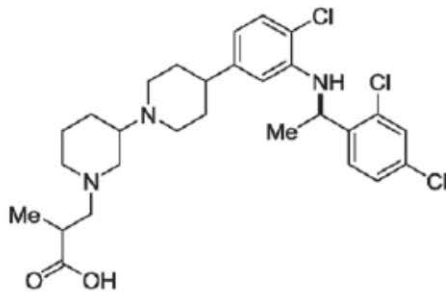
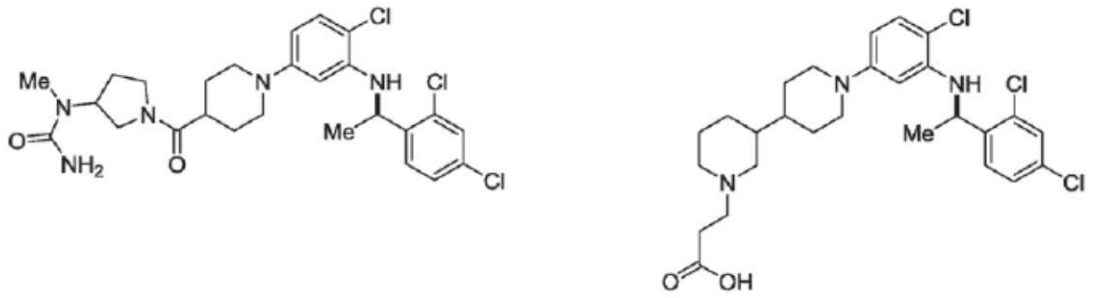


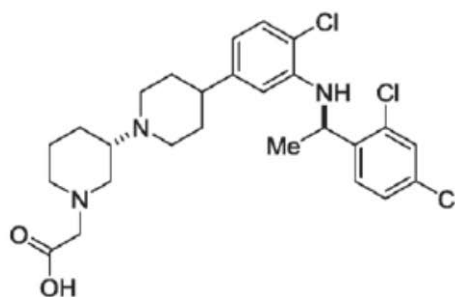
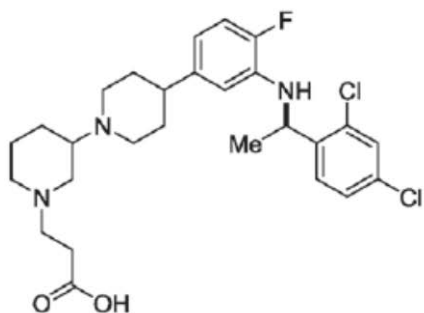




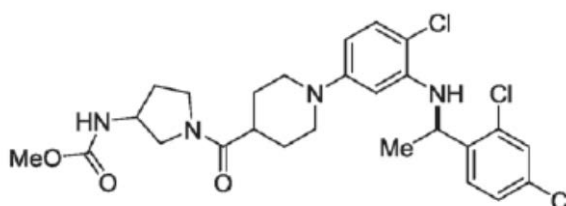






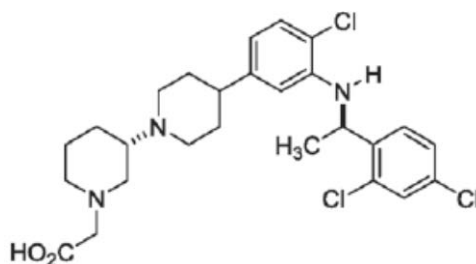


o



5

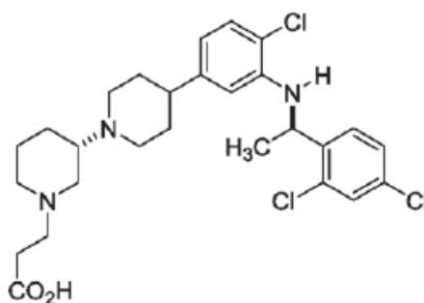
15. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1, 13, 14, 15 o 16.

20

18. Un compuesto de la reivindicación 1, 13, 14, 15 o 16 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por señalización de CCR(4), comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto.

25

19. Un compuesto para su uso tal como se define en la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad o afección

(i) se selecciona del grupo que consiste en (1) enfermedades alérgicas, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades respiratorias alérgicas, (9) enfermedades autoinmunitarias, (10) rechazo de injerto, (11) otras enfermedades en las que han de inhibirse respuestas inflamatorias indeseadas, y cáncer; o

5

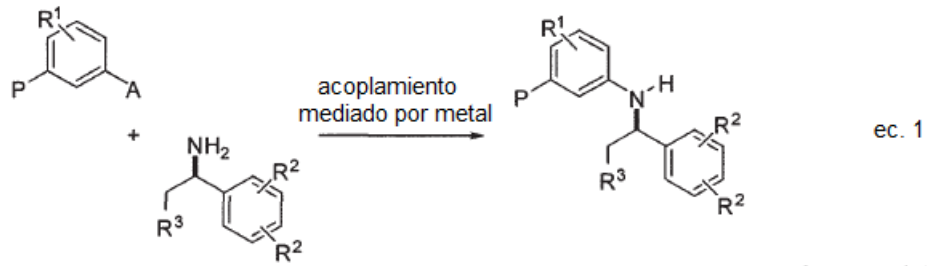
(ii) se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, y asma.

20. Un compuesto para su uso tal como se define en la reivindicación 19, en el que dicha enfermedad o afección es

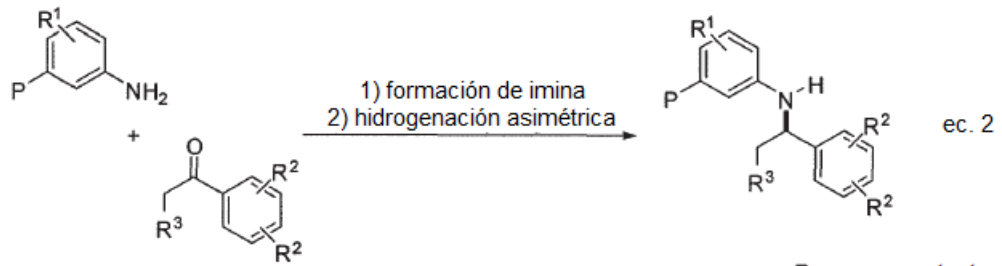
10

(i) psoriasis; o
(ii) dermatitis atópica.

Figura 1



A = Br o OTf
P = grupo protector



P = grupo protector

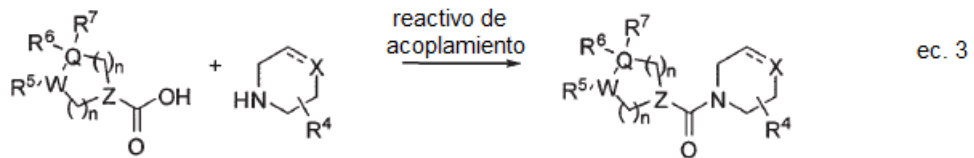


Figura 2

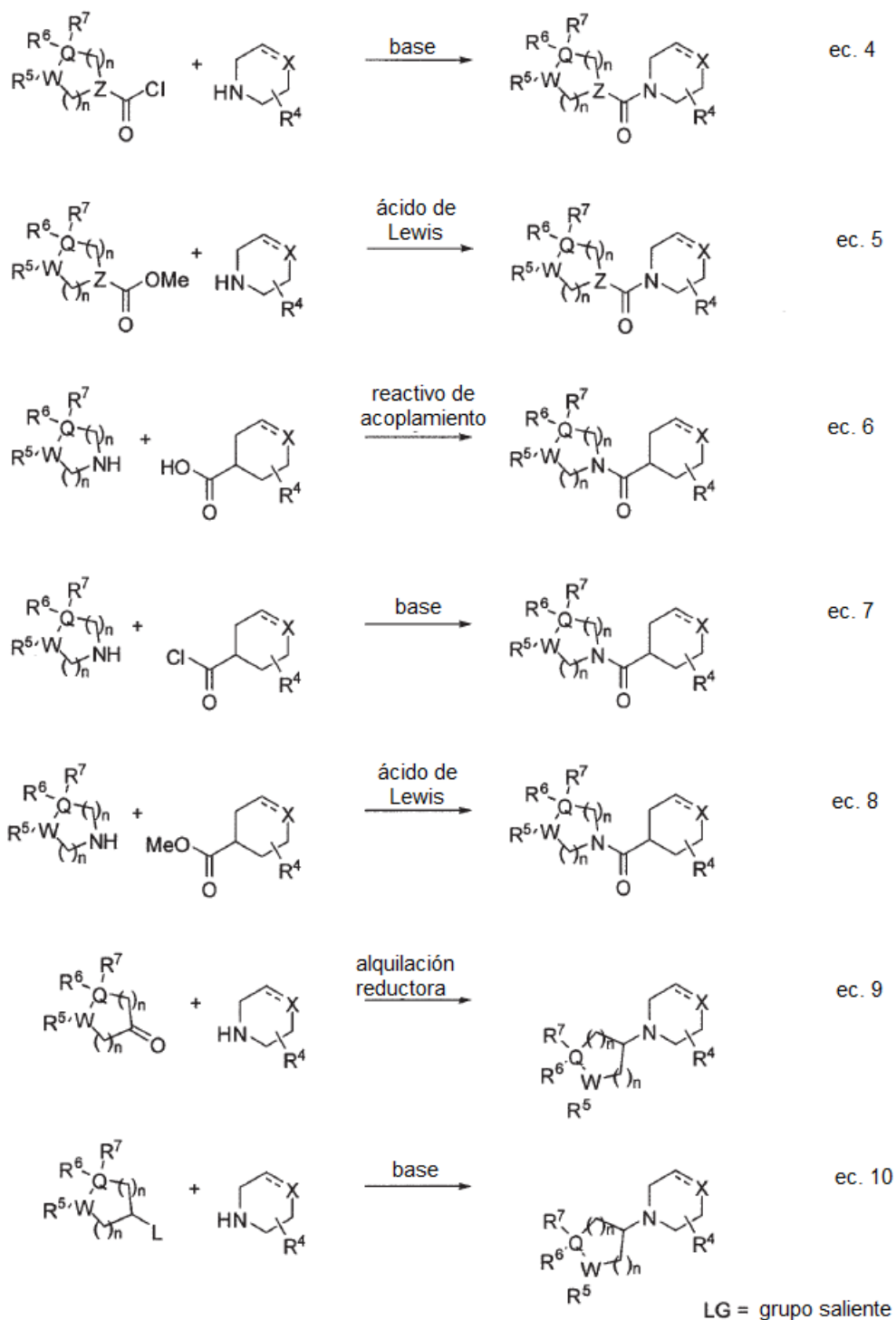


Figura 3

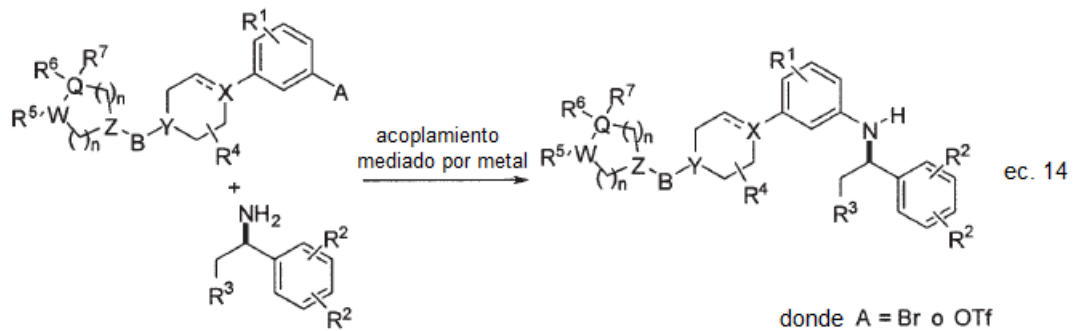
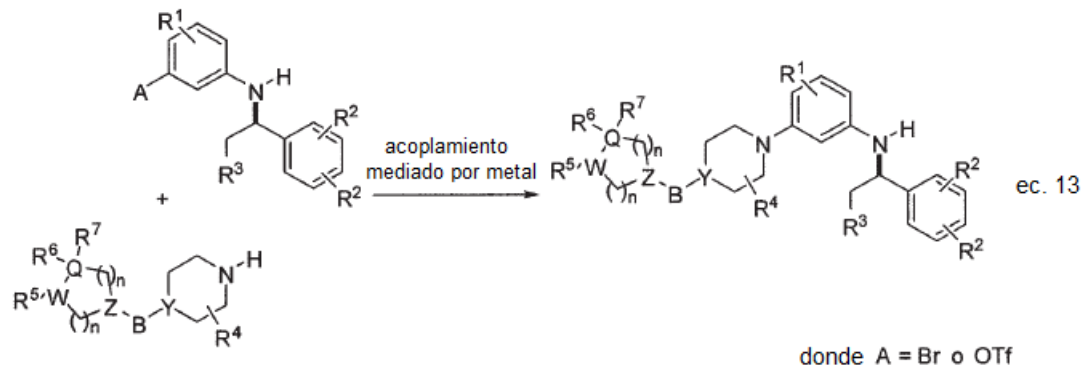
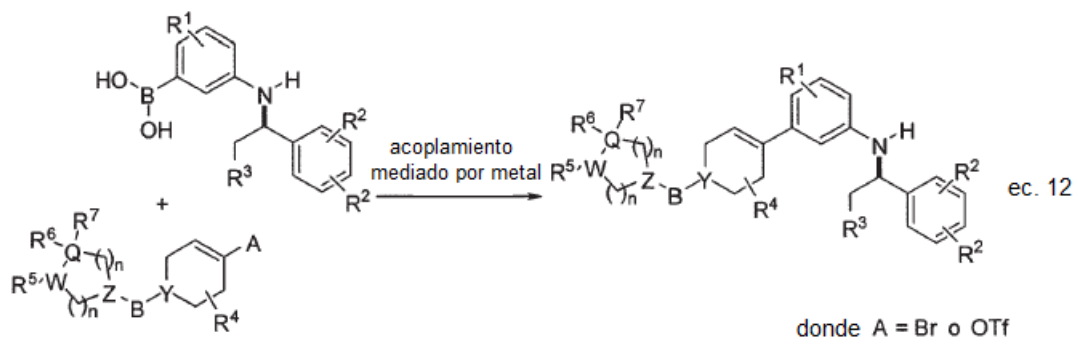
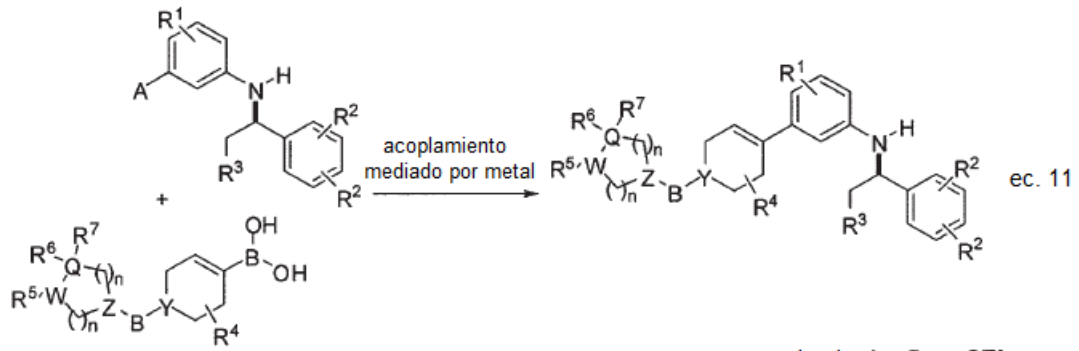


Figura 4

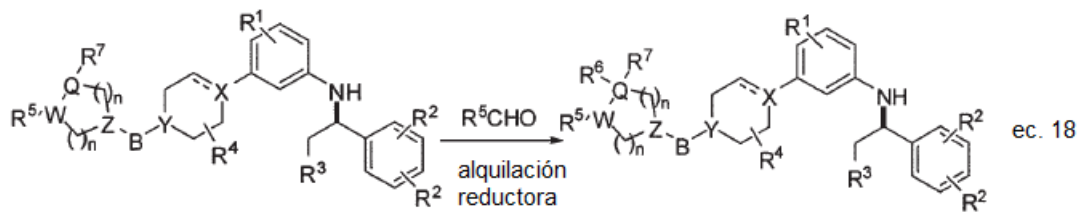
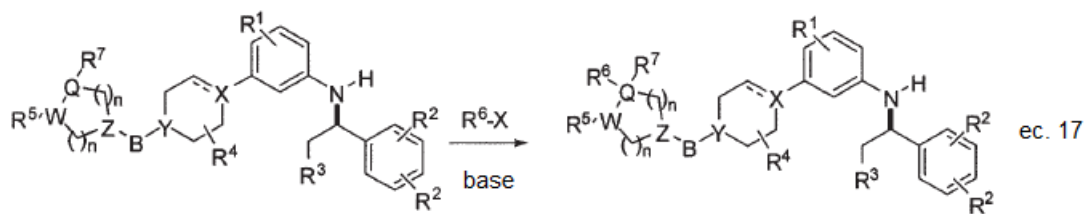
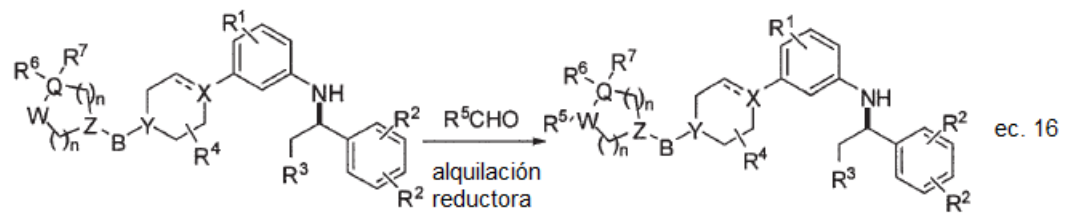
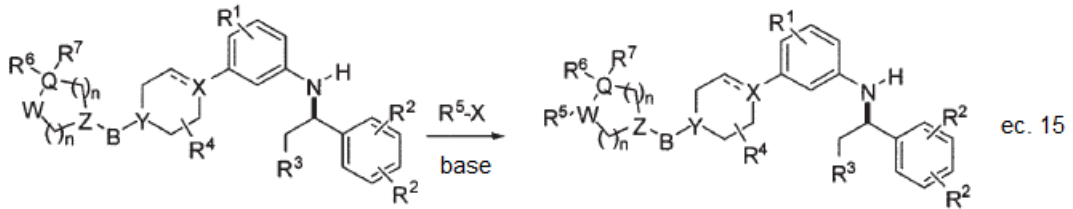


Figura 5
(del Ejemplo 2)

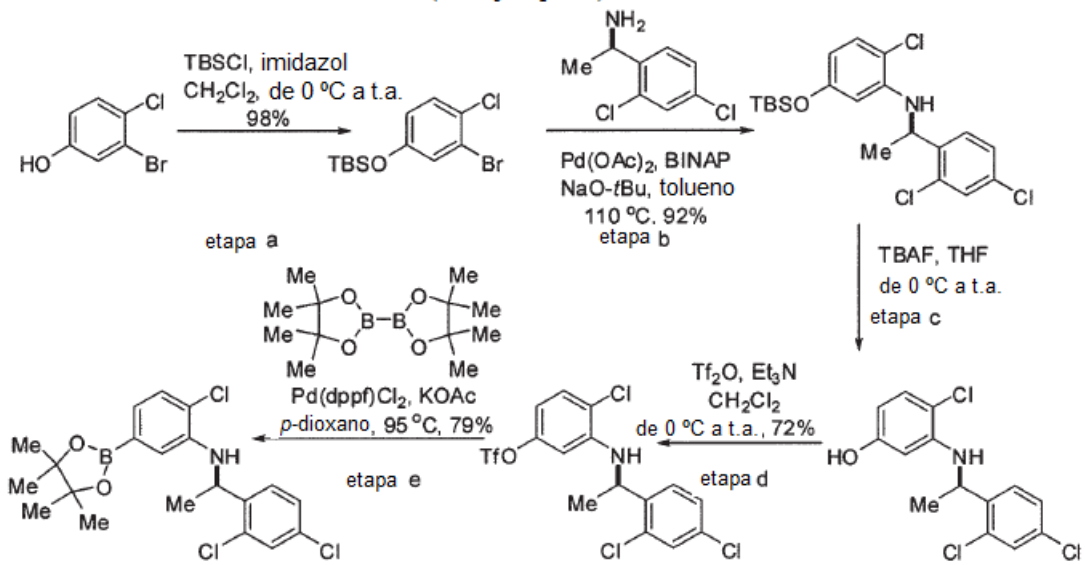
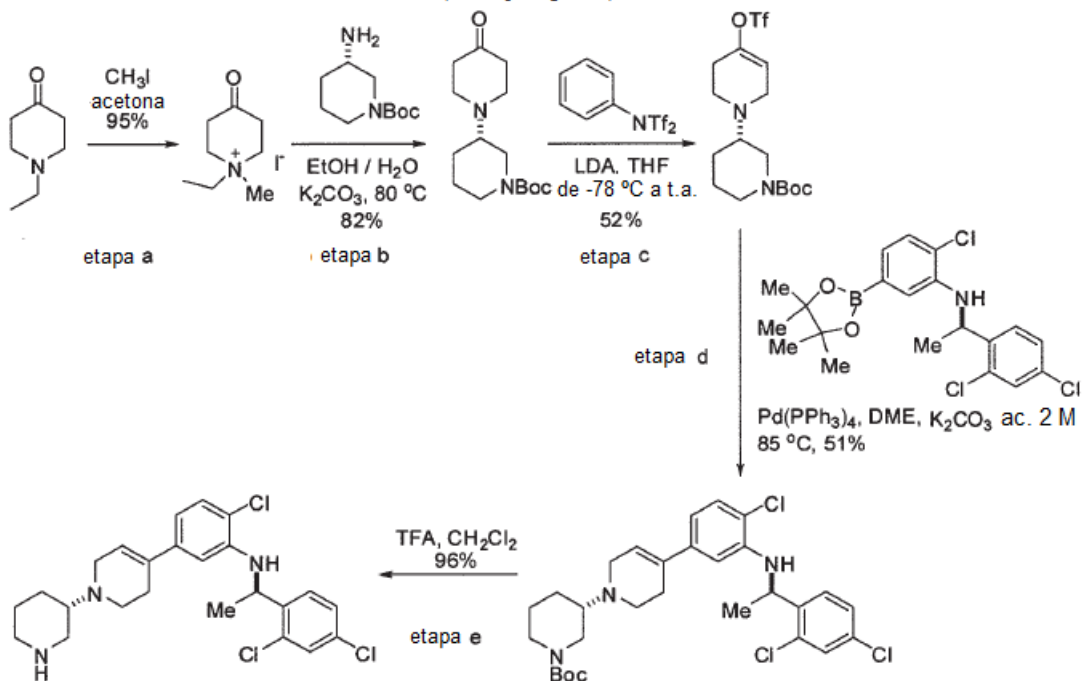


Figura 6
(del Ejemplo 3)



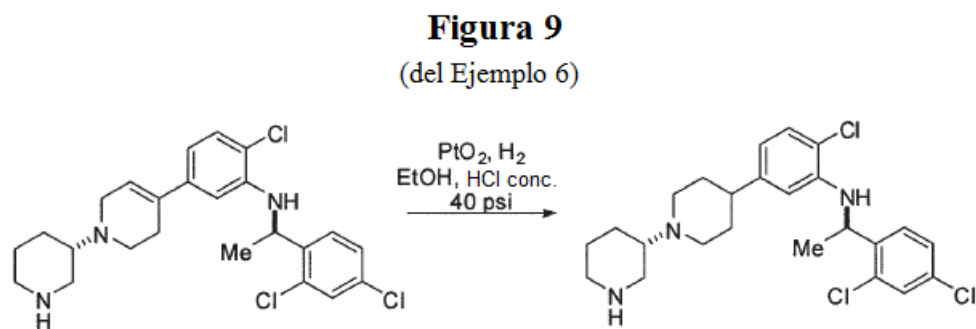
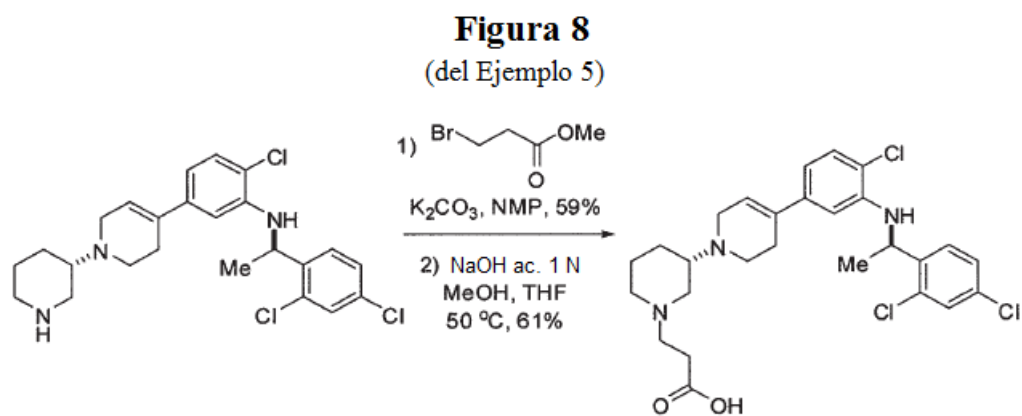
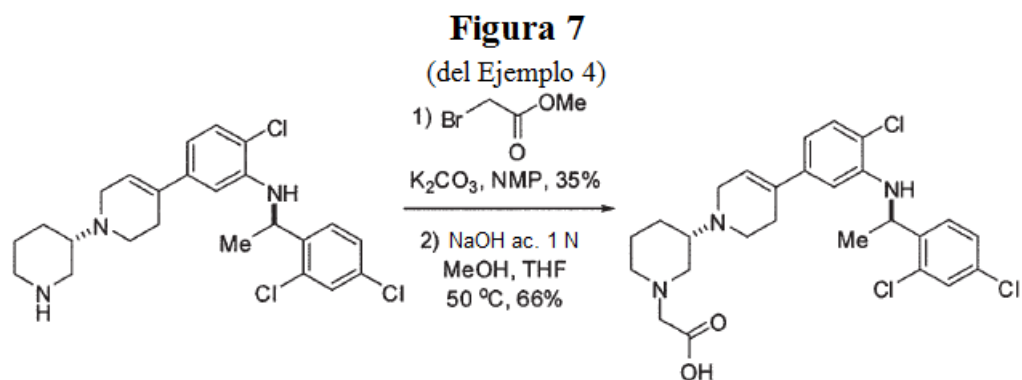


Figura 10
(del Ejemplo 7)

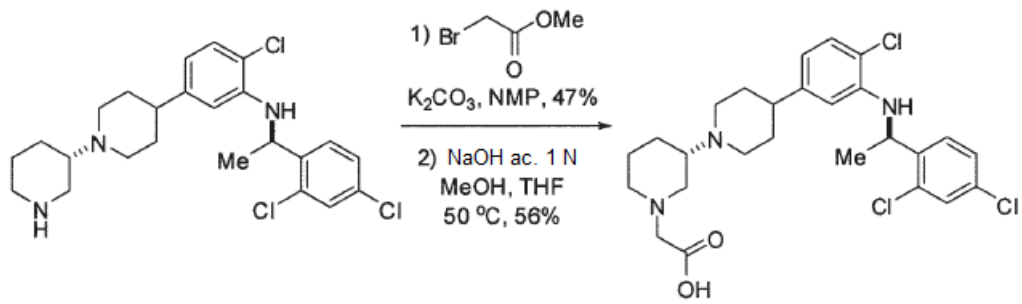


Figura 11
(del Ejemplo 8)

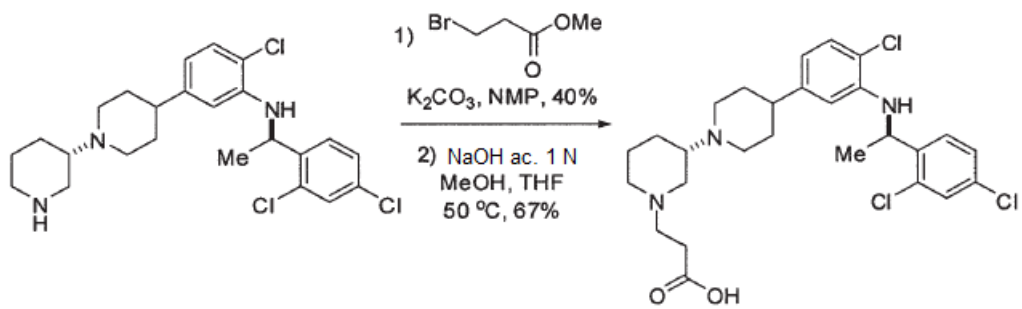


Figura 12
(del Ejemplo 9)

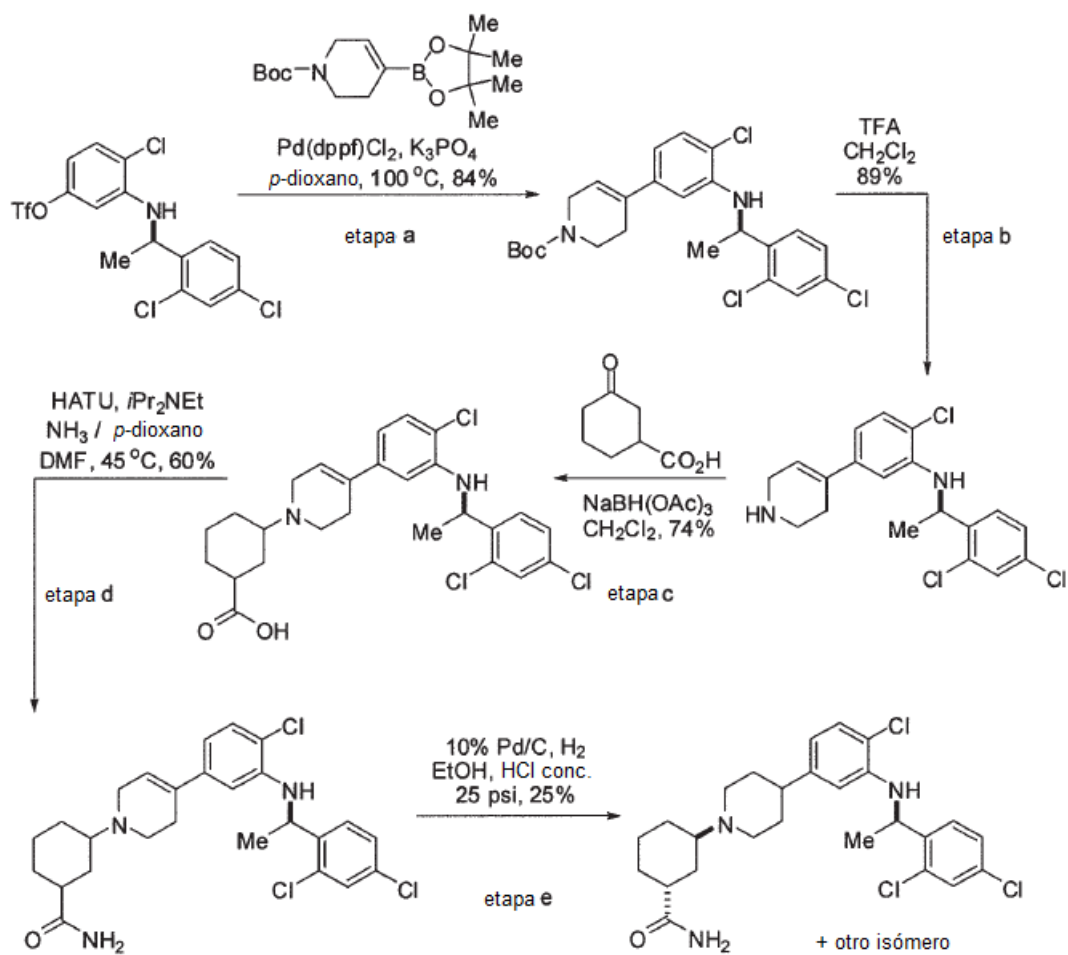
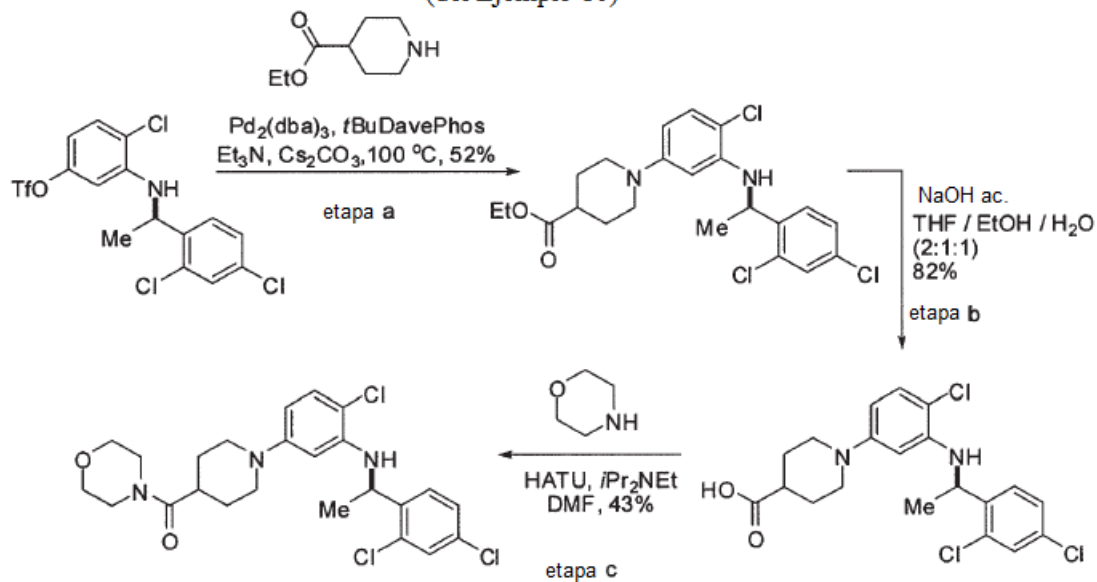
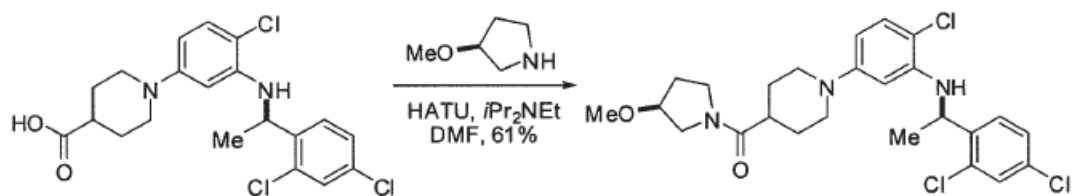


Figura 13

(del Ejemplo 10)

**Figura 14**

(del Ejemplo 11)

**Figura 15**

(del Ejemplo 12)

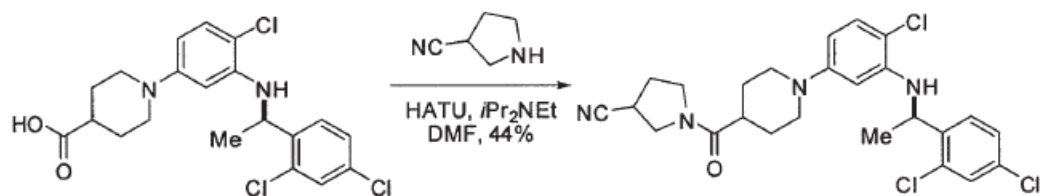


Figura 16
(del Ejemplo 13)

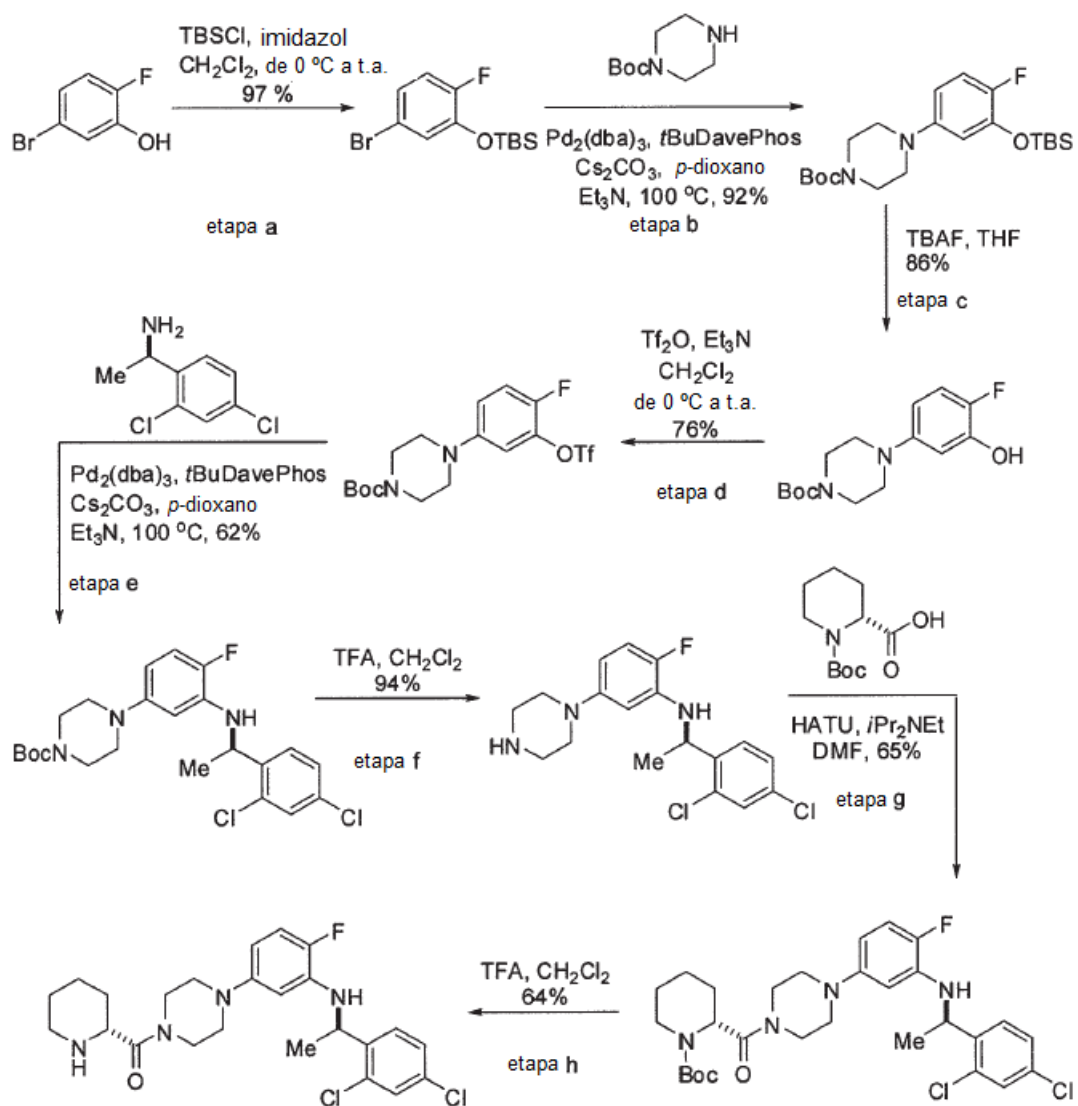


Figura 17
(del Ejemplo 14)

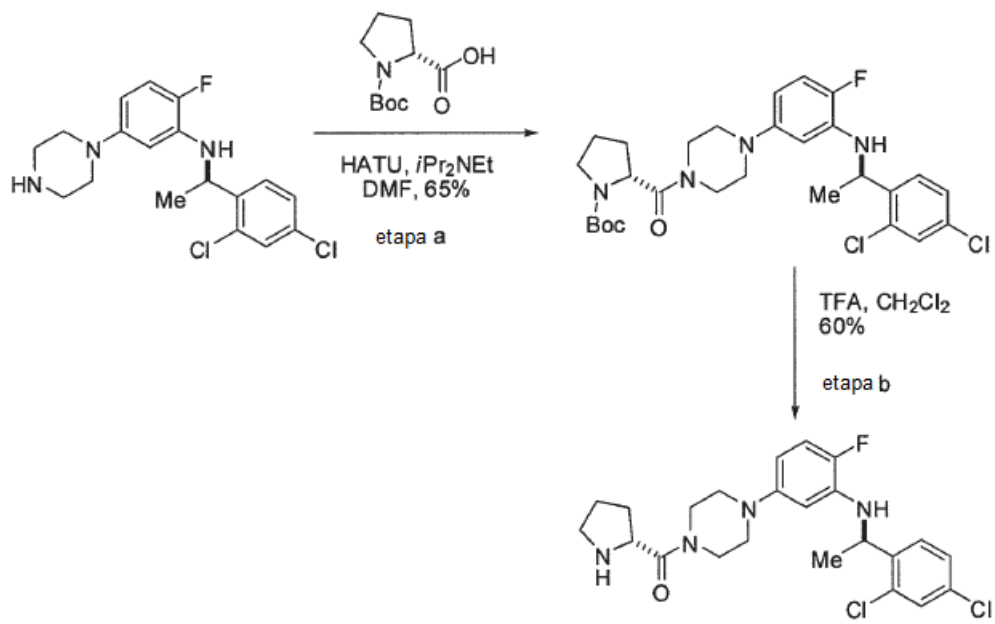


Figura 18
(del Ejemplo 15)

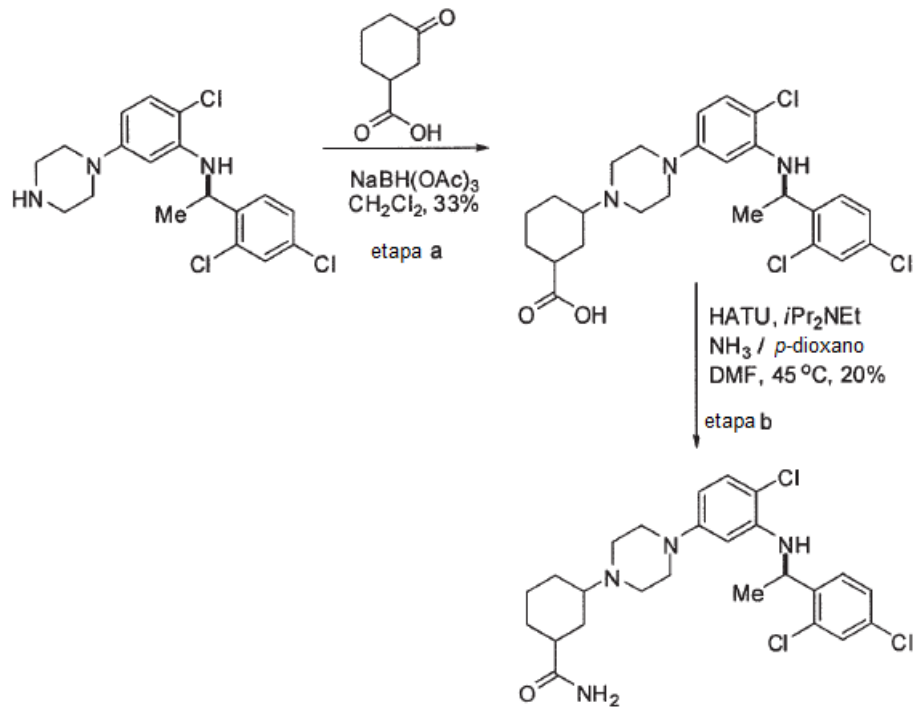


Figura 19
(del Ejemplo 16)

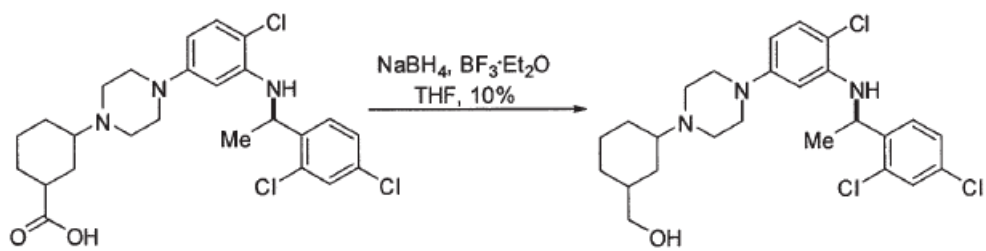


Figura 20
(del Ejemplo 17)

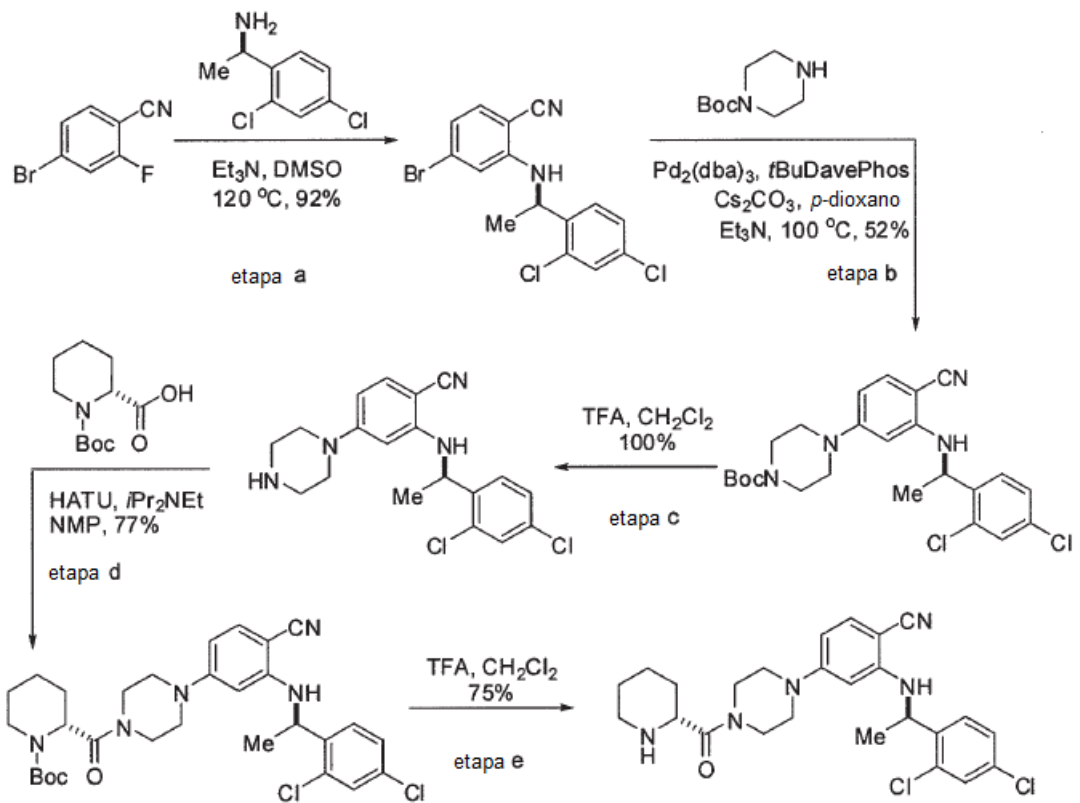


Figura 21
(del Ejemplo 18)

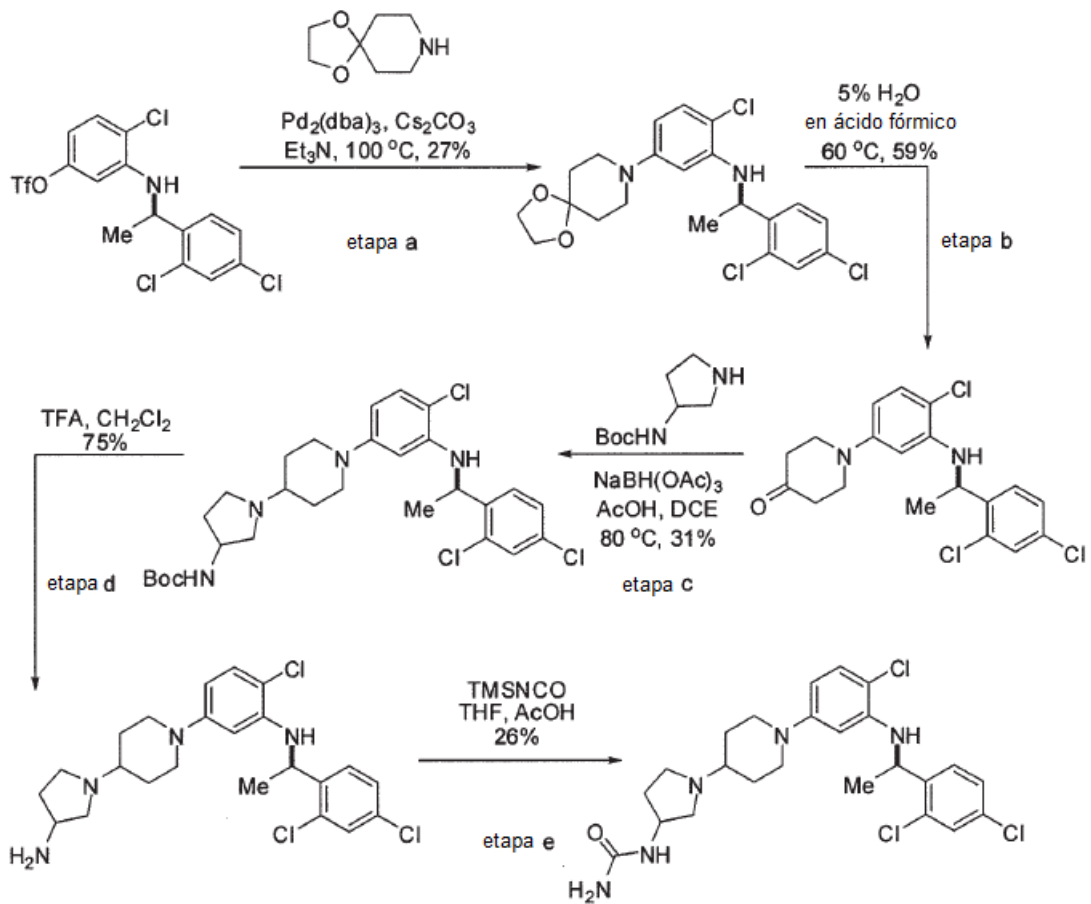
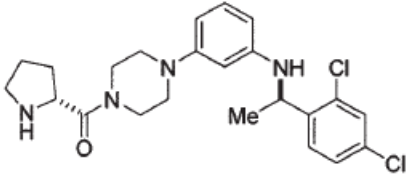
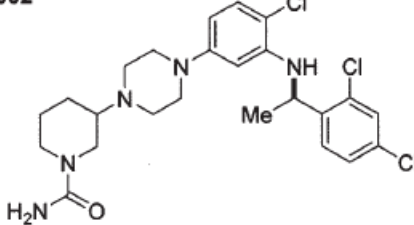
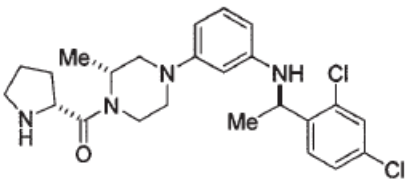
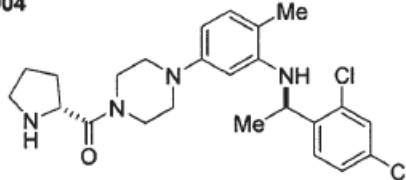
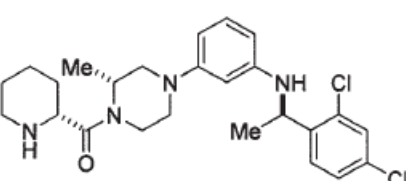
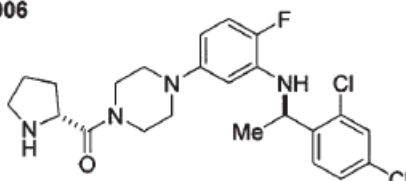
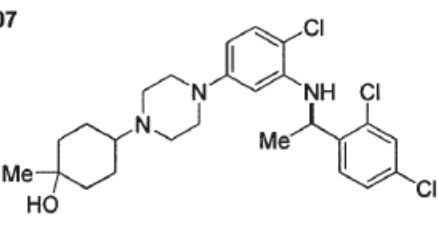
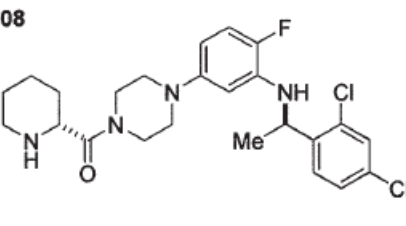


Figura 22

Ejemplos específicos

n.º	Estructura	Unión a CCR4	n.º	Estructura	Unión a CCR4
1.001		+++	1.002		+++
1.003		+++	1.004		+++
1.005		++	1.006		+++
1.007		+++	1.008		+++

