

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 360**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)
C07D 215/48	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2014 PCT/US2014/068152**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15084842**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2014 E 14867718 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3076968**

54 Título: **Compuestos CCR6**

30 Prioridad:

02.12.2013 US 201361910838 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DAIRAGHI, DANIEL;
DRAGOLI, DEAN, R.;
KALISIAK, JAREK;
LANGE, CHRISTOPHER, W.;
LELETI, MANMOHAN, REDDY;
LI, YANDONG;
LUI, REBECCA, M.;
MALI, VENKAT REDDY;
MALATHONG, VIENGKHAM;
POWERS, JAY, P.;
TANAKA, HIROKO;
TAN, JOANNE;
WALTERS, MATTHEW, J.;
YANG, JU y
ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 735 360 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

Compuestos CCR6

5 Antecedentes de la invención

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación (revisado en Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall, et al., *Curr Opin. Immunol.* 6:865-873 (1994) y Murphy, *Rev. Immun.*, 12:593-633 (1994)). Además de estimular la quimiotaxia, las quimiocinas pueden inducir selectivamente otros cambios en las células sensibles, incluyendo cambios en la forma de la célula, aumentos transitorios en la concentración de iones de calcio libres intracelulares ([Ca²⁺]), exocitosis de gránulos, aumento de integrina, formación de lípidos bioactivos (por ejemplo, leucotrienos) y estallido respiratorio, asociado con la activación de leucocitos. Por tanto, las quimiocinas son desencadenantes tempranos de la respuesta inflamatoria, causando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxia y extravasación a sitios de infección o inflamación.

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

Al unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de la proteína G trimérica asociada, que da como resultado un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular. Hay al menos once receptores de quimiocinas humanas que se unen o responden a las beta-quimiocinas y al menos siete receptores de quimiocinas humanas que se unen a las quimiocinas alfa. Además, CX3CR1 (receptor de fractalcina) se puede unir a la quimiocina fractalcina, que se distingue por una serie de tres aminoácidos entre las dos primeras cisteínas. Los receptores de quimiocinas, se han implicado como mediadores importantes en trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias tal como la artritis reumatoide y la aterosclerosis.

Se sabe que CCR6 se expresa principalmente en linfocitos B, linfocitos T secretores de IL17, linfocitos T reguladores y células dendríticas y muestran una fuerte unión a su ligando afín CCL20 (MIP-3α). Se expresa en aproximadamente el 30-60 % de los linfocitos T CD4+ efector/de memoria de la sangre periférica de adultos. CCR6 está implicada en la migración dirigida de leucocitos en el tejido inflamado, particularmente en la piel y los pulmones y se coexpresa en casi todos los linfocitos T que tienen un fenotipo de migración dirigida hacia la piel, los linfocitos T CLA+. Por lo tanto, CCR6 puede ser un elemento importante en patologías de la piel en las que participan leucocitos.

La expresión de CCR6 se ha relacionado con la psoriasis de la siguiente manera. En los seres humanos, una gran mayoría de linfocitos T CD4 que migran de forma dirigida a la piel en la sangre periférica expresan CCR6 con un mayor grado de quimiotaxia mediada por CCL20 de la que se produce en los linfocitos T aislados de pacientes psoriásicos (Homey, et. al., *Jl*, 2000). Las células secretoras de IL17 son agentes centrales en varias enfermedades inflamatorias. Los linfocitos T, tales como los linfocitos T γδ y los linfocitos T TH17 producen IL17 después de la activación. Los efectos patógenos de la IL17 se han asociado con enfermedades humanas tales como la artritis reumatoide (Patel DD et al., *Ann Rheum Dis* 2013), esclerosis múltiple (Zepp J, Wu L y X Li *Trends Immunol* 2011), y psoriasis (Martin DA et al., *J Invest Dermatol* 2012). La evidencia que vincula fuertemente la IL17 con la psoriasis incluye estudios de asociación amplia de genes que muestran una fuerte asociación entre la psoriasis y los genes en dirección 5' (IL-23) o en dirección 3' (NFκb) de las vías de señalización de IL17, así como también la eficacia en la selección de IL17 en un entorno clínico (Martin DA et. al., *J. Invest Dermat.* 2012; Papp et. al., *NEJM*, 2012; Papp et. al., *NEJM*, 2012). Además de la quimiotaxia mediada por CCL20 mejorada, los linfocitos T CCR6+ aislados de pacientes con psoriasis secretan preferentemente IL-17A, IL22 y TNFα en comparación con controles sanos (Kagami, et. al., *J. Invest. Dermatol.*, 2010). Finalmente, el ARNm de ccl20 estaba aumentado en muestras de piel psoriásica lesional (Homey, et. al., *Jl*, 2000; Dieu-Nosjean, et. al., *JEM*, 2000). En ratones, los ratones con genes inactivados para CCR6 se protegieron de la psoriasis dirigida por IL-23. Por tanto, una multitud de pruebas tanto en ratones como en hombres sugieren un papel protector para el bloqueo de CCR6 en la psoriasis y en los modelos similares a la psoriasis.

En vista de la importancia clínica de CCR6, la identificación de compuestos que modulan la función de CCR6 representa una vía atractiva para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dichos compuestos y métodos para su uso se desvelan en el presente documento.

El documento WO 2006/076644 describe compuestos que actúan como posibles antagonistas del receptor CCR2.

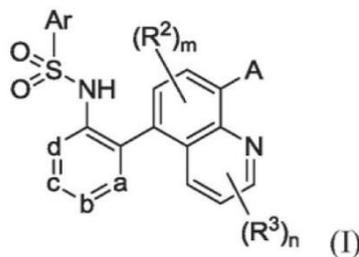
El documento WO 2013/061004 se refiere a compuestos 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona disustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.

El documento WO 2013/061005 se refiere a compuestos 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona disustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de patologías mediadas por quimiocinas.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que es de la fórmula (I):

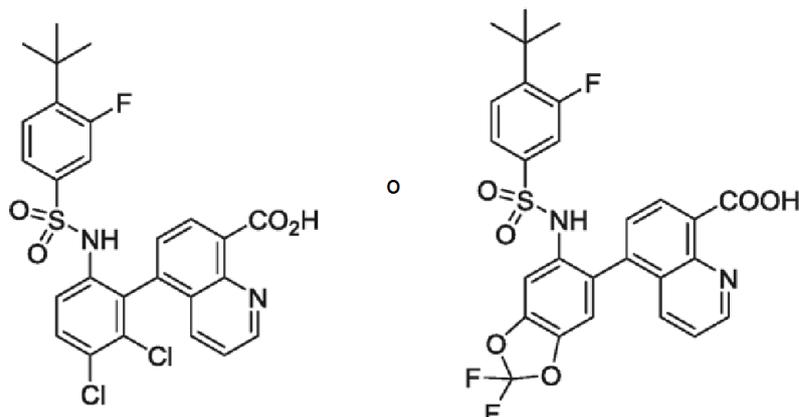
10



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

- 15 A se selecciona entre el grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂ y un tetrazol;
 Los vértices del anillo a, b, c y d se seleccionan independientemente entre CH y C(R¹);
 cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, -SF₅, alquilo C₁₋₈,
 cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈,
 20 -OR^a, -SR^a, -COR^a, -NR^aR^b y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que las porciones de alquilo de R¹ están
 opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a; y de manera opcional, los miembros de R¹ adyacentes están
 conectados para formar un anillo adicional de 5 o 6 miembros que es saturado o insaturado y que tiene los vértices
 del anillo seleccionados entre C, O, S y N, en el que el anillo adicional de 5 o 6 miembros está opcionalmente
 sustituido con uno o dos miembros seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄,
 25 alcoxí C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
 el subíndice m es un número entero de 0 a 2;
 el subíndice n es un número entero de 0 a 3;
 cada R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₈,
 cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈,
 arilo, -OR^a, -NR^aR^b y -N(R^a)-alqueno C₁-C₄-OR^b, y en el que las porciones alquilo o arilo de R² y R³ están
 30 opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a;
 Ar es un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en benceno,
 piridina y pirimidina, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R⁴seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, -SF₅, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₈,
 alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -NR^aR^b, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano
 35 de 3, 4, 5 o 6 miembros, en el que los heteroátomos presentes como vértices de anillo, de los anillos heteroarilo y
 heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y en los que las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y
 heterocicloalcano de R⁴ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a;
 cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno,
 ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈ y dialquilamino C₁₋₈, o
 40 cuando se unen a un átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo saturado de 4 a 7
 miembros, que está opcionalmente sustituido con oxo;
 en el que cada cicloalquilo se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico que no tiene más
 de un doble enlace entre los vértices del anillo.

45 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, que es:



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

- 5 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con determinadas realizaciones, el compuesto de la invención es para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección modulada al menos en parte por CCR6, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, dicho compuesto, en donde dicha enfermedad o afección es una enfermedad o afección inflamatoria; opcionalmente en donde dicha enfermedad o afección es dermatitis atópica o psoriasis.

La presente divulgación también describe métodos preparativos para la síntesis de compuestos de fórmula (I), así como productos intermedios seleccionados útiles en la preparación.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1H proporcionan estructuras y datos de unión para compuestos preparados y evaluados mediante los métodos descritos en el presente documento. La actividad se muestra como +, $20000 \text{ nM} \geq \text{CI}_{50} \geq 500 \text{ nM}$; ++, $500 \text{ nM} > \text{CI}_{50} \geq 100 \text{ nM}$; +++, $100 \text{ nM} > \text{CI}_{50}$.

Las Figuras 2A-2C proporcionan estructuras y datos de migración para compuestos preparados y evaluados mediante los métodos descritos en el presente documento. La actividad se muestra como +, $20000 \text{ nM} \geq \text{CI}_{50} \geq 500 \text{ nM}$; ++, $500 \text{ nM} > \text{CI}_{50} \geq 100 \text{ nM}$; +++, $100 \text{ nM} > \text{CI}_{50}$.

Descripción detallada de la invención

I. ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique otra cosa, 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 "alqueniilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De manera similar, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los isómeros y homólogos superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que está totalmente saturado o que no tiene más de un doble enlace entre los vértices del anillo. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburos policíclicos y bicíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalcano" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalcano puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcano incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalcano puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono del anillo o un heteroátomo.

El término "alquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un

alcano, como se ejemplifica en $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene cuatro o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquilenilo" y "alquinileno" se refiere a las formas insaturadas del "alquileo" que tienen dobles o triples enlaces, respectivamente.

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.

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

El término "di-(alquilo C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} " se refiere a un grupo amino que lleva dos grupos alquilo C_{1-4} que pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo) y que está unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo C_{1-4} (un grupo de enlace alquileo de uno a cuatro carbonos). Los ejemplos de grupos di-(alquilo C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} incluyen dimetilaminometilo, 2-(etil(metil)amino)etilo, 3-(dimetilamino)butilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_{1-4} " pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

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

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

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

El término "sales farmacéuticamente aceptables" está destinado a incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, de cinc y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico,

monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

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

Además de las formas de sal, también se desvelan compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

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

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, los regioisómeros y los isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) están todos destinados a estar abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir como que varían desde la cantidad que se encuentra en la naturaleza hasta una cantidad que consiste en el 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como por ejemplo ^3H , yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radiactivos, tales como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Dichas variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otros lugares de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, incluyendo, pero sin limitación, como reactivos de diagnóstico y/o de formación de imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a potenciar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "e isómeros de ácido" significa, salvo que se indique otra cosa, un grupo que puede reemplazar a un ácido carboxílico, que tiene una funcionalidad ácida y unas características estéricas y electrónicas que proporcionan un nivel de actividad (u otra característica de un compuesto, tal como la 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.

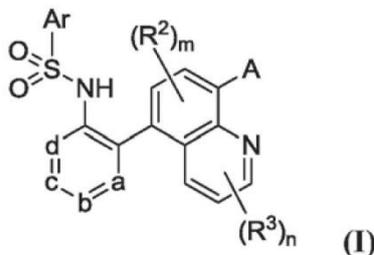
Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas. Como se usa en el presente documento, los términos *cis* o *trans* se usan en su sentido convencional en las técnicas químicas, es decir, haciendo referencia a la posición de los sustituyentes entre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

II. GENERAL

La presente invención procede del descubrimiento de que los compuestos de fórmula I actúan como posibles antagonistas del receptor CCR6. Los compuestos tienen actividad antiinflamatoria *in vivo* y tienen propiedades farmacocinéticas superiores. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en composiciones farmacéuticas, se pueden usar en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR6 y se pueden usar como controles en ensayos para la identificación de antagonistas competitivos de CCR6.

III. COMPUESTOS

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, N-óxido o rotámero de los mismos. En la Fórmula (I), la letra A representa un resto de ácido carboxílico o un isómero de ácido carboxílico; Los vértices del anillo a, b, c y d se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, CH y C(R¹); cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, -SF₅, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -OR^a, -SR^a, -COR^a, -NR^aR^b y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que las porciones de alquilo de R¹ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a; y de manera opcional, los miembros de R¹ adyacentes están conectados para formar un anillo adicional de 5 o 6 miembros que es saturado o insaturado y que tiene los vértices del anillo seleccionados entre C, O, S y N, en el que el anillo adicional de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; el subíndice m es un número entero de 0 a 2; el subíndice n es un número entero de 0 a 3; cada R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, -OR^a, -NR^aR^b y -N(R^a)-alquilenilo C_{1-C4}-OR^b, y en el que las porciones alquilo o arilo de R² y R³ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a; Ar es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R⁴ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, -SF₅, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -NR^aR^b, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros, en el que los heteroátomos presentes como vértices de anillo, de los anillos heteroarilo y heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y en los que las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalcano de R⁴ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a; cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈ y dialquilamino C₁₋₈, o cuando se unen a un átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo saturado de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con oxo.

Los compuestos reivindicados de fórmula (I) son aquellos en los que los vértices del anillo a, b, c y d se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CH y C(R¹). En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el vértice del anillo d es CH. En otras realizaciones seleccionadas más, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los vértices del anillo c y d son cada uno CH. En otras realizaciones seleccionadas más, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los vértices del anillo a, b y c son cada uno C(R¹). En otras realizaciones seleccionadas, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los vértices del anillo a y b son cada uno C(R¹).

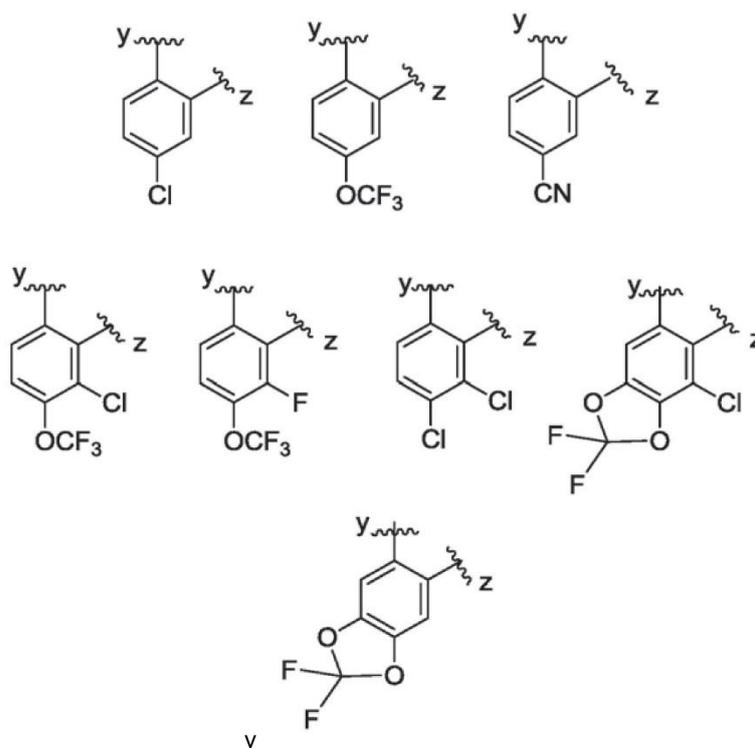
En los compuestos reivindicados de fórmula (I), la letra A representa un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂ y un tetrazol. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que A es un ácido carboxílico (-CO₂H) o un tetrazol. En algunas realizaciones, A es un tetrazol. En algunas realizaciones, A es -CO₂H o una sal del mismo.

Volviendo al lado de los sustituyentes en el resto de quinolina, en determinadas realizaciones seleccionadas, m y n son ambos 0. En otras realizaciones seleccionadas, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que m y n se seleccionan independientemente entre 0 y 1. Para aquellas realizaciones en las que R² y R³ están presentes, son realizaciones seleccionadas aquellas en las que cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₈, -OR^a, -NR^aR^b y -N(R^a)-alquilenilo C_{1-C4}-OR^b, y en las que las porciones alquilo de R² y R³ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a.

Para los compuestos reivindicados de fórmula (I), y para cada una de las realizaciones indicadas anteriormente, Ar es un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en benceno, piridina y pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁴. En otras realizaciones seleccionadas más para los compuestos de fórmula (I), y para cada una de las realizaciones indicadas anteriormente, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en benceno y piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R⁴.

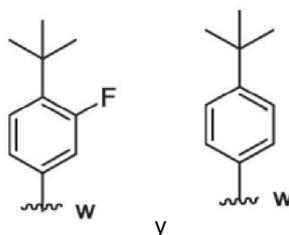
En un grupo seleccionado de las realizaciones de fórmula (I), Ar es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁴; A es -CO₂H; d es CH; y cada uno de a, b y c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CH y C(R¹). En este grupo de realizaciones, son realizaciones seleccionadas adicionalmente aquellas en las que m y n son cada uno independientemente 0 o 1. Son más realizaciones seleccionadas adicionalmente aquellas en las que m y n son cada uno 0.

En otras realizaciones seleccionadas para los compuestos de fórmula (I), y para cada una de las realizaciones indicadas anteriormente, el anillo que tiene a, b, c y d como vértices del anillo se selecciona entre el grupo que consiste en:



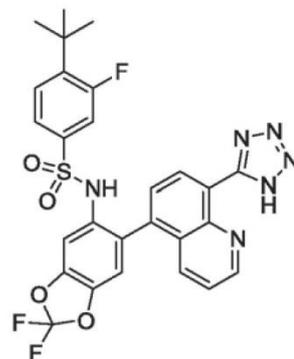
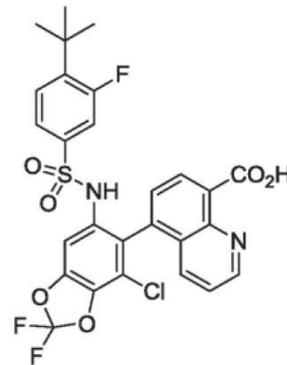
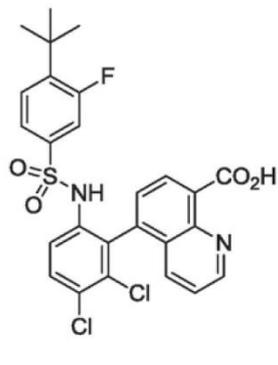
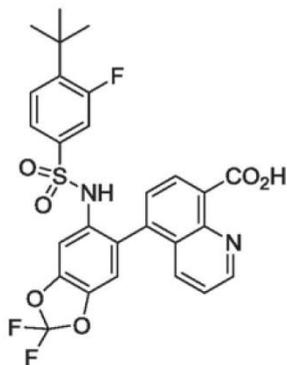
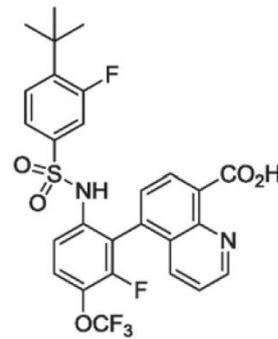
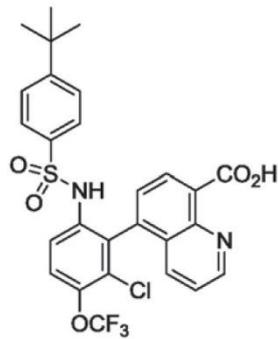
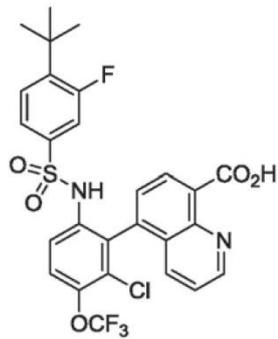
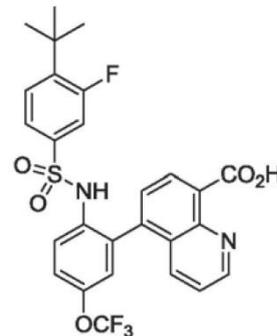
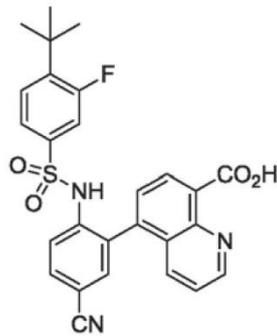
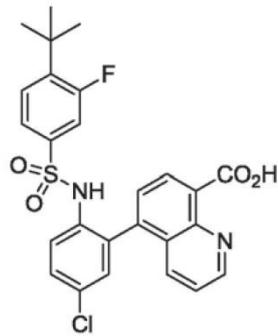
en donde la línea ondulada marcada como y indica el punto de unión a la porción de NHS(O)₂ del compuesto y la línea ondulada marcada como z indica el punto de unión al anillo de quinolina.

En otras realizaciones seleccionadas para los compuestos de fórmula (I), y para cada una de las realizaciones indicadas anteriormente, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en:



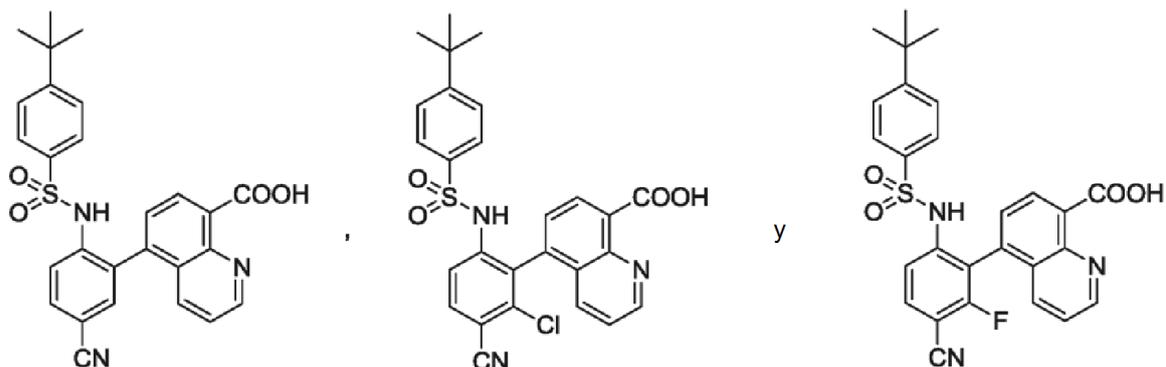
en donde la línea ondulada marcada con w indica el punto de unión al resto S(O)₂.

En otras realizaciones seleccionadas más, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre el grupo que consiste en:



y

5 En otras realizaciones seleccionadas más, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre el grupo que consiste en:



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

5 Preparación de compuestos

Los esquemas de los ejemplos siguientes proporcionan determinadas vías sintéticas que se pueden seguir para acceder a determinados compuestos de la presente invención. Otras rutas o modificación de las rutas presentadas más adelante serían evidentes para un técnico experto.

10

IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Además, los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular CCR6, la actividad en seres humanos y animales contendrán normalmente un vehículo o diluyente farmacéutico.

15

El término "composición", tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

20

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

25

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 6.451.339, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos masticables, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de demora tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos N.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para una liberación controlada.

30

Las formulaciones para su uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico 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. Además, pueden prepararse emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono-diglicéridos, ésteres PEG y similares.

5 Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en mezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los
10 agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietileno. Las
15 suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Se pueden formular suspensiones oleosas mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

25 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 dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes,
30 agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen
35 natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfoglicéridos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

40 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un agente conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes
50 aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

55 También pueden administrarse los compuestos de la presente invención en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos pueden administrarse por suministro ocular mediante soluciones o pomadas. Aún más,
60 puede lograrse el suministro transdérmico de los compuestos objeto mediante parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean, cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, se pretende que la aplicación tópica también incluya el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

65 Los compuestos de la invención pueden formularse para su deposición en un dispositivo médico, que puede incluir cualquiera de una diversidad de injertos convencionales, endoprótesis vascular, incluyendo endoprótesis cubierta,

catéteres, balones, cestillos u otro dispositivo que pueda desplegarse o implantarse de manera permanente dentro de una cavidad del cuerpo. Como un ejemplo concreto, sería deseable tener dispositivos y métodos que puedan suministrar compuestos de la invención a la región de un organismo que se ha tratado mediante una técnica de intervención.

5 En una realización ejemplar, el agente inhibidor de la presente invención puede depositarse dentro de un dispositivo médico, como una endoprótesis vascular, y entregado al sitio de tratamiento para el tratamiento de una parte del cuerpo.

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

El término "depositado" significa que el agente inhibidor está recubierto, adsorbido, colocado, o incorporado de otro modo en el dispositivo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el agente inhibidor puede incluirse y liberarse desde el interior ("tipo matriz") o estar rodeado y liberarse a través de ("tipo depósito") materiales poliméricos que recubren o abarcan el dispositivo médico. En este último ejemplo, el agente inhibidor puede estar atrapado dentro
25 de los materiales poliméricos o acoplarse a los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar dichos materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el agente inhibidor puede estar unido a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de un revestimiento, mediante enlaces desprendibles y liberarse con el paso del tiempo, puede retirarse mediante procesos mecánicos o químicos activos o se encuentra en una forma inmovilizada permanente que presenta el agente inhibidor en el sitio de implantación.
30

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

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible, dependiendo de la tasa de liberación deseada o del grado de estabilidad del polímero deseado, pero se prefiere un polímero bioabsorbible para esta realización ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente mucho tiempo después de la implantación para causar cualquier respuesta local crónica y adversa. Los polímeros bioabsorbibles que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(láctida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxi-butilato), poli(hidroxi-butilato-co-valerato), polidioxanona, poliortoésteres, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-láctida) (PLA), poli(L-láctida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileño, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi-butilato, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles conocidos en la técnica. Asimismo, polímeros bioestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, como los poliuretanos, siliconas y poliésteres se podrían usar, y también se podrían usar otros polímeros si se pueden disolver y curar o polimerizar en el dispositivo médico, tales como las poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como éter de polivinilmetilo; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinilcetonas; aromáticos de polivinilo, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxi-etil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-polilisina sustituida con restos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nailon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidias; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.
40
45
50
55
60

Pueden formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.
65 En una realización de la invención, el agente inhibidor de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica

semipermeable a la que se da forma de endoprótesis vascular o de dispositivo de endoprótesis cubierta.

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

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

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

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

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

V. COMPUESTOS PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MODULADAS POR CCR6

40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento o prevención de una afección o enfermedad mediada por CCR6 mediante la administración a un sujeto que tiene dicha afección o enfermedad, de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de la invención. Los compuestos preferidos para su uso en los presentes métodos son aquellos compuestos proporcionados anteriormente como realizaciones preferidas, así como compuestos específicamente ejemplificados en los siguientes Ejemplos y provistos de estructuras específicas en el presente documento. En el presente documento, la definición de "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

50 Como se usa en el presente documento, la frase "afección o enfermedad mediada por CCR6" y frases y términos relacionados se refieren a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional de CCR6 inadecuada, por ejemplo, menor o mayor que lo normal. La actividad funcional de CCR6 inapropiada puede surgir como resultado de la expresión de CCR6 en células que normalmente no expresan CCR6, aumento de la expresión CCR6 (que conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o disminución de la expresión de CCR6. La actividad funcional de CCR6 inapropiada también puede surgir como resultado de la secreción de CCL20 por células que normalmente no secretan CCL20, aumento de la expresión CCL20 (que conduce a, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras) o disminución de la expresión de CCL20. Una afección o enfermedad mediada por CCR6 puede estar total o parcialmente mediada por una actividad funcional inadecuada de CCR6. Sin embargo, una afección o enfermedad mediada por CCR6 es aquella en la que la modulación de CCR6 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un antagonista de CCR6 produce cierta mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

65 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

Las enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, infección y cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de realizaciones, los inhibidores de la función de CCR6 pueden usarse en métodos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies. Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con inhibidores de la función de CCR6 incluyen: (1) enfermedades alérgicas, tales como respuestas de hipersensibilidad o anafilaxia sistémica, 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, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, Vitiligo (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma alérgico, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis (incluyendo la reumatoide y la psoriásica), así como, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Grave, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, glomerulonefritis y similares, (10) rechazo de injerto (incluido el rechazo de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra huésped), y (11) otras enfermedades en las que se deben inhibir las respuestas inflamatorias no deseadas, tales como aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota.

Preferentemente, los presentes compuestos se utilizan en métodos para el tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas de enfermedades alérgicas, psoriasis, afecciones de la piel tales como dermatitis atópica y asma y esclerodermia.

El tráfico de linfocitos T reguladores dependientes de CCR6 se puede modular para tratar enfermedades o afecciones, incluido el cáncer, enfermedades infecciosas (infecciones víricas, por ejemplo, infección por VIH e infecciones bacterianas) y enfermedades por inmunosupresión, tales como afecciones por trasplantes de órganos y afecciones por trasplantes de piel. La expresión "afecciones por trasplante de órgano" pretende incluir afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órgano sólido (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o vías de administración tópicas y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos adecuados para cada vía de administración. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en una formulación de depósito.

Los expertos en la materia comprenderán que los agentes que modulan la actividad de CCR6 pueden combinarse en pautas posológicas con otros agentes terapéuticos y/o con agentes quimioterapéuticos o con radiación. En algunos casos, la cantidad de agente quimioterapéutico o de radiación es una cantidad que podría ser subterapéutica en caso de proporcionarse sin combinarse con una composición de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones en tratamientos (es decir, dos o más fármacos pueden administrarse como una mezcla, o al menos simultáneamente o al menos introducirse en un sujeto en diferentes momentos pero de tal manera que ambos están en el torrente sanguíneo de un sujeto al mismo tiempo). Además, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes de o después de una segunda pauta posológica, por ejemplo, antes de o después de una dosis de quimioterapia o de radiación.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para prevenir y tratar una gran variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

En el tratamiento o prevención de afecciones que requieran modulación del receptor de quimiocinas, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por 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 intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del 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 dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal,

características hereditarias, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta para el sujeto que se somete a terapia.

- 5 Las enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios, infección y cáncer se pueden tratar o prevenir con los compuestos, composiciones y métodos descritos.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden combinarse con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir o tratar la afección o enfermedad de interés, tales como trastornos, 10 afecciones y enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma y aquellas patologías indicadas anteriormente.

Por ejemplo, pueden usarse los presentes compuestos y composiciones conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipooxigenasa, tal como un inhibidor de 5- 15 lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, 20 ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap y similares. De manera similar, los presentes compuestos y composiciones pueden administrarse con un analgésico enumerado anteriormente; un potenciador, tal como cafeína, un antagonista de H2 (por ejemplo, ranitidina), simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un 25 antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Análogamente, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con 30 otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y las composiciones de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando se usa un compuesto o una composición de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente invención. 35 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto o una composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o una composición de la presente invención, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como 40 beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®), Tofacitinib (Xeljanz®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506 y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, 45 clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) agentes anti-asmáticos no esteroideos (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, 50 pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106, 203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, niroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofenol, ácido tiaprofenico y tioprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclufenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclufenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, 55 sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, benzopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 60 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro, tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) etanorcept (Enbrel®), (k) terapias con anticuerpos, tales como ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®), rituximab (Rituxan®), tocilizumab (Actemra®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 y CXCR6; 65 (m) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (n) agentes keratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o)

derivados de la vitamina D₃, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, tales como interferón β-1β (Betaseron®), interferón (β-1α (Avonex®)), azatioprina (Imurek®), Imuran®, acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato y leflunomida (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxiclorocina; D-penicilamina; antimetabolitos, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxiaurea y alteradores de los microtúbulos, tales como colchicina e inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib (Velcade®). La relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

VI. Ejemplos

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

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. Se proporcionan máximos significativos relativos a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación de masa por carga, seguido de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En las tablas, se indica un solo valor de m/e para el ion M+H (o, según se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electronebulización (IEN) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD usando HP1100 HPLC equipado con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, columna de 5 μ para entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de entrega en el espectrómetro de masas, que exploró entre 100 y 1500 dalton. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo IEN positivo, usando acetonitrilo / agua con ácido fórmico al 1 % como disolvente de entrega. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron analizarse en el modo IEN negativo, usando NH₄OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

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

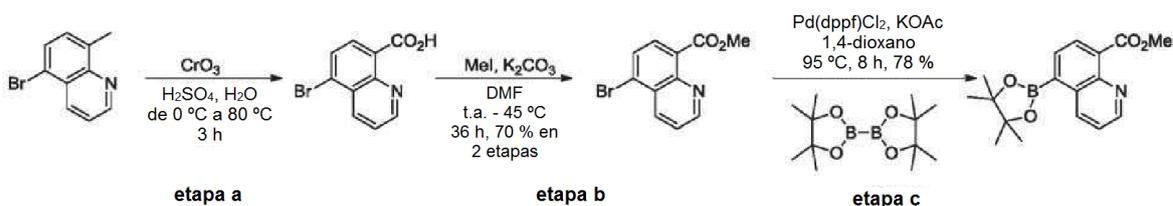
HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DMF, dimetil formamida; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; EtOAc, acetato de etilo; BOC₂O, dicarbonato de di-tercbutilo o BOC anhídrido; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; DIPEA, diisopropil etilamina; HBTU, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; dppf, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; Pd₂(dba)₃, Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); DIPEA, diisopropiletilamina; DMP, dimetilfталato; Me, metilo; Et, etilo; DCM, diclorometano.

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

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

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

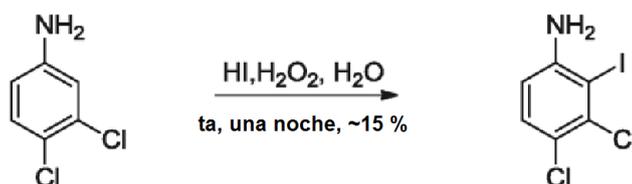
Los expertos en la técnica también reconocerán que durante los procedimientos de tratamiento convencionales de la química orgánica, se usan con frecuencia ácidos y bases. A veces se producen las sales de los compuestos originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos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

Ejemplo 1: Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-carboxilato de metilo

5 (a) A una solución agitada de H₂O (80 ml) y H₂SO₄ (120 ml) a 0 °C se añadió 5-bromo-8-metilquinolina (25 g, 112,6 mmol). Después de obtener una solución, se introdujo en porciones CrO₃ (16 g, 157,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna a 70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 70 °C. Se añadió en porciones más cantidad de CrO₃ (16 g, 157,6 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Después de que se completara la reacción, se enfrió a t.a, se vertió en hielo picado, se neutralizó con hidróxido de amonio acuoso para obtener los sólidos. Los sólidos se filtraron, se secaron a alto vacío durante 16 h para obtener el ácido 5-bromoquinolin-8-carboxílico en bruto (28,0 g) en forma de un sólido de color verde.

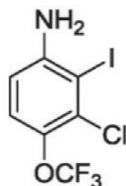
10 (b) Se añadieron K₂CO₃ (61,3 g, 444,0 mmol) y yoduro de metilo (63,1 g, 444,0 mmol) a una suspensión agitada de ácido 5-bromoquinolin-8-carboxílico (28,0 g, 111,0 mmol) en DMF (250 ml) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 36 h, se enfrió a t.a, se filtraron los sólidos, se lavaron con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-20 %) para proporcionar 5-bromoquinolin-8-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color crema (20,5 g, 70 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,60 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,88 (s, 2 H), 7,58 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H)

15 (c) Una solución de 5-bromoquinolin-8-carboxilato de metilo (20,5 g, 77,06 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (21,4 g, 84,7 mmol) y KOAc (18,8 g, 192,6 mmol) en 1,4-dioxano seco (200 ml) se purgó con gas de nitrógeno durante 10 min. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (3,14 g, 7,70 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 8 h, se enfrió a t.a. y el exceso de disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con éter, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con éter (200 ml); el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexanos para proporcionar un jarabe/sólido de color rojo, que se disolvió en éter y se enfrió a -20 °C y se almacenó durante 12 h, el sólido de color rosa claro separado se filtró y se secó para obtener 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) quinolin-8-carboxilato de metilo puro (17,5 g, 78 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1 H), 9,02-9,01 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 1,43 (s, 12 H).

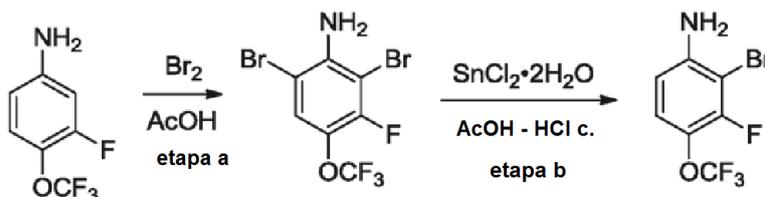
35 Ejemplo 2: Síntesis de 3,4-dicloro-2-yodoanilina

40 A una suspensión agitada de 3,4-dicloroanilina (20 g, 123 mmol), HI (48 %, 15,7 g, 123 mmol), H₂O₂ (30 %, 8,3 g, 246 mmol) en H₂O (62 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad a t.a. durante una noche. El sobrenadante se descartó, se diluyó con acetato de etilo:hexanos (1:10), se inactivó con NaHSO₃ saturado, se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron. El filtrado se lavó con éter, NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener una mezcla regioisomérica 1:4 de derivado de yodo (se requiere un isómero menor). Se recrystalizó en ciclohexano para proporcionar una mezcla de regioisómeros 1:1 enriquecida en el filtrado. Esta mezcla se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (0-2 %) para obtener el compuesto requerido en forma de un sólido de color crema (5,2 g, rendimiento de ~15 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,32 (a, 2 H).

50

Ejemplo 3: 3-cloro-2-yodo-4-(trifluorometoxi)anilina

- 5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 2** con un rendimiento del 18 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,30 (a, 2 H).

Ejemplo 4: Síntesis de 2-bromo-3-fluoro-4-trifluorometoxianilina

10

15

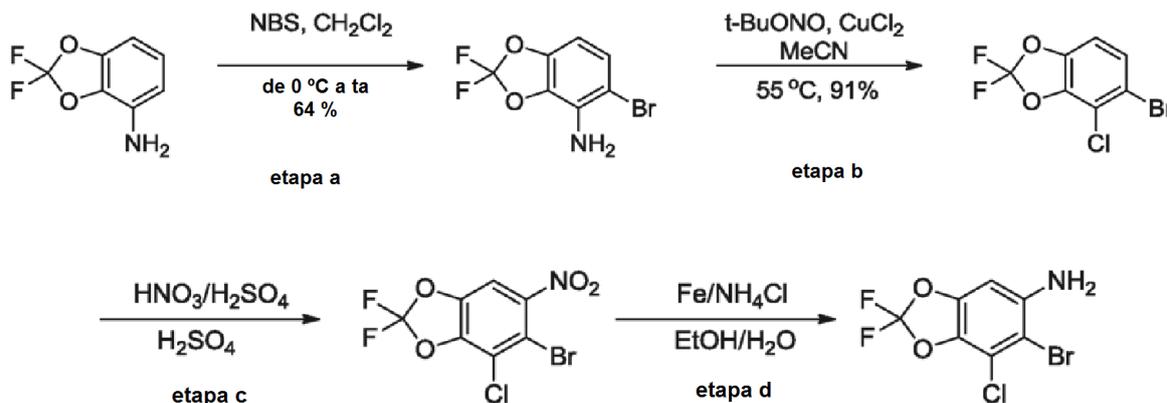
(a) En un vial de 20 ml se añadió 3-fluoro-4-trifluorometoxianilina (150 mg, 0,769 mmol) en ácido acético (0,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió bromo (118 μl , 2,30 mmol, 3 equiv.) y la reacción se agitó durante varias horas. Se añadió diclorometano (2 ml) para romper la mezcla de reacción solidificada, seguido de más adición de bromo (40 μl , 0,781 mmol, 1 equiv.). Después de agitar durante otra hora, el diclorometano se retiró soplando cuidadosamente una corriente de nitrógeno a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se lavó concienzudamente con agua y después se secó al vacío para dar 2, 6-dibromo-3-fluoro-4-trifluorometoxianilina en forma de un sólido de color blanco (172 mg, 0,489 mmol, rendimiento del 64 %).

20

25

(b) En un vial de 40 ml se añadió 2, 6-dibromo-3-fluoro-4-trifluorometoxianilina (172 mg, 0,489 mmol), seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (122 mg, 0,540 mmol, 1,1 equiv.). Se añadieron ácido acético (725 μl) y ácido clorhídrico concentrado (580 μl) para hacer una solución. La mezcla de reacción se calentó a 115 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mayoría del ácido acético se retiró al vacío. Se añadió agua y el producto se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice. La 2,6-dibromo-3-fluoro-4-trifluorometoxianilina recuperada se eluyó usando un gradiente de 5 ~ 10 % de acetato de etilo en hexanos, seguido del producto deseado, 2-bromo-3-fluoro-4-trifluorometoxianilina, que se eluyó con acetato de etilo al 15 % en hexanos (64,8 mg, 0,236 mmol, 48 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (dd, $J = 9,0, 9,0$ Hz, 1 H), 6,52 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 4,27 (a, 2 H).

30

Ejemplo 5: Síntesis de 4-cloro-5-bromo-6-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol

35

(a) A una solución agitada de 4-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (2,5 g, 14,4 mmol) en diclorometano a 0 $^{\circ}\text{C}$ se añadió en porciones N-bromosuccinimida (2,7 g, 15,2 mmol). La solución se agitó a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución 1 M de tiosulfato sódico y se

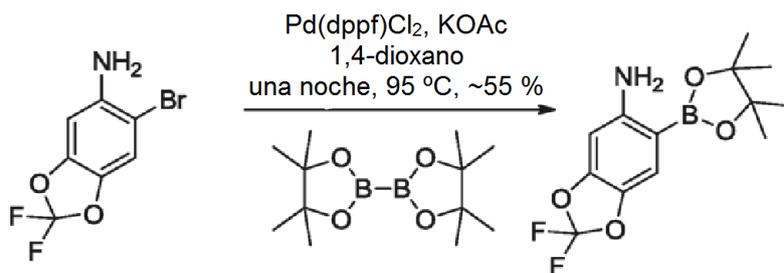
diluyó con agua desionizada, se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para recuperar 1 g de material de partida y proporcionar 5-bromo-4-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol en forma de un aceite incoloro (2,33 g, 9,25 mmol, 64 %). EM: (EN) m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrF}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 252,0, encontrado 252.

(b) A una solución agitada de cloruro de cobre (II) (2,49 g, 18,5 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (2,39 g, 23,13 mmol) en acetonitrilo a 55 °C se añadió una solución de 5-bromo-4-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (2,33 g, 9,25 mmol) en acetonitrilo. La solución se agitó a 55 °C durante 30 min, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 5 % de ácido clorhídrico y se diluyó con agua desionizada, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) para proporcionar 5-bromo-4-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol en forma de un aceite de color amarillento (1,5 g, 5,53 mmol, 60 %). EM: (EN) m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_2\text{BrClF}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 272,0, no se encontró EM.

(c) La solución de 5-bromo-4-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1,5 g, 5,53 mmol) en 10 ml ácido sulfúrico conc. se enfrió a -10 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de 1 ml de ácido nítrico fumante y 2 ml de ácido sulfúrico conc. La solución resultante se agitó a -10 °C durante ~2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y un sólido de color amarillo precipitó. El sólido se retiró por filtración, se enjuagó con agua y se recogió el sólido. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 0-5 % en hexanos) para proporcionar 6-nitro-5-bromo-4-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol puro (1,0 g, 3,16 mmol, 57 %). EM: (EN) m/z calculado para $\text{C}_7\text{HBrClF}_2\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 316,0, encontrado 316.

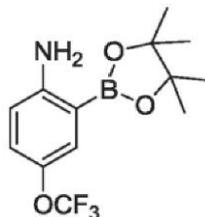
(d) A la suspensión de 6-nitro-5-bromo-4-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1,0 g, 3,16 mmol) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se añadió cloruro de amonio (3,38 g, 63,2 mmol) y polvo de hierro (1,06 g, 18,96 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 1 h y después se enfrió. Se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar 6-amino-5-bromo-4-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol en forma de un sólido de color blanco (0,90 g, 3,16 mmol, 100 %). EM: (EN) m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrClF}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 286,0, encontrado 286.

Ejemplo 6: Síntesis de 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo-[d][1,3]dioxol-5-amina



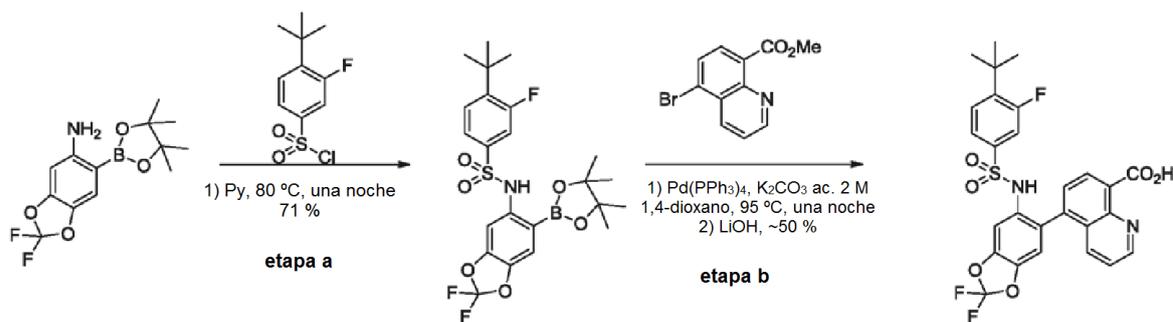
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 1** con un rendimiento del 55 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,80 (a, 2 H), 1,34 (s, 12 H).

Ejemplo 7: Síntesis de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometoxi)anilina



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 1**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (a, 1 H), 7,10 (dd, $J = 4,2, 1,8$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 1,34 (s, 12 H).

Ejemplo 8: Síntesis de ácido 5-[6-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il]quinolin-8-carboxílico

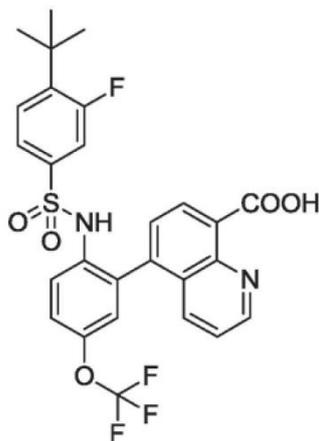


5 (a) A una solución de 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-amina (**Ejemplo 5**, 2,7 g, 9,03 mmol) en piridina seca (12 ml) se añadió el cloruro de 4-*tert*-butil-3-fluorofenilsulfonilo (2,82 g, 11,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Se enfrió a t.a., el exceso de disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con DCM, se purificó por columna ultrarrápida usando una mezcla de hexanos:acetato de etilo como eluyente en una columna de sílice para obtener el compuesto puro (3,28 g, 71 %)

10 (b) Una mezcla de la 4-*tert*-butil-*N*-[2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-il]-3-fluorobencenosulfonamida (3,2 g, 6,22 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (7,8 ml, 15,55 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (360 mg, 0,31 mmol, 5 mol%) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. Se añadió LiOH.H₂O (2,6 g, 62,2 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se enfrió a t.a., el pH del medio de reacción se ajustó a ~6 con HCl ac. 2 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con metanol para obtener el compuesto del título puro (> 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino (1,75 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96-8,94 (m, 1 H), 8,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,93-7,91 (m, 1 H), 7,57-7,54 (m, 2 H), 7,42 - (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,18-7,15 (m, 1 H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,56 (a, 1 H), 1,43 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₁F₃N₂O₆S

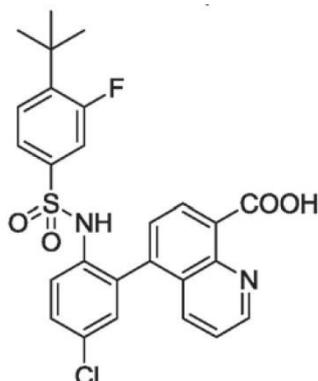
20

Ejemplo 9: Síntesis de ácido 5-[2-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-5-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-8-carboxílico



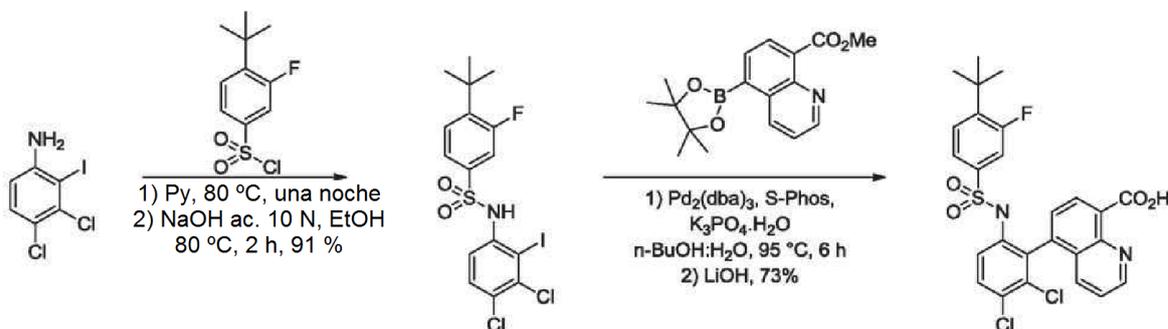
25 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 8**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,47 (ddt, *J* = 9,0, 1,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,39-7,24 (m, 3 H), 7,14 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz, 1 H), 1,39 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₂F₄N₂O₅S [M+H]⁺558,12, encontrado 558,1

30

Ejemplo 10: ácido 5-[2-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-5-clorofenil]quinolin-8-carboxílico

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 8**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,27 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,41-7,36 (m, 3 H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 11,1, 1,9 Hz, 1 H), 1,40 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₆H₂₂ClFN₂O₄S [M+H]⁺ 513,1, encontrado 513,1

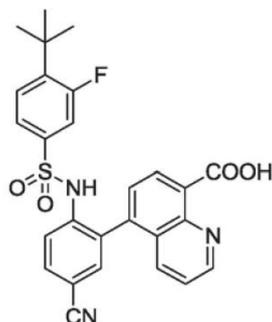
10 **Ejemplo 11: Síntesis de ácido 5-[6-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-2,3-diclorofenil]quinolin-8-carboxílico**



15 (a) A una solución de 3,4-dicloro-2-yodoanilina (**ejemplo 2**, 2,2 g, 7,67 mmol) en piridina seca (8 ml) se añadió cloruro de 4-*tert*-butil-3-fluorofenilsulfonilo (2,11 g, 8,43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La CLEM indicó la presencia de mono y bis-sulfonamidas. Se añadieron NaOH ac. 10 N (3 ml) y etanol (2 ml) para hidrolizar la bis-sulfonamida. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Se enfrió a t.a., el exceso de disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo oscuro, se diluyó con DCM, se lavó con HCl ac. 1 N y se purificó mediante una columna ultrarrápida usando una mezcla de hexanos:acetato de etilo como eluyente en una columna de sílice para obtener la 4-*tert*-butil-*N*-(3,4-dicloro-2-yodofenil)-3-fluorobenzosulfonamida pura en forma de un sólido de color blanquecino (3,5 g, 91 %)

25 (b) Una mezcla de 4-*tert*-butil-*N*-(3,4-dicloro-2-yodofenil)-3-fluorobenzosulfonamida (9 g, 17,9 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-carboxilato de metilo (7,8 g, 25,1 mmol), K₃PO₄·H₂O (10,3 g, 44,75 mmol) y SPhos (0,73 g, 1,79 mmol) en un sistema de disolventes de *n*-BuOH:H₂O (75: 25 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Después, se añadió Pd₂(dba)₃ (0,65 g, 0,72 mmol) y se calentó a 85 °C durante 6 h, se enfrió a t.a., se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se diluyó con THF/H₂O (60/10 ml) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,52 g, 179 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió a t.a., el pH se ajustó a ~ 6 con HCl ac. 2 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml), la capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna ultrarrápida usando acetato de etilo y hexanos como eluyentes para obtener el producto, que se trituró adicionalmente en metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7,2 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,77-7,69 (m, 2 H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J* = 11,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 1,48 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₆H₂₁FN₂O₄S [M+H]⁺ 547,06, encontrado 547,1

40

Ejemplo 12: sal bis sódica del ácido 5-[2-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-5-cianofenil]quinolin-8-carboxílico

5

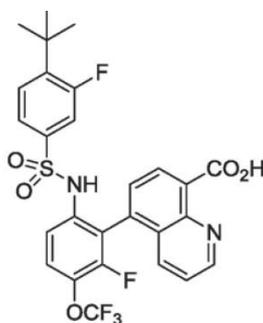
El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**.

Se añadió NaOH ac. 0,1 N (2 equiv.) al ácido libre suspendido en acetonitrilo y agua y se liofilizó para obtener la sal bis sódica. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,19 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 7,81 - 7,68 (m, 3 H), 7,51 - 7,38 (m, 2 H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₂FN₃O₄S [M+H]⁺ 504,13, encontrado 504

10

Ejemplo 13: Síntesis de ácido 5-[6-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-8-carboxílico

15

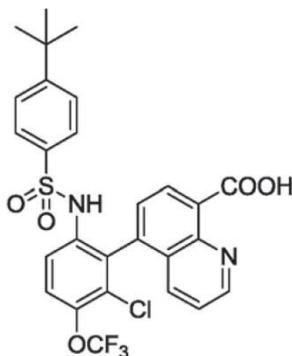


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1 H), 8,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,86 (dt, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2 H), 7,53 - 7,33 (m, 3 H), 7,30 - 7,18 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₁N₂O₅SF₅ [M - H]⁻ 579,1, encontrado 579,1.

20

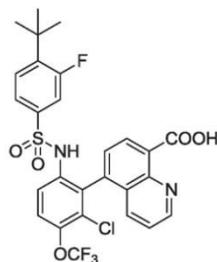
Ejemplo 14: Síntesis de sal bis sódica del ácido 5-[6-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonilamino]-2-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-8-carboxílico

25

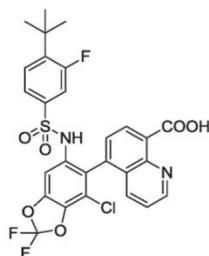


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79-8,77 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,57-7,54 (m, 1 H), 7,52 ((d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,35 (m, 2 H), 7,32 - 7,29 (m, 2 H), 7,23-7,18 (m, 2 H), 6,99 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 1,32 (s, 9 H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₂ClF₃N₂O₅S [M +H]⁺ 579,09, encontrado 579,1.

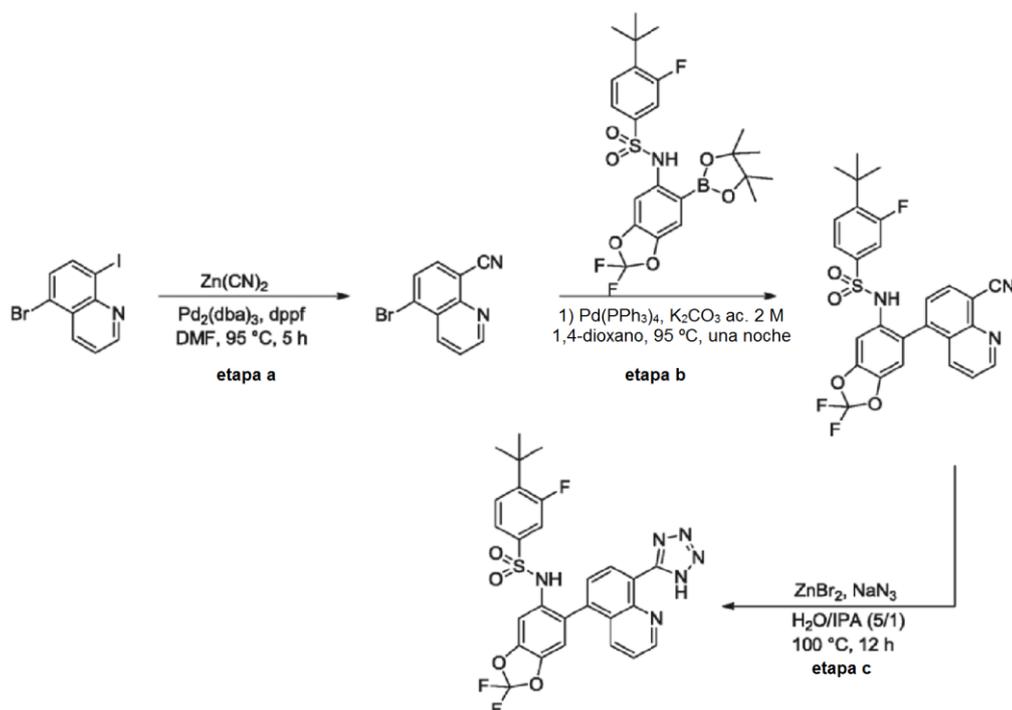
30

Ejemplo 15: Síntesis de ácido 5-[6-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonilamino]-2-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]quinolin-8-carboxílico

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₁ClF₃N₂O₅S [M+H]⁺ 597,08, encontrado 597,1

Ejemplo 16: Síntesis de ácido 5-[6-[(4-*tert*-butil-3-fluorofenil)sulfonilamino]-4-cloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il]quinolin-8-carboxílico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,08 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₀ClF₃N₂O₆S [M+H]⁺ 593,07, encontrado 593,1

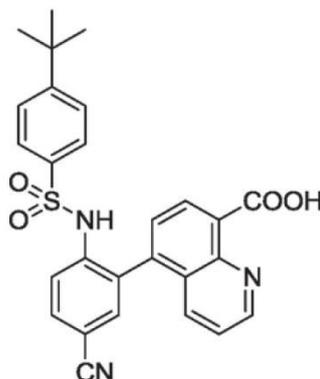
Ejemplo 17: Síntesis de 4-*tert*-butil-*N*-[2,2-difluoro-6-[8-(1H-tetrazol-5-il)-5-quinolil]-1,3-benzodioxol-5-il]-3-fluorobencenosulfonamida

(a) Una mezcla de 5-bromo-8-yodoquinolina (0,52 g, 1,55 mmol), $Zn(CN)_2$ (218 mg, 1,86 mmol) y dppf (103 mg, 0,186 mmol) en DMF (2,5 ml) se purgó con N_2 (gas) durante 5 minutos. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (85 mg, 0,093 mmol) y la mezcla resultante se calentó a $95\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h. Después de que se completara la reacción, se enfrió a t.a., se diluyó con agua, y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos (5-25 %) para obtener 5-bromoquinolin-8-carbonitrilo en forma de un sólido de color pardo (72 mg).

(b) La reacción de Suzuki se realizó de manera similar al **Ejemplo 8**. 72 mg del material de partida proporcionaron 70 mg del producto.

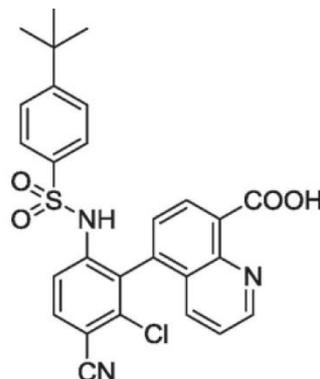
(c) A una solución agitada del nitrilo anterior (35 mg, 0,064 mmol) en H_2O/IPA (5:1, 2 ml) a t.a. se añadieron $ZnBr_2$ (43 mg, 0,324 mmol) y NaN_3 (21 mg, 0,324 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. Después de que se completara la reacción, se enfrió a t.a. y se neutralizó con HCl ac. 1 N. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco (8 mg). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 9,04 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 - 7,0 (m, 3H), 1,24 (s, 9H); EM: (EN) m/z calculado para $C_{28}H_{22}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 582,13, encontrado 582,1

Ejemplo 18: Síntesis de ácido 5-[2-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonilamino]-5-cianofenil]quinolin-8-carboxílico

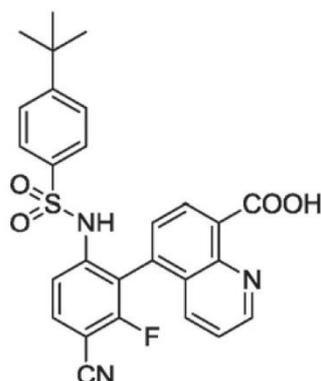


El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (dd, $J = 4,3, 1,6$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,50 (m, 5 H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 1,37 (s, 9 H); EM: (EN) m/z calculado para $C_{27}H_{23}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 486,14, encontrado 486,1.

Ejemplo 19: Síntesis de sal de ácido trifluoroacético del ácido 5-[6-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonilamino]-2-cloro-3-cianofenil]quinolin-8-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,85 (s a, 1 H), 9,12-9,13 (m, 1 H), 8,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), δ 8,06 (s a, 1 H), 7,89-7,87 (m, 1 H), 7,70 - 7,52 (m, 7 H), 7,16 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 1,30 (s, 9 H); EM: (EN) m/z calculado para $C_{27}H_{22}ClN_3O_4S$ $[M+H]^+$ 520,09, encontrado 520,1

Ejemplo 20: Síntesis de sal de ácido clorhídrico del ácido 5-[6-[(4-*tert*-butilfenil)sulfonilamino]-3-ciano-2-fluorofenil]quinolin-8-carboxílico

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar al **Ejemplo 11**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ 9,04 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1 H), 8,76 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 3 H), 7,64 - 7,53 (m, 5H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,59 (s a, 1 H), 1,37 (s, 9H); EM: (EN) *m/z* calculado para C₂₇H₂₂FN₃O₄S [M+H]⁺ 504,1, encontrado 504,4.

10 Ejemplo biológico 1: Ensayo de unión a ligandos

Se utilizó el ensayo de unión de ligandos para determinar la capacidad de los posibles antagonistas de CCR6 para bloquear la interacción entre CCR6 y su ligando CCL20 (MIP3alfa). Se centrifugaron células L1.2 que expresan de forma estable el receptor CCR6 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 seroalbúmina bovina al 0,1 %) a una concentración de 5 x 10⁵ células/ml. Los ensayos de unión se establecieron como sigue. En primer lugar, se añadieron 0,1 ml de células (5 x 10⁴ células/pocillo) a las placas de ensayo que contenían los compuestos, dando una concentración final de ~2-10 μM de cada compuesto para la selección (o parte de una respuesta de dosis para las determinaciones de CI₅₀ de compuesto). Entonces se añadieron 0,1 ml de CCL20 marcado con ¹²⁵I (obtenido de PerkinElmer; Waltham, MA) diluido en tampón de ensayo hasta una concentración final de ~ 50 pM, produciendo ~ 30.000 cpm por pocillo, las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 25 °C en una plataforma agitadora. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B previamente empapados en solución de polietilenimina (PEI) al 0,3 %, en un cosechador de células de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió fluido de centelleo (50 μL; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radioactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Los pocillos de control que contenían solo diluyente (para el recuento total) o compuesto 20 μM se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. El programa informático Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI₅₀. Los valores de CI₅₀ son aquellas concentraciones requeridas para reducir la unión de TARC marcada al receptor en un 50%. Los compuestos en la Figura 1 que tienen un valor de CI₅₀ en el ensayo de unión de menos de 100 nM están marcados (+++); de 100-500 nM están marcados (++) y menos de o igual a 20 μM pero por encima de 500 nM están marcados (+).

Ejemplo biológico 2: Migración/Ensayo de quimiotaxia

35 Se utilizó un ensayo de quimiotaxia sérica para determinar la eficacia de los posibles antagonistas de los receptores en el bloqueo de la migración mediada a través de receptores de quimiocinas, tales como CCR6. Este ensayo se realizó de forma rutinaria utilizando el sistema de microcámaras ChemoTX® con una membrana de policarbonato con tamaño de poro de 5 μm. Para comenzar dicho ensayo, las células que expresan el receptor de quimiocinas (como las células L1.2 que expresan CCR6 de manera estable) se recogieron mediante centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente, luego se suspendieron a 50 millones/ml en suero humano. El compuesto que se está probando o un volumen equivalente de su disolvente (DMSO) se agregó luego a la mezcla de células/suero a una concentración final de DMSO de 0,25 % (v/v). Por separado, el CCL20 humano recombinante se diluyó con un tampón de quimiotaxia (HBSS + BSA al 0,1 %), generalmente abarcando un intervalo de 0,01 nM a 500 nM, después de lo cual, se colocaron 29 μl de quimiocina diluida en los pocillos inferiores de la placa ChemoTX®. La membrana de policarbonato de 5 μm (tamaño de poro) se colocó sobre la placa y se transfirieron 20 μl de la mezcla de células/compuesto a cada pocillo de la membrana. Las placas se incubaron a 37 °C durante 90 minutos, después de lo cual se retiraron las membranas de policarbonato y 5 μl del agente de intercalación de ADN CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA) se añadió a los pocillos inferiores. La cantidad de fluorescencia, correspondiente al número de células migradas, se midió utilizando un lector de placas Spectrafluor Plus (TECAN, San Jose, CA).

(a) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de DTH inducido por oxazolona

Se evaluaron los compuestos de la invención en el modelo murino de hipersensibilidad dérmica retardada (DTH)

inducida por oxazolona. En resumen, se sensibilizaron ratones BALB/c de 8-10 semanas por vía tópica con una solución al 1 % de oxazolona disuelta en etanol sobre sus abdómenes rasurados en el día 0. En el día 6 después de la sensibilización, se dosificó a los ratones por vía oral vehículo o dosis crecientes de los compuestos **1.061** y **1.033** de la invención inmediatamente antes de o 4 horas después de la exposición tópica con una solución al 0,5 % de oxazolona en etanol en la oreja derecha. Al día siguiente (día 7) se midieron los espesores de las orejas usando medidas de calibrador. Los animales tratados con compuesto tuvieron una reducción significativa de la inflamación de la oreja en comparación con los controles tratados con vehículo, lo que indica una reducción mediada por el compuesto en la hipersensibilidad dérmica inducida por oxazolona.

10 **(b) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de psoriasis inducido por Imiquimod**

Se conocen múltiples modelos de psoriasis de ratón. Por ejemplo, en el modelo de psoriasis de ratón inducido por Imiquimod, se retiró el vello de la parte posterior de los ratones balb/c tres días antes de la aplicación de Imiquimod al 5 % una vez al día. Se administró vehículo (HPMC al 1 %) o compuesto CCR6, por ejemplo, por vía oral, entre 5 y 200 mg/kg una vez/dos veces al día al inicio de la aplicación de Imiquimod y continuó durante cinco a diez días. El valor terapéutico se evaluó utilizando las siguientes metodologías: mediciones diarias de calibre electrónico e inmunohistoquímica en el punto final para evaluar el engrosamiento de la piel, citometría de flujo e inmunofluorescencia en el punto final para medir la infiltración e inflamación de leucocitos, y la cuantificación de ARNm a través de Luminex en los días dos y cinco para evaluar los cambios moleculares. El tratamiento de animales con compuesto **1.033** o **1.061** de la invención dio como resultado una mejora significativa en la enfermedad.

20 **(c) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de psoriasis inducido por IL-23.**

Otro método para inducir cambios fenotípicos asociados con la psoriasis implicó inyecciones intradérmicas de IL-23. En resumen, se inyectaron por vía intradérmica 500 ng de IL-23 murina recombinante cada dos días en la oreja derecha de los ratones C57BL6/N durante un total de 5-6 administraciones durante un período de diez a doce días. De forma simultánea, se inyectó PBS por vía intradérmica cada dos días en la oreja izquierda de los mismos ratones. El compuesto CCR6 se dosificó profilácticamente, por ejemplo, entre 5-200 mg/kg una vez/dos veces al día por vía oral u otra vía. La dosificación terapéutica se realizó por vía oral proporcionando a los ratones expuestos a IL-23 con control del vehículo durante cuatro días. En el quinto día, a los animales se les administró un compuesto de la invención, por ejemplo, 5-200 mg/kg una vez/dos veces al día por vía oral u otra vía (en este punto, dos rondas de IL-23 se inyectaron por vía intradérmica en la oreja derecha). La eficacia se evaluó cuantitativamente mediante la medición manual del grosor de la oreja con un calibre diario. El tratamiento de animales con compuesto **1.033** o **1.061** de la invención dio como resultado una mejora significativa en la enfermedad.

35 **(d) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón con shock séptico.**

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR6 para el tratamiento del shock séptico. Se puede inducir un modelo animal de shock endotóxico mediante la inyección en roedores de lipopolisacárido (LPS). Tres series de grupos de ratones, que comprende 15 ratones por grupo, se tratan con una inyección intraperitoneal de una LD (dosis letal)-90 de LPS. Una serie de ratones recibe adicionalmente solución salina tamponada con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % por vía i.p. 30 minutos antes de la administración de LPS. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR6 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oralmente, o a través de cualquier otro modo de administración 30 minutos antes o simultáneamente con, la administración de LPS. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con IL-10 de ratón por vía i.p. o anticuerpos anti-TNF por vía i.p., 30 minutos antes de la administración de LPS. Los ratones se controlan para detectar la muerte durante 72 horas después de la inyección de LPS.

50 **(e) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de roedores con asma/inflamación pulmonar alérgica.**

Pueden evaluarse los compuestos CCR6 de la invención en el modelo murino de asma alérgica. El asma se induce en ratones BALB/c de 8 - 10 semanas de edad mediante la sensibilización de los ratones con OVA en adyuvante de alumbre en los días 0 y 10. En el día 20, se expone a los ratones a OVA en PBS por vía intranasal para desencadenar la inflamación de las vías respiratorias. Se trata a los grupos de ratones con vehículo o con dosis crecientes de un compuesto de la invención, comenzando en el día 20 y hasta el día 23. Posteriormente, se analizaron los animales en el día 23 después de la exposición a OVA por vía intranasal respecto de infiltrados celulares en el lavado broncoalveolar (BAL). Los ratones tratados con un compuesto de la invención mostrarán números de leucocitos BAL significativamente reducidos en relación con los ratones tratados con vehículo.

60 **(f) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón con artritis reumatoide.**

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR6 para el tratamiento de artritis reumatoide. Se indujo un modelo animal con artritis reumatoide en roedores mediante la inyección de colágeno de tipo II en adyuvantes seleccionados. Tres series de grupos de roedores consistentes en 15 ratones o ratas por grupo genéticamente susceptibles se inyectaron subcutáneamente o por vía dérmica con colágeno de tipo II

emulsionado en adyuvante completo de Freund en los días 0 y 21. Una serie de roedores recibió además PBS y Tween al 0,5 % por vía i.p. en la sensibilización inicial y en diferentes programas de dosificación a partir de entonces. Una segunda serie consiste en grupos de roedores que recibieron diferentes dosis de antagonista de CCR6 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración en la sensibilización inicial, y en diferentes programas de dosificación a partir de entonces. Una tercera serie de roedores, que sirvió como control positivo, puede consistir en grupos tratados con IL-10 de ratón por vía i.p., o anticuerpos anti-TNF por vía i.p. en la sensibilización inicial, y en diferentes programas de dosificación a partir de entonces. Los animales se monitorizaron desde la semana 3 hasta la 8 para el desarrollo de articulaciones o patas hinchadas, y se clasificaron en una escala estándar de gravedad de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad fue confirmada por el análisis histológico de las articulaciones. Los animales tratados con compuesto **1.061** de la invención mostraron puntuaciones significativamente mejoradas después del tratamiento.

(g) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón con LES.

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR6 para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Los ratones NZB/W FI hembra desarrollan de manera espontánea una patología similar al LES que comienza a los 6 meses de edad que se caracteriza por proteinuria, autoanticuerpos séricos, glomerulonefritis y en última instancia, la muerte. Se ensayó la eficacia de los antagonistas de CCR6 en tres series de ratones NZB/W FI que comprendían 20 ratones por grupo, del siguiente modo: Una serie de ratones recibe adicionalmente suero salino tamponado con fosfato (PBS) y Tween al 0,5 % por vía i.p. poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR6 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración, poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-IL10 administrados poco después del destete y posteriormente con diversas pautas posológicas. Se efectúa un seguimiento del desarrollo de la enfermedad en términos de mortalidad eventual, histología renal, niveles séricos de autoanticuerpos y proteinuria.

(h) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón con cáncer.

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR6 para el tratamiento de cáncer. Puede trasplantarse a cepas de ratones normales una serie de líneas tumorales de ratón bien caracterizadas, incluyendo EL4 de timoma de ratón, que se ha transfectado con OVA para permitir una fácil evaluación de respuestas contra antígenos específicos del tumor después de la vacunación con OVA. Se evalúa la eficacia del antagonista de CCR6 en tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos de tumor del modo siguiente: Una serie de ratones recibe adicionalmente PBS y Tween al 0,5 % por vía i.p. poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis de antagonista de CCR6 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o mediante cualquier otro modo de administración, poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos anti-I L17, anticuerpos anti-IFNg, administrados por vía i.p. poco después del trasplante del tumor y posteriormente con diversas pautas posológicas. La eficacia se controla mediante crecimiento tumoral frente a regresión. En el caso del modelo de timoma EL4 transfectado con OVA, pueden medirse respuestas citolíticas específicas de OVA mediante la estimulación de células drenadas del nódulo linfático con OVA *in vitro* y midiendo la citotoxicidad específica de antígeno a las 72 horas. El análisis se puede realizar en, por ejemplo, la masa tumoral, los niveles de IL-17 o la infiltración de linfocitos T reguladores y se espera que el tratamiento con un compuesto de la invención produzca un efecto beneficioso en este modelo.

(i) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de carcinoma de ratón.

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

(j) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón con EII.

Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR6 en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se han desarrollado varios modelos de ratón de EII (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa). Algunos de estos son modelos espontáneos que ocurren en ratones transgénicos modificados genéticamente que se han agotado de ciertos genes de citocinas (por ejemplo, IL-10, o IL-2). Otro modelo de ratón de EII se obtiene mediante la transferencia de poblaciones altamente purificadas de linfocitos T CD4+ que tienen un fenotipo marcador de superficie particular (a saber, CD45 RB hi) a ratones SCID. Se pueden usar tres series de grupos de ratones de cualquiera de estos modelos para evaluar la eficacia antagonista de CCR6 de la siguiente manera. Un grupo de ratones recibe además PBS y Tween al 0,5 % por vía i.p. poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células a ratones SCID y, posteriormente, varias dosis para el modelo de transferencia celular. Una segunda serie consiste en grupos de ratones que reciben diferentes dosis del antagonista de CCR6 administrado por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, por vía oral, o mediante cualquier otro modo de administración poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células a ratones SCID y, posteriormente, dosis variables para el modelo de transferencia de células. Una tercera serie de ratones, que sirvió como control positivo, consiste en grupos tratados con anticuerpos contra IFN γ , o TNF, o con citocinas IL-10 poco después del destete en el caso de los modelos espontáneos en ratones transgénicos, o en el momento de la transferencia de células a ratones SCID y, posteriormente, dosis variables para el modelo de transferencia de células. Los ratones se evalúan durante 6-8 semanas para determinar el desarrollo de la enfermedad, se controlan inicialmente a través de la pérdida de peso y/o el prolapso del recto y, finalmente, mediante la evaluación histológica del colon y tracto intestinal de los animales.

25 **SEQ ID > 1 Variante 1 de la transcripción de ARNm de CCR6 humana. ACCESIÓN NM_004367 VERSIÓN NM_004367.5 GI: 150417991**

1 agtgatggg tgaaggaggc agcagtgtgg ccggagagga gagctgggct gggagcacag

ES 2 735 360 T3

61 gaaggtcccc aggactctgt ggtcatcagt aagagagggc ccacgtgtat atgctgggtga
121 acagaaatgt caaccttttc aaagtctgac atttaagaga aaaaactgtg gctgttggft
181 tgtggaacag acagctcctt cttfattgag tcacctctac tttctgcta ccgctgcctg
241 tgagctgaag gggctgaacc atacactcct tttctacaa ccagcttgca tttttctgc
301 ccacaatgag cggggaatca atgaattca gcgatgtttf cgactccagt gaagattatt
361 ttgtgtcagt caatacttca tattactcag tfgattctga gatgttactg tgctccttgc
421 aggaggtcag gcagttctcc aggctatttg taccgattgc ctactccttg atctgtgtct
481 ttggcctcct ggggaatatt ctggtggtga tcacctttgc tttttataag aaggccaggt
541 ctatgacaga cgtctatctc tgaacatgg ccattgcaga catcctcttt gttcttactc
601 tcccattctg ggcagtgagt catgccaccg gtgcgtgggt tttcagcaat gccacgtgca
661 agttgctaaa aggcacttat gccatcaact ttaactgagg gatgctgctc ctgacttgca
721 ttagcatgga ccggtacatc gccattgtac aggcgactaa gtcattccgg ctccgatcca
781 gaacactacc gcgcagcaaa atcatctgcc ttgttgtgtg ggggctgtca gtcacatct
841 ccagetcaac tttgtcttc aacaaaaat acaacacca aggcagcagat gctgtggaac
901 ccaagtacca gactgtctcg gagccatca ggtggaagct gctgatgttg gggcttgagc
961 tactctttgg tttcttate cctttgatgt tcatgatatt ttgtacacg ttcattgca
1021 aaaccttggg gcaagctcag aattctaaaa ggcacaaagc catccgtgta atcatagctg
1081 tgggtcctgt gtttctggct tgcagattc ctataacat ggtcctgctt gtgacggctg
1141 caaatttggg taaaatgaac cgatcctgcc agagcgaaaa gctaattggc tatacgaaaa
1201 ctgtcacaga agtcttggct ttectgact gctgcctgaa ccctgtgctc tacgctttta
1261 ttgggcagaa gttcagaac tactttctga agatctttaa ggacctgtgg tgtgtgagaa
1321 ggaagtacaa gtctcaggc ttctcctgtg ccgggaggta ctcagaaaa atttctcggc
1381 agaccagtga gaccgagat aacgacaatg cgtcgtcctt cactatgtga tagaaagctg

ES 2 735 360 T3

1441 agtctcccta aggcattgtt gaaacatact catagatgtt atgcaaaaa aagtctatgg
1501 ccaggtatgc atggaaaatg tgggaattaa gcaaaaatcaa gcaagcctct ctctgcggg
1561 acttaacgtg ctcatgggct gtgtgatctc ttcaggggtgg ggtggtctct gataggtagc
1621 atttccagc actttgcaag gaatgtttg tagctctagg gtatatatcc gcctggcatt
1681 tcacaaaaca gcccttggga aatgctgaat taaagtgaat tgttgacaaa tgtaaacatt
1741 ttcagaaata tcatgaagc ggtcacagat cacagtgtct tttggttaca gcacaaaatg
1801 atggcagtgg ttgaaaaaac taaaacagaa aaaaaaatgg aagccaacac atcactcatt
1861 ttaggcaaat gtttaaacat tttatctat cagaatgttt atgttgctg gtataagca
1921 gcaggattgg ccggctagtg tttcctctca tttcccttg atacagtcaa caagcctgac
1981 cctgtaaaat ggaggtggaa agacaagctc aagtgttcac aacctggaag tgcttcggga
2041 agaaggggac aatggcagaa caggtgttgg tgacaattgt caccaattgg ataaagcagc
2101 tcaggttfta gtgggccatt aggaaactgt cggtttgcct tgatttccct gggagctgtt
2161 ctctgtctg agtgtctct gtctaaactc ccattaagct gagagtgcta tgaagacagg
2221 atctagaata atcttgctca cagctgtgct ctgagtgcct agcggagttc cagcaaaaa
2281 aatggactca agagagattt gattaatgaa tcgtaatgaa gttggggttt attgtacagt
2341 ttaaaatgtt agatgtttt aatttttaa ataaatggaa tactttttt ttttttaa
2401 agaaagcaac ttfactgaga caatgtagaa agaagtttg ttccgttct ttaatgtgtt
2461 tgaagagcaa tgtgtggctg aagactttg ttatgaggag ctgcagatta gctaggggac
2521 agctggaatt atgctggcct ctgataatta tttaaaggg gtctgaaatt tgtgatggaa
2581 tcagatttta acagctctct tcaatgacat agaaagtca tggaactcat gttttaaag
2641 ggctatgtaa atatatgaac attagaaaaa tagcaacttg tttacaaaa atacaacac
2701 atgttaggaa ggtactgtca tgggctaggg atggtggctc acacctgtaa tcccagcatt
2761 ttgggaagct aagatgggtg gatcacttga ggtcaggagt ttgagaccag cctggccaac

2821 atggcgaaac ccctcttac taaaataca aaaattgcc aggcgtggtg gcgggtgcct
2881 gtaatccag ctactggga ggctgaggca agagaatcg tgaaccag gaggcagagg
2941 ttgcagtgag ccgagatcgt gccattgcac tccagcctgg gtgacaaagc gagactccat
3001 ctcaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaggaaag aactgtcatg taaacatacc aacatgttta
3061 aacctgacaa tgggtttatt tgaacttta tattgttctt gtaagcttta actatatctc
3121 tctttaaata gcaaaaataat gtcttaagat tcaaagtctg tatttttaa gcatggcttt
3181 ggctttgcaa aataaaaaat gtgttttga catgaa

SEQ ID > 2 Variante 2 de la transcripción de ARNm de CCR6 humana. ACCESIÓN NM_031409 VERSIÓN NM_031409.3 GI: 150417990

5

1 aactcacag gcctcttga aacgttcca aatcttcca gtcggcttgc agagactcct
61 tgctcccagg agataaccag gtaaaggagt atgaaagttt ggttacaac tcattgctgc
121 aaattgaaa ccatgcaaag gctgtcttcc tctggggagt tcaatgcctc tcttttctt
181 atcactttac cattggttgg actttgattc cagggatcct acgattactc aataccctac
241 aggatataca tggtaacca tttgcatttg ggcaaatagg cgtfactttt caataggaag
301 tggcaatcca gaacttgctt ttgggcaatt ctagtagctc accgcttttt tcttaatgac
361 tgctagaagc tgcattttat tgacagatgg tcatcacatt ggtgagctgg agtcatcaga
421 ttgtggggcc cggagtgagg ctgaaggag tggatcagag cactgcctga gactcacctc
481 tactttctg ctaccgctgc ctgtgagctg aaggggctga accatacact ccttttcta
541 caaccagctt gcatttttc tgcccacaat gagcggggaa tcaatgaatt tcagcgatgt
601 tttcgactcc agtgaagatt atttgtgtc agtcaatact tcatattact cagttgattc
661 tgagatgta ctgtctcct tgcaggaggt caggcagttc tccaggctat ttgtaccgat
721 tgctactcc ttgatctgtg tctttggcct cctggggaat attctggtgg tgatcacctt

ES 2 735 360 T3

781 tgcttttat aagaaggcca ggtctatgac agacgtctat ctcttgaaca tggccattgc
841 agacatcctc tttgttctta ctctccatt ctgggcagtg agtcatgcca ccggtgcgtg
901 ggttttcagc aatgccacgt gcaagttgct aaaaggcatc tatgcatca actttaactg
961 cgggatgctg ctctgactt gcattagcat ggaccggtac atgccattg tacaggcgac
1021 taagtattc cggctccgat ccagaacct accgcgcagc aaaatcatct gccttgtgt
1081 gtgggggctg tcagtcatca tctccagctc aacttttgc ttaacccaaa aatacaaac
1141 ccaaggcagc gatgtctgtg aaccaagta ccagactgtc tcggagccca tcaggtggaa
1201 gctgctgatg ttggggcttg agctactctt tggttcttt atcccttga tgttcgat
1261 atttgttac acgttcattg taaaacctt ggtgcaagct cagaattcta aaaggcacia
1321 agccatccgt gtaatcatag ctgtggtgct tgtgttctg gcttgcaga ttctcataa
1381 catggtcctg cttgtgacgg ctgcaaattt gggtaaatg aaccgatcct gccagagcga
1441 aaagctaatt ggctatacga aaactgtcac agaagtctg gcttctctg actgctgcct
1501 gaacctgtg ctctacgctt ttattgggca gaagtcaga aactacttc tgaagatctt
1561 gaaggacctg tgggtgtgta gaaggaagta caagtcctca ggcttctct gtgccgggag
1621 gtactcagaa aacatttctc ggcagaccag tgagaccgca gataacgaca atgcgtcgtc
1681 cttcactatg tgatagaaag ctgagtctcc ctaaggcatg tgtgaaacat actcatagat
1741 gttatgcaaa aaaaagtcta tggccaggta tgcattggaaa atgtgggaat taagcaaaat
1801 caagcaagcc tctctctgc gggactaac gtgctcatgg gctgtgtgat ctcttcaggg
1861 tggggtggtc tctgataggt agcatttcc agcacttgc aaggaatgtt ttgatgctt
1921 agggatatata tccgctggc attcacaaa acagccttg ggaatgctg aattaaagt
1981 aattgtgac aatgtaaac atttcagaa atattcatga agcggtcaca gatcacagt
2041 tcttttggtt acagcaciaa atgatggcag tggttgaaa aactaaaaca gaaaaaaaaa
2101 tggaagccaa cacatcactc attttaggca aatgttfaa cattttatc tatcagaatg

ES 2 735 360 T3

2161 tttattgttg ctggtataa gcagcaggat tggccggcta gtgttctc tcattcct
2221 ttgatacagt caacaagcct gaccctgtaa aatggagtg gaaagacaag ctcaagtt
2281 cacaacctgg aagtgcttcg ggaagaagg gacaatggca gaacaggtgt tggtgacaat
2341 tgtaccaat tggataaagc agctcaggt gtagtggcc attaggaaac tgcggttg
2401 cttgattc cctgggagct gttctctgc gtgagtgtct cttgtctaaa cgtccattaa
2461 gctgagagt ctatgaagac aggatctaga ataacttgc tcacagctgt gctctgagt
2521 cctagcggag ttccagcaaa caaatggac tcaagagaga tttgattaat gaatcgaat
2581 gaagtgggg tttattgtac agttfaaat gttagatgt ttaatttt taaataaatg
2641 gaatacttt tttttttt taaagaaagc aacttactg agacaatga gaaagaagt
2701 ttgtccgtt tcttaatgt ggtgaagag caatgtgtgg ctgaagactt ttgtatgag
2761 gagctgcaga ttagctaggg gacagctgga attatgctgg ctctgataa ttatttaa
2821 ggggtctgaa atttgtgatg gaatcagatt ttaacagctc tctcaatga catagaaagt
2881 tcatggaact catgtttta aaggctatg taaatatatg aacattagaa aaatagcaac
2941 ttgtttaca aaaatacaaa cacatgttag gaaggactg tcatgggcta ggcattgtg
3001 ctcacactg taatcccagc atttgggaa gctaagatgg gtgatcact tgagtcagg
3061 agttgagac cagcctggcc aacatggcg aaccctctc tactaaaaat acaaaaattt
3121 gccaggcgtg gtggcgggtg cctgtaatcc cagctacttg ggaggctgag gcaagagaat
3181 cgettgaacc caggaggcag aggtgcagt gagccgagat cgtgccattg cactccagcc
3241 tgggtgaca agcgagactc catctcaaaa aaaaaaaaa aaaaaagga aagaactgc
3301 atgtaacat accaactgt taaacctga caatggtgtt attgaaact ttattgtt
3361 cttgtaagct ttaactatat ctctcttaa aatgcaaat aatgtctaa gattcaaagt
3421 ctgtatttt aaagcatggc ttggcttg caaataaaa aatgtttt gtacatgaa

MSGESMNFSDVFDSSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVQRFSRLFVPIAYSLICV
FGLLGNILVVITFAFYKKARSMTDVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFSN
ATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCISMDRYIAIVQATKSFRLRSRTLPRSKIICLVVWGL
SVISSSTFVFNQKYNTQGSDVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGFFIPLMFMIFC
YTFIVKTLVQAQNSKRHKAIRVIIAVVLVFLACQIPHNMVLLVTAANLGKMNRSCQS
EKLIGYTKTVTEVLAFLHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKILKDLWCVRRKYKSSGFSC
AGRYSENISRQTSETADNDNASSFTM

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> ChemoCentryx, Inc.
- <120> COMPUESTOS CCR6
- 10 <130> N408169EP
- <140> EP 14867718.0
- <141> 02/12/2014
- 15 <150> US 61/910.838
- <151> 02/12/2013
- <160> 3
- 20 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 3216
- <212> ADN
- 25 <213> Homo sapiens
- <400> 1

ES 2 735 360 T3

agtgtatggg tgaaggaggc agcagtgtgg ccggagagga gagctgggct gggagcacag	60
gaaggtcccc aggactctgt ggtcatcagt aagagagggc ccacgtgtat atgctggtga	120
acagaaatgt caaccttttc aaagtctgac atttaagaga aaaaactgtg gctgttggtt	180
tgtggaacag acagctcctt ctttattgag tcacctctac tttcctgcta ccgctgcctg	240
tgagctgaag gggctgaacc atacactcct ttttctacaa ccagcttgca ttttttctgc	300
ccacaatgag cggggaatca atgaatttca gcgatgtttt cgactccagt gaagattatt	360
ttgtgtcagt caatacttca tattactcag ttgattctga gatgttactg tgctccttgc	420
aggaggtcag gcagttctcc aggctatttg taccgattgc ctactccttg atctgtgtct	480
ttggcctcct ggggaatatt ctggtggtga tcacctttgc tttttataag aaggccaggt	540
ctatgacaga cgtctatctc ttgaacatgg ccattgcaga catcctcttt gttcttactc	600
tcccattctg ggcagtgagt catgccaccg gtgcgtgggt tttcagcaat gccacgtgca	660
agttgctaaa aggcatctat gccatcaact ttaactgcgg gatgctgctc ctgacttgca	720
ttagcatgga ccggtacatc gccattgtac aggcgactaa gtcattccgg ctccgatcca	780
gaacactacc gcgcagcaaa atcatctgcc ttgttgtgtg ggggctgtca gtcacatct	840
ccagctcaac ttttgtcttc aaccaaaaat acaacaccca aggcagcgat gtctgtgaac	900
ccaagtacca gactgtctcg gagcccatca ggtggaagct gctgatgttg gggcttgagc	960
tactctttgg tttctttatc cctttgatgt tcatgatatt ttgttacacg ttcattgtca	1020
aaaccttggg gcaagctcag aattctaaaa ggcacaaagc catccgtgta atcatagctg	1080
tggtgcttgt gtttctggct tgtcagattc ctcataacat ggtcctgctt gtgacggctg	1140
caaatttggg taaaatgaac cgatcctgcc agagcgaaaa gctaattggc tatacgaaaa	1200

ES 2 735 360 T3

ctgtcacaga	agtcctggct	ttcctgcact	gctgcctgaa	ccctgtgctc	tacgctttta	1260
ttgggcagaa	gttcagaaac	tactttctga	agatcttgaa	ggacctgtgg	tgtgtgagaa	1320
ggaagtacaa	gtcctcaggc	ttctcctgtg	ccgggaggta	ctcagaaaac	atctctcggc	1380
agaccagtga	gaccgcagat	aacgacaatg	cgtcgtcctt	cactatgtga	tagaaagctg	1440
agtctcccta	aggcatgtgt	gaaacatact	catagatggt	atgcaaaaaa	aagtctatgg	1500
ccaggatgac	atggaaaatg	tgggaattaa	gcaaaaatcaa	gcaagcctct	ctcctgcggg	1560
acttaacgtg	ctcatgggct	gtgtgatctc	ttcaggggtg	ggtggtctct	gataggtagc	1620
atcttccagc	actttgcaag	gaatgttttg	tagctctagg	gtatatatcc	gcctggcatt	1680
tcacaaaaca	gcctttggga	aatgctgaat	taaagtgaat	tgttgacaaa	tgtaaacatt	1740
ttcagaaata	ttcatgaagc	ggtcacagat	cacagtgtct	tttggttaca	gcacaaaatg	1800
atggcagtg	tttgaaaaac	taaaacagaa	aaaaaatgg	aagccaacac	atcactcatt	1860
ttaggcaaat	gtttaaacat	ttttatctat	cagaatgttt	attggtgctg	gttataagca	1920
gcaggattgg	ccggctagtg	tttctctca	tttcccttg	atacagtcaa	caagcctgac	1980
cctgtaaaat	ggaggtggaa	agacaagctc	aagtgttcac	aacctggaag	tgcttcggga	2040
agaaggggac	aatggcagaa	caggtggttg	tgacaattgt	caccaattgg	ataaagcagc	2100
tcaggttga	gtgggccatt	aggaaactgt	cggtttgctt	tgatttccct	gggagctggt	2160
ctctgtcgtg	agtgtctctt	gtctaaacgt	ccattaagct	gagagtgcta	tgaagacagg	2220
atctagaata	atcttgctca	cagctgtgct	ctgagtgcct	agcggagttc	cagcaaaaaa	2280
aatggactca	agagagattt	gattaatgaa	tcgtaatgaa	gttgggggtt	attgtacagt	2340
ttaaaatggt	agatgttttt	aattttttaa	ataaatggaa	tacttttttt	ttttttttaa	2400
agaaagcaac	tttactgaga	caatgtagaa	agaagttttg	ttccgtttct	ttaatgtggt	2460
tgaagagcaa	tgtgtggctg	aagacttttg	ttatgaggag	ctgcagatta	gctaggggac	2520
agctggaatt	atgctggctt	ctgataatta	ttttaaagg	gtctgaaatt	tgtgatggaa	2580
tcagatttta	acagctctct	tcaatgacat	agaaagttca	tggaaactcat	gtttttaaag	2640
ggctatgtaa	atatatgaac	attagaaaaa	tagcaacttg	tgttacaaaa	atacaaacac	2700
atgttaggaa	ggtactgtca	tgggctaggc	atggtggctc	acacctgtaa	tcccagcatt	2760
ttgggaagct	aagatgggtg	gatcacttga	ggtcaggagt	ttgagaccag	cctggccaac	2820
atggcgaaac	ccctctctac	taaaaataca	aaaatttgcc	aggcgtggtg	gcgggtgcct	2880
gtaatcccag	ctacttggga	ggctgaggca	agagaatcgc	ttgaaccag	gaggcagagg	2940
ttgcagtgag	ccgagatcgt	gccattgcac	tccagcctgg	gtgacaaagc	gagactccat	3000
ctcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaggaaag	aactgtcatg	taaacatacc	aacatgttta	3060

ES 2 735 360 T3

aacctgacaa tgggtgttatt tgaaaacttta tattgttctt gtaagcttta actatatctc 3120
 tcttttaaaat gcaaaaataat gtcttaagat tcaaagctctg tattttttaa gcatggcttt 3180
 ggctttgcaa aataaaaaat gtgttttgta catgaa 3216

5

<210> 2
 <211> 3479
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 2

aactcacacg gcctcttgca aacgttccca aatcttccca gtcggcttgc agagactcct 60
 tgctcccagg agataaccag gtaaaggagt atgaaagttt ggttacaac tcattgctgc 120
 aaattgaaaa ccatgcaaag gctgtcttcc tctggggagt tcaatgcctc tctttttctt 180
 atcactttac cattggttgg actttgattc cagggatcct acgattactc aataccctac 240
 aggatataca tggttaacca tttgcatttg ggcaaatagg cgttactttt caataggaag 300
 tggcaatcca gaacttgctt ttgggcaatt ctagtagctc accgcttttt tcttaatgac 360
 tgctagaagc tgcactttat tgacagatgg tcatcacatt ggtgagctgg agtcatcaga 420
 ttgtggggcc cggagtgagg ctgaagggag tggatcagag cactgcctga gagtcacctc 480
 tactttcctg ctaccgctgc ctgtgagctg aaggggctga accatacact cttttttcta 540
 caaccagctt gcattttttc tgcccacaat gagcggggaa tcaatgaatt tcagcgatgt 600
 tttcgactcc agtgaagatt attttgtgtc agtcaatact tcatattact cagttgattc 660
 tgagatgtta ctgtgctcct tgcaggaggt caggcagttc tccaggctat ttgtaccgat 720
 tgcctactcc ttgatctgtg tctttggcct cctggggaat attctggtgg tgatcacctt 780
 tgctttttat aagaaggcca ggtctatgac agacgtctat ctcttgaaca tggccattgc 840
 agacatcctc tttgttctta ctctcccatt ctgggcagtg agtcatgcca ccggtgcgtg 900
 ggttttcagc aatgccacgt gcaagttgct aaaaggcatc tatgccatca actttaactg 960
 cgggatgctg ctctgactt gcattagcat ggaccggtag atcgccattg tacaggcgac 1020
 taagtcatc cggctccgat ccagaacact accgcgcagc aaaatcatct gccttgttgt 1080
 gtgggggctg tcagtcacatca tctccagctc aacttttgtc ttcaaccaa aatacaaacac 1140
 ccaaggcagc gatgtctgtg aaccaagta ccagactgtc tcggagccca tcaggtggaa 1200
 gctgctgatg ttggggcttg agctactctt tggtttcttt atcccttga tgttcatgat 1260
 attttgttac acgttcattg tcaaaacctt ggtgcaagct cagaattcta aaaggcaciaa 1320
 agccatccgt gtaatcatag ctgtggtgct tgtgtttctg gcttgtcaga ttcctcataa 1380
 catggtcctg cttgtgacgg ctgcaaattt gggtaaatg aaccgatcct gccagagcga 1440
 aaagctaatt ggctatacga aaactgtcac agaagtcctg gctttcctgc actgctgcct 1500

10

ES 2 735 360 T3

gaaccctgtg ctctacgctt ttattgggca gaagttcaga aactactttc tgaagatcct 1560
 gaaggacctg tgggtgtgta gaaggaagta caagtcctca ggcttctcct gtgccgggag 1620
 gtactcagaa aacattttctc ggcagaccag tgagaccgca gataacgaca atgcgctcgtc 1680
 cttcactatg tgatagaaaag ctgagtctcc ctaaggcatg tgtgaaacat actcatagat 1740
 gttatgcaaa aaaaagtcta tggccaggta tgcattggaa atgtgggaat taagcaaaat 1800
 caagcaagcc tctctcctgc gggacttaac gtgctcatgg gctgtgtgat ctcttcaggg 1860
 tgggggtggtc tctgataggt agcattttcc agcactttgc aaggaatggt ttgtagctct 1920
 agggatatata tccgcctggc atttcacaaa acagcctttg ggaaatgctg aattaaagtg 1980
 aattgttgac aaatgtaaac attttcagaa atattcatga agcggtcaca gatcacagtg 2040
 tcttttggtt acagcacaaa atgatggcag tggtttgaaa aactaaaaca gaaaaaaaaa 2100
 tggaaagcaa cacatcactc attttaggca aatgtttaaa catttttatc tatcagaatg 2160
 tttattggtg ctggttataa gcagcaggat tggccggcta gtgtttcctc tcatttccct 2220
 ttgatacagt caacaagcct gaccctgtaa aatggagggtg gaaagacaag ctcaagtgtt 2280
 cacaacctgg aagtgcttcg ggaagaaggg gacaatggca gaacagggtg tggtgacaat 2340
 tgtcaccaat tggataaagc agctcagggt gtagtgggcc attaggaaac tgtcggtttg 2400
 ctttgatttc cctgggagct gttctctgtc gtgagtgtct cttgtctaaa cgtccattaa 2460
 gctgagagtg ctatgaagac aggatctaga ataatcttgc tcacagctgt gctctgagtg 2520
 cctagcggag ttccagcaaa caaaatggac tcaagagaga tttgattaat gaatcgtaat 2580
 gaagttgggg tttattgtac agtttaaaat gttagatggt ttttaattttt taaataaatg 2640
 gaatactttt tttttttttt taaagaaagc aactttactg agacaatgta gaaagaagtt 2700
 ttgttccggt tctttaatgt ggttgaagag caatgtgtgg ctgaagactt ttgttatgag 2760
 gagctgcaga ttagctaggg gacagctgga attatgctgg cttctgataa ttattttaaa 2820
 ggggtctgaa atttgtgatg gaatcagatt ttaacagctc tcttcaatga catagaaagt 2880
 tcatggaact catgttttta aagggctatg taaatatatg aacattagaa aaatagcaac 2940
 ttgtgttaca aaaatacaaa cacatgtag gaaggtactg tcatgggcta ggcatggtgg 3000
 ctcacacctg taatcccagc attttgggaa gctaagatgg gtggatcact tgaggtcagg 3060
 agtttgagac cagcctggcc aacatggcga aaccoctctc tactaaaaat acaaaaattt 3120
 gccaggcgtg gtggcgggtg cctgtaatcc cagctacttg ggaggctgag gcaagagaat 3180
 cgcttgaacc caggaggcag aggttgtagt gagccgagat cgtgccattg cactccagcc 3240
 tgggtgacaa agcgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagga aagaactgtc 3300
 atgtaaacat accaacatgt ttaaacctga caatggtggt atttgaaact ttatattggt 3360
 cttgtaagct ttaactatat ctctctttaa aatgcaaaat aatgtcttaa gattcaaaagt 3420

ES 2 735 360 T3

ctgtattttt aaagcatggc tttggctttg caaaataaaa aatgtgtttt gtacatgaa 3479

<210> 3
 <211> 374
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 3

Met Ser Gly Glu Ser Met Asn Phe Ser Asp Val Phe Asp Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Asp Tyr Phe Val Ser Val Asn Thr Ser Tyr Tyr Ser Val Asp Ser Glu
 20 25 30

Met Leu Leu Cys Ser Leu Gln Glu Val Arg Gln Phe Ser Arg Leu Phe
 35 40 45

Val Pro Ile Ala Tyr Ser Leu Ile Cys Val Phe Gly Leu Leu Gly Asn
 50 55 60

Ile Leu Val Val Ile Thr Phe Ala Phe Tyr Lys Lys Ala Arg Ser Met
 65 70 75 80

Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Met Ala Ile Ala Asp Ile Leu Phe Val
 85 90 95

Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Ser His Ala Thr Gly Ala Trp Val
 100 105 110

Phe Ser Asn Ala Thr Cys Lys Leu Leu Lys Gly Ile Tyr Ala Ile Asn
 115 120 125

Phe Asn Cys Gly Met Leu Leu Leu Thr Cys Ile Ser Met Asp Arg Tyr
 130 135 140

Ile Ala Ile Val Gln Ala Thr Lys Ser Phe Arg Leu Arg Ser Arg Thr
 145 150 155 160

Leu Pro Arg Ser Lys Ile Ile Cys Leu Val Val Trp Gly Leu Ser Val
 165 170 175

Ile Ile Ser Ser Ser Thr Phe Val Phe Asn Gln Lys Tyr Asn Thr Gln
 180 185 190

Gly Ser Asp Val Cys Glu Pro Lys Tyr Gln Thr Val Ser Glu Pro Ile
 195 200 205

10

ES 2 735 360 T3

Arg Trp Lys Leu Leu Met Leu Gly Leu Glu Leu Leu Phe Gly Phe Phe
 210 215 220

Ile Pro Leu Met Phe Met Ile Phe Cys Tyr Thr Phe Ile Val Lys Thr
 225 230 235 240

Leu Val Gln Ala Gln Asn Ser Lys Arg His Lys Ala Ile Arg Val Ile
 245 250 255

Ile Ala Val Val Leu Val Phe Leu Ala Cys Gln Ile Pro His Asn Met
 260 265 270

Val Leu Leu Val Thr Ala Ala Asn Leu Gly Lys Met Asn Arg Ser Cys
 275 280 285

Gln Ser Glu Lys Leu Ile Gly Tyr Thr Lys Thr Val Thr Glu Val Leu
 290 295 300

Ala Phe Leu His Cys Cys Leu Asn Pro Val Leu Tyr Ala Phe Ile Gly
 305 310 315 320

Gln Lys Phe Arg Asn Tyr Phe Leu Lys Ile Leu Lys Asp Leu Trp Cys
 325 330 335

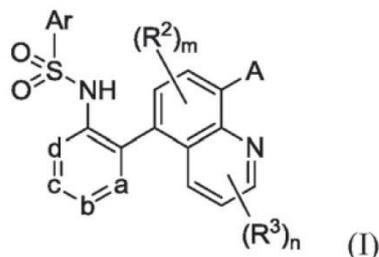
Val Arg Arg Lys Tyr Lys Ser Ser Gly Phe Ser Cys Ala Gly Arg Tyr
 340 345 350

Ser Glu Asn Ile Ser Arg Gln Thr Ser Glu Thr Ala Asp Asn Asp Asn
 355 360 365

Ala Ser Ser Phe Thr Met
 370

REIVINDICACIONES

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



5

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

- 10 A se selecciona entre el grupo que consiste en $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ y un tetrazol;
 Los vértices del anillo a, b, c y d se seleccionan independientemente entre CH y $C(R^1)$;
 cada R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, $-SF_5$, alquilo C_{1-8} ,
 cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , $-OR^a$, $-SR^a$, $-COR^a$, $-NR^aR^b$ y heteroarilo de 5 o 6
 15 miembros, en el que las porciones de alquilo de R^1 están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a ; y
 de manera opcional, los miembros de R^1 adyacentes están conectados para formar un anillo adicional de 5 o 6
 miembros que es saturado o insaturado y que tiene los vértices del anillo seleccionados entre C, O, S y N, en el
 que el anillo adicional de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros seleccionados
 entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;
 el subíndice m es un número entero de 0 a 2;
 el subíndice n es un número entero de 0 a 3;
 20 cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C_{1-8} ,
 cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , arilo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$ y $-N(R^a)$ -alqueno C_{1-4} - OR^b , y
 en el que las porciones alquilo o arilo de R^2 y R^3 están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a ;
 Ar es un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en benceno,
 25 piridina y pirimidina, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^4 seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, $-SF_5$, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-8} ,
 alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , hidroalquilo C_{1-8} , $-OR^a$, $-NR^aR^b$, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano
 de 3, 4, 5 o 6 miembros, en el que los heteroátomos presentes como vértices de anillo, de los anillos heteroarilo y
 heterocicloalcano se seleccionan entre N, O y S, y en los que las porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y
 30 heterocicloalcano de R^4 están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a ;
 cada R^a y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno,
 ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , amino, alquilamino C_{1-8} y dialquilamino C_{1-8} , o
 cuando se unen a un átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo saturado de 4 a 7
 miembros, que está opcionalmente sustituido con oxo;
 35 en el que cada cicloalquilo se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico que no tiene más
 de un doble enlace entre los vértices del anillo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el vértice d del anillo es CH.

40 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que los vértices c y d del anillo son cada uno CH.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que los vértices a, b y c del anillo son cada uno $C(R^1)$.

45 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que los vértices a y b del anillo son cada uno $C(R^1)$.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es $-CO_2H$.

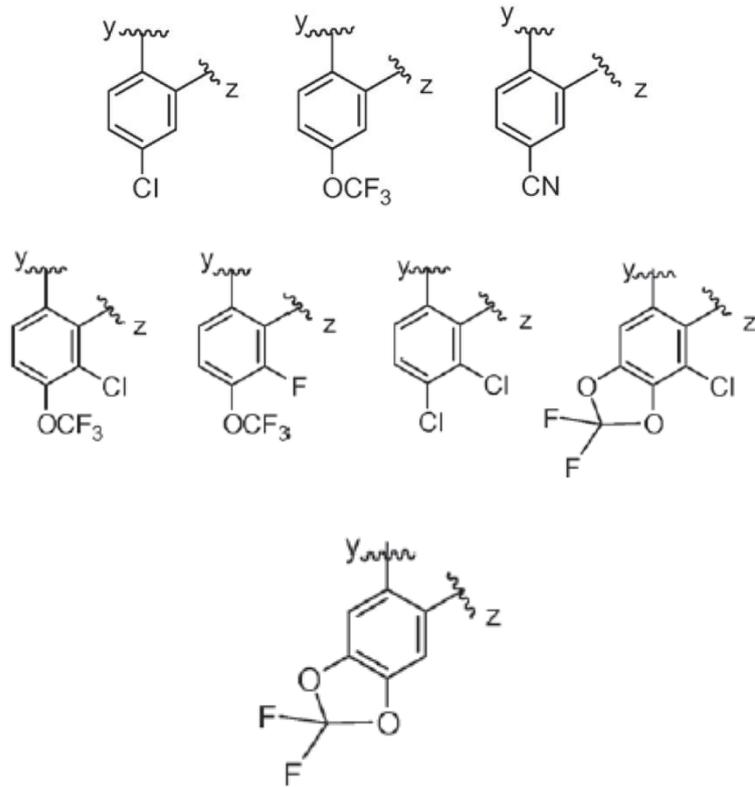
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar es benceno o piridina, cada uno de los
 50 cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R^4 .

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido con
 1-3 sustituyentes R^4 ; A es $-CO_2H$; y d es CH.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que los subíndices m y n son cada uno 0.

55

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo que tiene a, b, c y d como vértices del anillo es:

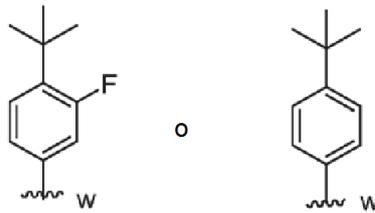


5 o

en donde la línea ondulada marcada como y indica el punto de unión a la porción de $\text{NHS}(\text{O})_2$ del compuesto y la línea ondulada marcada como z indica el punto de unión al anillo de quinolina.

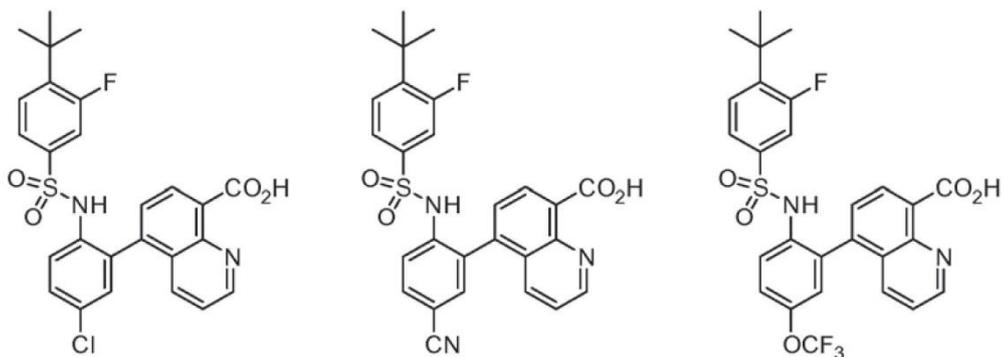
10

11. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es:

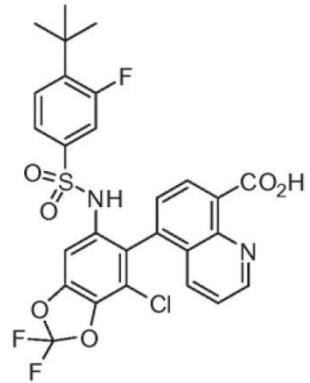
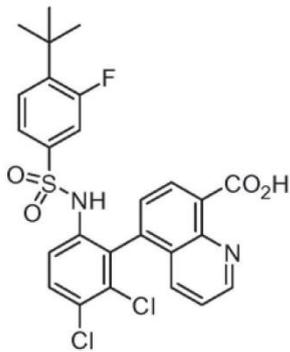
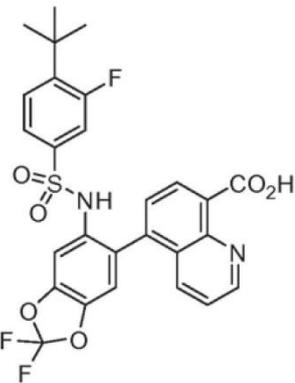
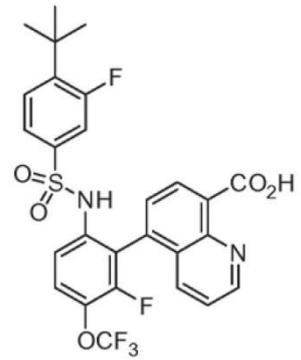
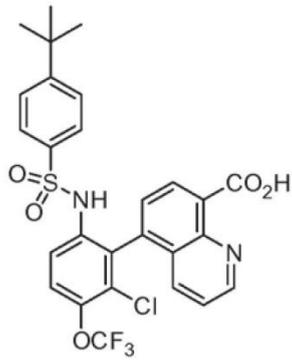
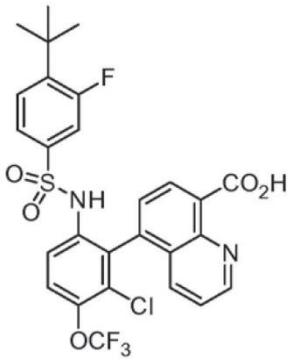


15 en donde la línea ondulada marcada con w indica el punto de unión al resto $\text{S}(\text{O})_2$.

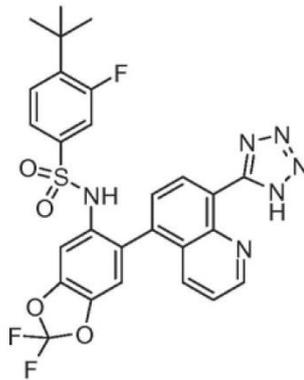
12. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:



20



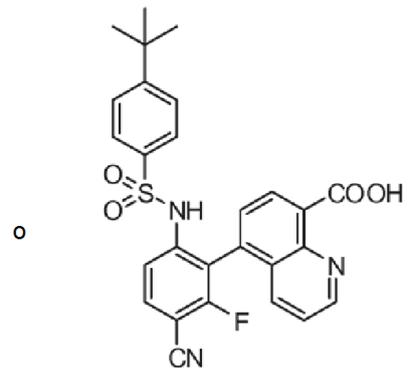
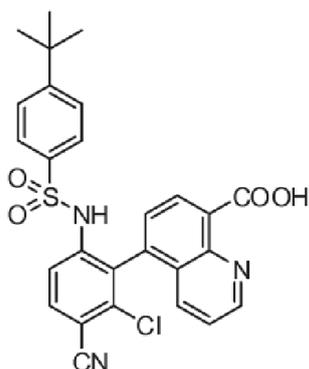
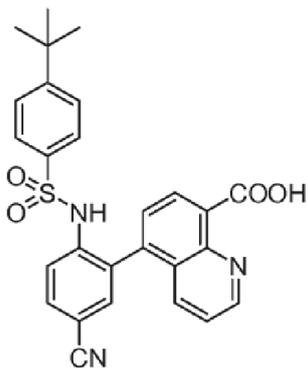
5 o



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

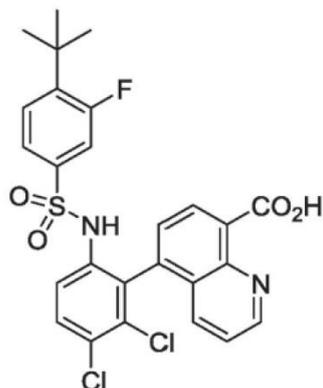
10

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



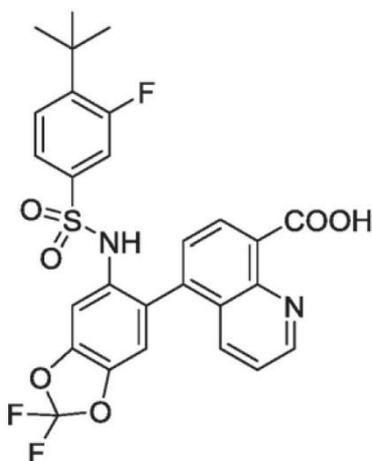
15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o N-óxido del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, que es



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

15. Un compuesto de la reivindicación 1, que es



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

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección modulada al menos en parte por CCR6, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, dicho compuesto, en donde dicha enfermedad o afección es una enfermedad o afección inflamatoria.

20 18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, prurito, asma alérgica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis, enteritis, picadura de insecto, esclerodermia, vaginitis, vasculitis, enfermedad de Grave, enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo I, rechazo de injertos, aterosclerosis, sepsis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sinusitis.

25 19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o afección es dermatitis atópica.

30 20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o afección es psoriasis.

35 21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 19 o 20.

FIG. 1A

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.001		++	1.010		++
1.002		+	1.011		+
1.003		++	1.012		+
1.004		+	1.013		++
1.005		+	1.014		+
1.006		+	1.015		+
1.007		+	1.016		+
1.008		+	1.017		+
1.009		+	1.018		+

FIG. 1B

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.019		+	1.026		+
1.020		+	1.027		+
1.021		+	1.028		+++
1.022		+	1.029		+
1.023		+	1.030		+
1.024		+	1.031		+
1.025		+	1.032		+

FIG. 1C

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.033		++	1.040		+
1.034		++	1.041		+
1.035		+	1.042		+
1.036		+	1.043		+
1.037		+	1.044		+
1.038		+	1.045		+
1.039		+	1.046		+

FIG. 1D

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.047		+	1.054		+
1.048		+	1.055		++
1.049		++	1.056		+
1.050		+	1.057		++
1.051		+	1.058		+
1.052		++	1.059		+
1.053		++	1.060		+

FIG. 1E

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.061		++	1.068		+
1.062		++	1.069		++
1.063		+	1.070		+
1.064		+	1.071		+
1.065		+	1.072		+++
1.066		+	1.073		+
1.067		+	1.074		++

FIG. 1F

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.075		+++	1.082		++
1.076		++	1.083		+++
1.077		+	1.084		++
1.078		+	1.085		++
1.079		+	1.086		++
1.080		+++	1.087		++
1.081		++	1.088		+

FIG. 1G

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.089		+	1.096		+
1.090		+	1.097		+
1.091		+++	1.098		++
1.092		+++	1.099		+++
1.093		++	1.100		+
1.094		+++	1.101		+
1.095		++	1.102		+

FIG. 1H

TABLA 1: Potencia de compuestos en el ensayo de unión de L1.2 de CCR6

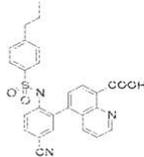
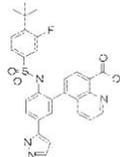
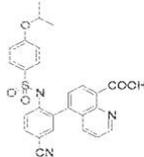
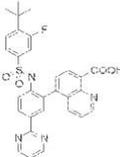
Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.103		+	1.105		+
1.104		+	1.106		+

FIG. 2A

TABLA 2: Potencia de compuestos en el ensayo de migración celular KHGY-1

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.107		+++	1.115		+
1.108		+	1.116		+++
1.109		+++	1.117		+++
1.110		+++	1.118		+++
1.111		+++	1.119		+++
1.112		+++	1.120		++
1.113		+	1.121		+
1.114		++	1.122		+++

FIG. 2B

TABLA 2: Potencia de compuestos en el ensayo de migración celular KHGY-1

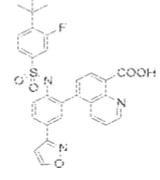
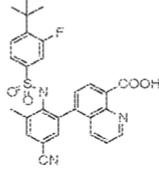
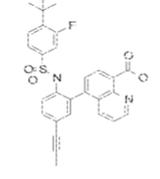
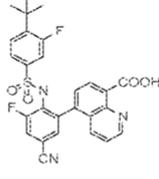
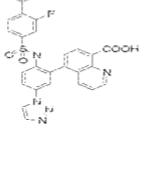
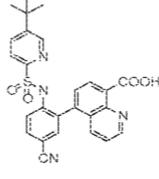
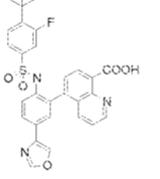
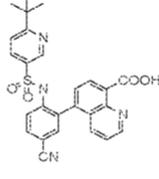
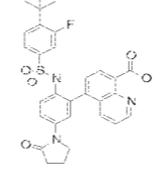
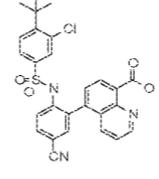
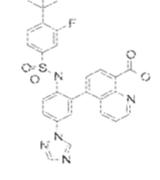
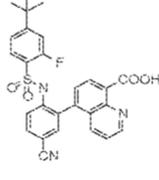
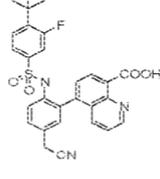
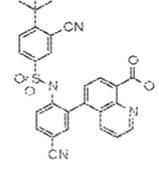
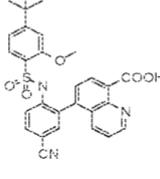
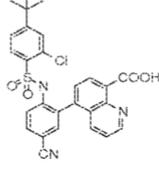
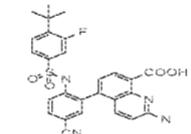
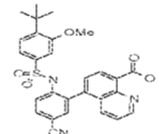
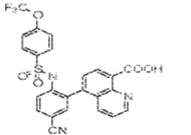
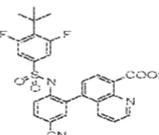
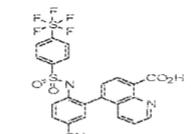
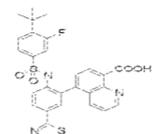
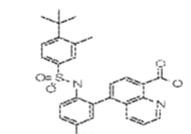
Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.123		+++	1.131		+
1.124		+++	1.132		+
1.125		+	1.133		+
1.126		++	1.134		+
1.127		+	1.135		+++
1.128		++	1.136		+++
1.129		+	1.137		+
1.130		+	1.138		+

FIG. 2C

TABLA 2: Potencia de compuestos en el ensayo de migración celular KHGY-1

Número	Estructura	Potencia	Número	Estructura	Potencia
1.139		+++	1.143		+
1.140		+	1.144		++
1.141		++	1.145		+
1.142		+++			