



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-7670

54. TÍTULO

DERIVADOS FUSIONADOS DE LAS PIRIMIDINAS Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS
COMO MODULADORES DEL RECEPTOR CXCR3, UTILES PARA LA PREVENCION Y EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y DE LA
INMUNOREGULACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 471/04

AGL 31/519
AGL P 24/00
AGL P 33/00

71. SOLICITANTE

AMGEN SF, LLC

DOMICILIO

SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, E.U.A.

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

PETITORIO



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

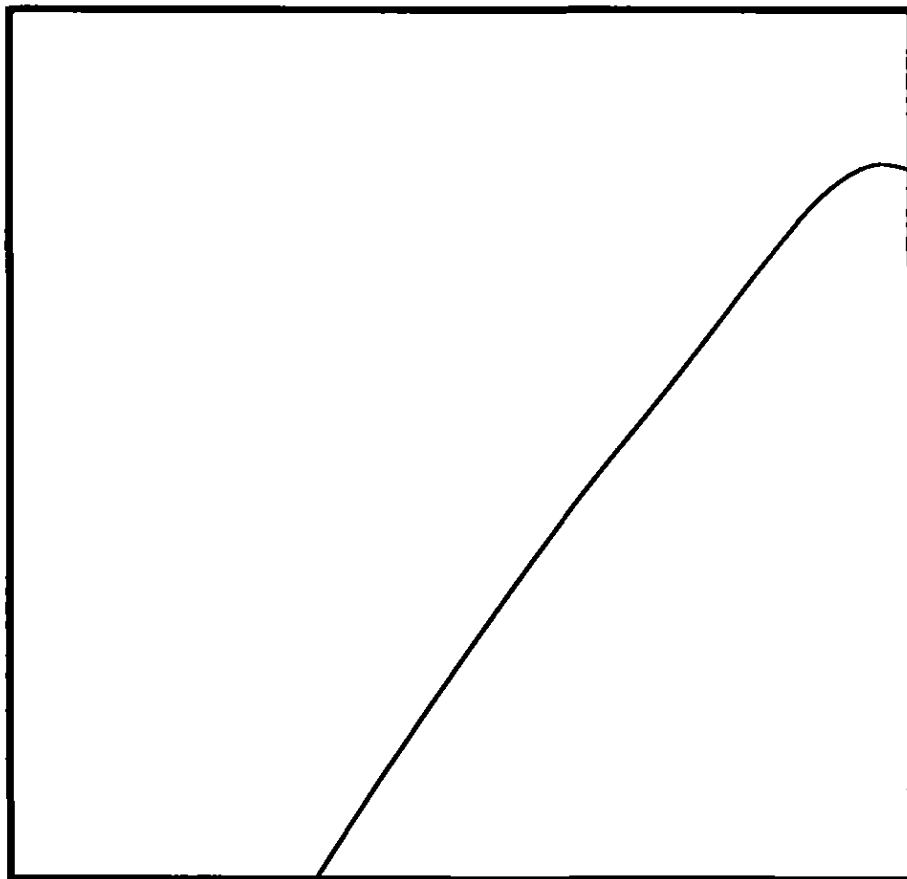
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ANGEN SF, LLC Dirección: 1120 Veterans Boulevard Nacionalidad o domicilio: South San Francisco, Estado de California, E.U.A. Lugar de Constitución: E.U.A. Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número Cui:	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 7480 Fax: 285 9287 E-mail: info@castillograu.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Número Cui:	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Zice Fu; Michael G. Johnson; An-Rong Li; Andrew P. Marcus; Julio C. Medina; Philippe Bergeron; Xiaod Chen; Jeffrey Deignan; Xiaohui Du; Jason A. Duquette; Darin Gustir; Jeffrey T. Mihalic Dirección: 788 Santa Maria Lane; 408 Clipper Street; 1239 Marcio Circle; 2500 Durant Avenue; #226; 1407 Cedar Street; 1508 South Claremont, Unit A; 640 Hobart Avenue; 500 29th Street; 987 Marquette Lane; 2759 S. Norfolk Street, #310; 439 Kahoe Avenue; 300 3rd Street; #529 Nacionalidad o Domicilio: Foster City; San Francisco; So., San Francisco; Berkeley; San Carlos; San Mateo; San Mateo; San Francisco; Foster City; San Mateo; Half Moon Bay; San Francisco - Estado de California, E.U.A.		
5 PCT (66) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/023251</u> Fecha: <u>Junio 28, 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/004916 A1</u> Fecha: <u>Enero 12, 2006</u>			
6 Título (64) <u>DERIVADOS FUSIONADOS DE LAS PRIMIDINAS Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR CXCR2, ÚTILES PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y DE LA INMUNOREGULACIÓN</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/04</u>			
8 Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de origen <u>E.U.A.</u>	(32) Fecha <u>Junio 28, 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/583,901</u>
9 Comprobante de pago N° <u>07.7.817</u> Fecha:			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, el fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del Inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671

de Bogotá

T.P. No. 2878

del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-007670- 00000-0000
FOLIO 21-22 DE 5406 DE 2007 MICROPAYMENTS
TIB 11 PATENTE 111
E 57A FASE NACIONAL
181411 PRESENTACION Folio 61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 7,871
FECHA : ENERO 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17246410	26/01/2007	482,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**DERIVADOS FUSIONADOS DE LAS PIRIMIDINAS Y COMPOSICIONES DE
LOS MISMOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR CXCR3, ÚTILES
PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS Y
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y DE LA INMUNOREGULACIÓN**

1. REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional estadounidense No. 60/583.901, presentada el 28 de junio de 2004, cuya revelación se incorpora a la presente mediante referencia en su integridad.

2. CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con novedosos moduladores del receptor CXCR3, composiciones que comprenden los compuestos novedosos y sus métodos de uso para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunorregulación, incluidos asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis y aterosclerosis.

3. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los lugares de la 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 quimiotaxis, las quimiocinas pueden inducir selectivamente otros cambios en las células que responden a ellas, incluidos cambios de forma, elevaciones transitorias de la concentración intracelular de iones libres de calcio ($[Ca^{2+}]$), exocitosis de gránulos, regulación ascendente de las integrinas, formación de lípidos bioactivos (p.ej., leucotrienos) y explosión respiratoria, asociada con la activación de los leucocitos. Así las cosas, las quimiocinas son desencadenantes precoces de la respuesta inflamatoria ya que causan la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a los lugares de infección o inflamación.

[0004] Existen cuatro clases de quimiocinas, CXC(α), CC(β), C(γ), y CX₃C(δ), dependiendo de si las primeras dos cisteínas están separadas por un único aminoácido

(C-X-C), se encuentran adyacentes (C-C), tienen un par de cisteínas faltantes (C), o están separadas por tres aminoácidos (CX₃C). Las quimiocinas α , como la interleucina-8 (IL-8), la proteína estimuladora de la actividad de crecimiento del melanoma (MGSA), y el factor 1 derivado de las células del estroma (SDF-1) son quimiotácticas en principio para los neutrófilos y los linfocitos, en tanto que las quimiocinas β , como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1), MCP-2, MCP-3 y eotaxina son quimiotácticas para los macrófagos, las células T, los eosinófilos y los basófilos (Deng, et al, *Nature*, 381:661-666 (1996)). La quimiocina C linfotactina muestra especificidad por los linfocitos (Kelner, et al., *Science*, 266:1395-1399 (1994)) mientras que la quimiocina CX₃C fractalquina muestra especificidad por los linfocitos y los monocitos (Bazan, et al., *Nature*, 385:640-644 (1997)).

[0005] Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie celular pertenecientes a la familia de las siete proteínas del dominio de transmembrana acopladas a la proteína G (reviesadas 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 heterotrimérica asociada, lo cual da lugar a un aumento rápido de la concentración intracelular de calcio. Hay cuando menos doce receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a las quimiocinas β con el siguiente patrón característico: CCR1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-3, RANTES (Ben-Barruch, et al., *J. Biol. Chem.*, 270: 22123-22128 (1995); Neote, et al, *Cell*, 72: 415-425 (1993)); CCR2A y CCR2B (o "CKR-2A"/"CKR-2A" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR2A") MCP-1, MCP-3, MCP-4; CCR3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") eotaxina, RANTES, MCP; (Ponath, et al., *J. Exp. Med.*, 183: 2437-2448 (1996)); CCR4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") TARC, MDC (Imai, et al, *J. Biol. Chem.*, 273: 1764-1768 (1998)); CCR5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β (Sanson, et al, *Biochemistry*, 35: 3362-3367 (1996)); CCR6 MIP-3 alpha (Greaves, et al, *J. Exp. Med.*, 186: 837-844 (1997)); CCR7 MIP-3 beta y 6Ckine (Campbell, et al, *J. Cell Biol*, 141: 1053-1059(1998)); CCR8 1-309, HHV8 γ MIP-I, HHV-8 γ MIP-II, MCV γ MCC-I (Dairaghi, et al, *J. Biol Chem.*, 274: 21569-21574 (1999)); CCR9 TECK (Zaballos, et al, *J. Immunol*, 162: 5671-5675 (1999)), D δ MIP-1 beta, RANTES, y MCP-3 (Nibbs, et al, *J. Biol Chem.*, 272: 32078-32083 (1997)), y el antígeno Duffy de grupo sanguíneo RANTES, MCP-1 (Chaudhun, et al., *J. Biol. Chem.*, 269:7835-7838 (1994)).

[0006] Los receptores de quimiocinas, como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B,

6

CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CX₃CR1, y XCR1 han sido implicados como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunorregulación, incluidos asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoidea y aterosclerosis.

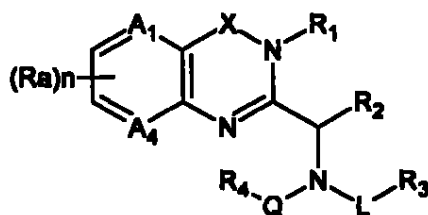
[0007] El receptor de quimiocinas CXCR3 se expresa principalmente en los linfocitos T, y su actividad funcional se puede medir por la elevación del calcio en el citosol o la quimiotaxis. El receptor recibía antes el nombre de GPR9 o CKR-L2. Su ubicación cromosómica es inusual entre los receptores de quimiocinas ya que se encuentra situado en Xq13. Los ligandos que se han identificado que son selectivos y de alta afinidad son las quimiocinas CXC, IP10, MIG e ITAC.

[0008] La altamente selectiva expresión de CXCR3 lo convierte en objetivo ideal para la intervención con miras a interrumpir el tráfico inadecuado de las células T. Las indicaciones clínicas de dicha intervención son las enfermedades autoinmunes mediadas por las células T como esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, y diabetes tipo 1, por ejemplo. La infiltración inadecuada de células T también tiene lugar en la psoriasis y en otras afecciones patogénicas con inflamación de la piel, si bien las enfermedades pueden no ser verdaderos trastornos autoinmunes. A este respecto, la regulación ascendente de la expresión de IP-10 en los queratinocitos es un rasgo común de las inmunopatologías cutáneas. La inhibición del CXCR3 puede ser provechosa porque reduce el rechazo del trasplante de órganos. La expresión ectópica de CXCR3 en ciertos tumores, en especial subconjuntos de enfermedades malignas de células B, indica que los inhibidores selectivos de CXCR3 tendrán valor en la inmunoterapia de los tumores, en especial en la atenuación de las metástasis.

[0009] En vista de la importancia clínica de CXCR3, los compuestos que modulan la función del CXCR3 se pueden usar par el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dichos compuestos se proporcionan en el presente documento.

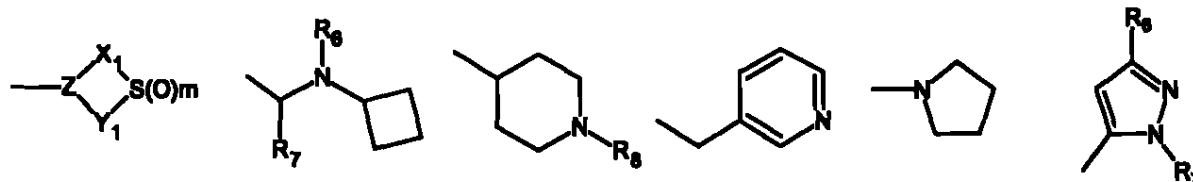
4. RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] La presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento o la prevención de ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunorregulación, incluidas asma, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoidea y esclerosis múltiple. En un aspecto, los compuestos que se proporcionan aquí tienen la fórmula general (I):



I

en donde A^1 y A^4 son independientemente $C(R^b)$ o N; Q es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C_1-C_6) alquileo, (C_2-C_6) heteroalquileo, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2SO-$ y $-CH_2SO_2-$; L es un enlace o (C_1-C_3) alquileo; X es $-CH_2-$, SO_2 ó $-C(O)-$; R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-CN$ y $-NO_2$; R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-R'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-CN$ y $-NO_2$; el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3; cada R' , R'' y R''' es independientemente H, (C_1-C_8) alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido; R^1 es heteroarilo o arilo; R^2 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, (C_1-C_{10}) alquilo, (C_2-C_{10}) heteroalquilo, hetero (C_1-C_{10}) cicloalquilo, (C_1-C_{10}) alquilarilo, y (C_2-C_{10}) heteroalquilarilo u opcionalmente R^2 se puede combinar con L para formar un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por N, O y S; R^3 se encuentra ausente o es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por $-H$, $-CHR^6R^7$, $-S(O)_mR^5$, $-S(O)_mN(R^8)R^9$, $-S(O)_mN(R^8)CH_2R^6$, $-N(R^8)SO_2R^5$, $-N(R^8)CH_2R^{10}$,

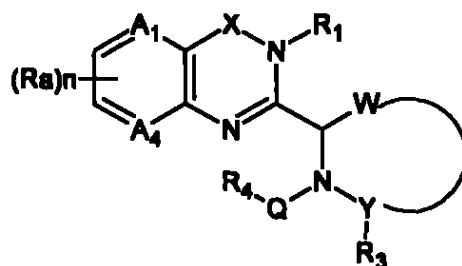


opcionalmente, R^3 se puede combinar con R^2 para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por N, O y S; R^4 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por (C_1-C_{20}) alquilo, (C_2-C_{20}) heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril (C_1-C_6) alquilo,

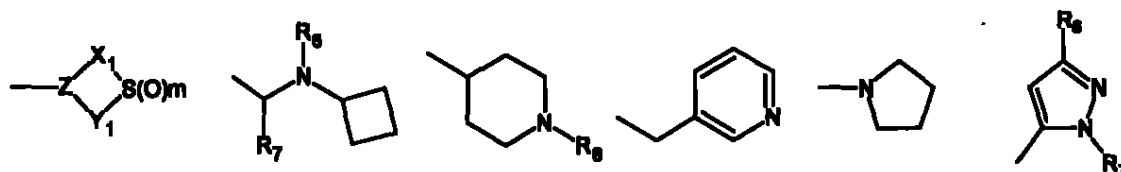
46

heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo; R⁵ se selecciona de entre el grupo compuesto por (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, arilo y heteroarilo; R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo o (C₂-C₈)heteroalquilo, R⁸ es hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, heteroarilo o arilo, R⁹ es (C₁-C₈)alquilo; R¹⁰ es arilo; Z es CH o N; X¹ es un enlace, (C₁-C₆)alquileno o (C₁-C₆)heteroalquileno; Y¹ es (C₁-C₆)alquileno; y el subíndice m es 0, 1 ó 2.

[0011] En otro aspecto, los compuestos proporcionados tienen la fórmula (III):



en donde A¹ y A⁴ son independientemente C(R^b) o N; Q es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C₁-C₈)alquileno, (C₂-C₈)heteroalquileno, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂CO-, -CH₂SO- y -CH₂SO₂-; cada uno de W y Y es independientemente un carbono o un heteroátomo y W y Y están ligados juntos para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros es no sustituido o sustituido con halógeno, NH₂, NO₂, (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo; X es -CH₂-, SO₂ o -C(O)-; R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂; R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂; el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3; cada uno de R', R'' y R''' es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido; R¹ es heteroarilo o arilo; R³ se encuentra ausente o es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por -H, -CHR⁶R⁷, -S(O)_mR⁵, -S(O)_mN(R⁸)R⁹, -S(O)_mN(R⁸)CH₂R⁶, -N(R⁸)SO₂R⁵,



R⁴ es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo; R⁵ se selecciona de entre el grupo compuesto por (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, arilo y heteroarilo; R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo o (C₂-C₈)heteroalquilo; R⁸ es hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, heteroarilo o arilo, R⁹ es (C₁-C₈)alquilo; y R¹⁰ es arilo.

[0012] Los compuestos de la invención incluyen sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos

[0013] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (III) y excipientes o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

[0014] En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de un padecimiento o trastorno inflamatorio o inmunológico, que comprende administrarle a un sujeto que necesita de dichos tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (III). Los sujetos preferidos para los métodos de la invención incluyen mamíferos como los seres humanos.

[0015] La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de un padecimiento o trastorno mediado por el receptor CXCR3 de quimiocinas, que comprende administrarle a un sujeto que necesita de dichos tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (III).

[0016] La presente invención también proporciona métodos para la modulación del CXCR3, que comprenden poner en contacto una célula con un compuesto de fórmula (I) o (III).

[0017] La presente invención además proporciona métodos para la modulación de CXCR3, que comprende poner en contacto una proteína CXCR3 con un compuesto de fórmula (I) o (III).

[0018] Además, la presente invención proporciona métodos para hacer compuestos de fórmula (I) o (III).

10

5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

[0019] La FIG. 1 ilustra un esquema sintético general para la preparación de los compuestos de la invención.

[0020] La FIG. 2 ilustra un esquema sintético general para la preparación de los compuestos de la invención.

[0021] La FIG. 3 ilustra un esquema sintético general para la preparación de los compuestos de la invención.

6. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

6.1 Definiciones

[0022] El término "alquilo", ya sea solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se especifique lo contrario, una cadena recta o ramificada, o un radical de hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos, que pueden ser completamente saturados, mono o poliinsaturados y pueden incluir radicales bi y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Algunos ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Algunos ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienil), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienil), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros más altos.

[0023] El término "alquilenos" ya sea solo o como parte de otro sustituyente significa un radical bivalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por -CH₂CH₂CH₂CH₂-, e incluye además aquellos grupos que se describen más adelante como "heteroalquilenos". Por lo general, un grupo alquilo (o alquilenos) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, y los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono se prefieren en la presente invención. Un "alquilo bajo" o "alquilenos bajo" es un grupo alquilo o alquilenos de cadena más corta, que generalmente tiene ocho átomos de carbono o menos.

[0024] Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalkoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo conectados al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. De manera parecida, el término dialquilamino se refiere a un grupo

amino que tiene dos grupos alquilo conectados que pueden ser iguales o distintos.

[0025] El término "heteroalquilo" ya sea solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se especifique lo contrario, una cadena recta o ramificada estable, o un radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, compuestos por el número declarado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S se pueden poner en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si se puede poner en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluida la posición en la cual el grupo alquilo está conectado al resto de la molécula. Algunos ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Cuando se usa un prefijo como (C_2-C_8) para referirse a un grupo heteroalquilo, se pretende que el número de carbonos (2-8, en este ejemplo) también incluya a los heteroátomos. Por ejemplo, grupo C_2 -heteroalquilo significa que incluye, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OH}$ (un átomo de carbono y un heteroátomo que reemplaza a un átomo de carbono) y $-\text{CH}_2\text{SH}$. El término "heteroalquilenos" ya sea solo o como parte de otro sustituyente significa un radical bivalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. En el caso de los grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar alguno o los dos eslabones finales de la cadena (p.ej., alquilenooxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilenodiamino, y similares). Además, en el caso de los grupos de enlace alquilenos y heteroalquilenos, no se implica orientación del grupo de enlace.

[0026] Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" ya sea solos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se especifique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, en el caso del heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo está conectado al resto de la molécula. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-

12

2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

[0027] Los términos “halo” o “halógeno”, ya sea solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se especifique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, términos como “haloalquilo” significan que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término “halo(C₁-C₄)alquilo” significa que incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

[0028] El término “arilo” significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo sustituyente poliinsaturados, típicamente aromático, que puede ser un único anillo o varios anillos (hasta tres anillos) fusionados entre sí o ligados mediante enlaces covalentes. El término “heteroarilo” se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de cero a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar enlazado al resto de la molécula por medio de un heteroátomo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo arriba anotado se seleccionan de entre el grupo de sustituyentes aceptables que se describe más adelante.

[0029] En aras de la brevedad, el término “arilo” cuando se usa en combinación con otros términos (p.ej., ariloxi, ariltioxi, arilalkilo) incluye tanto los anillos arilo como los heteroarilo que se definieron arriba. Así pues, el término “arilalquilo” significa que incluye aquellos radicales en los cuales un grupo arilo está enlazado a un grupo alquilo (p.ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluidos aquellos grupo alquilo en los cuales un átomo de carbono (p.ej., un grupo metileno) ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (p.ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

[0030] Cada uno de los términos anteriores (p.ej., “alquilo”, “heteroalquilo”,

3

"arilo" y "heteroarilo") significan que incluyen tanto formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se dan más adelante.

[0031] Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos aquellos grupos que con frecuencia se designan como alquilenos, alquenilos, heteroalquilenos, heteroalquenilos, alquínulos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo) pueden ser diversos grupos seleccionados de entre: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -halógeno, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que fluctúa de cero a $(2m+1)$, en donde m es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Cada uno de R' , R'' y R''' independientemente se refiere a H, (C_1-C_8) alquilo no sustituido y heteroalquilo, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alkoxi o tioalkoxi, o grupos aril- (C_1-C_4) alquilo. Cuando R' y R'' están enlazados al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ significa que incluye un 1-pirrolidinilo y un 4-morfolinilo. De la discusión anterior sobre los sustituyentes, la persona versada en el estado de la técnica entenderá que el término "alquilo" en su sentido más amplio incluye grupos como haloalquilo (p.ej., $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$) y acilo (p.ej., $-C(O)CH_3$), $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, y similares). De preferencia, los grupos alquilo tendrán de 0-3 sustituyentes, más de preferencia 0, 1, ó 2 sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario.

[0032] De manera parecida, los sustituyentes de los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de entre: -halógeno, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NRR''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONRH''$, $-C(O)R'$, $-OC^{\wedge}NRU''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-Na$, $-CH(Ph)_2$, perfluoro (C_1-C_4) alkoxi, y perfluoro (C_1-C_4) alquilo, en un número que fluctúa de cero al número total de valencias abiertas en el sistema del anillo aromático; y cuando R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente de H, (C_1-C_8) alquilo y heteroalquilo, arilo no sustituido y heteroarilo, (aril no sustituido)- (C_1-C_4) alquilo, y (aril no sustituido)oxi- (C_1-C_4) alquilo.

[0033] Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en donde T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace

simple, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo opcionalmente puede ser reemplazado por un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en donde A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado opcionalmente se puede reemplazar por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo opcionalmente pueden ser reemplazados por un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, en donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. El sustituyente R' en $-NR'-$ y $-S(O)_2NR'-$ se selecciona de entre hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo no sustituido.

[0034] Tal como se usa en este contexto, el término "heteroátomo" denota que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

[0035] Tal como se usa en este contexto, la abreviatura "Me" denota metilo (es decir, $-CH_3$), la abreviatura "Et" denota etilo, y la abreviatura "Ph" denota fenilo.

[0036] El término "sales farmacéuticamente aceptables" denota que incluye sales de los compuestos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos aquí descritos. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales básicas de adición se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de los ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o ácidos fosfóricos y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico,

p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, et al. (1977) *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto ácidas como básicas que permiten que los compuestos se conviertan en sales ya sea de adición de base o de adición de ácido.

[0037] Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto progenitor de la forma convencional. La forma primaria del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma primaria del compuesto para efectos de la presente invención.

[0038] Además de las formas de sales, la presente invención proporciona compuestos que se encuentran en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos activos aquí descritos son compuestos inactivos que fácilmente sufren cambios químicos en condiciones fisiológicas para dar los compuestos activos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos activos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos activos de la presente invención cuando se ponen en el reservorio de un parche transdérmico con un reactivo enzimático o químico adecuado. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el compuesto activo. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral en tanto que el compuesto activo no lo está. El profármaco también puede superar en su solubilidad en composiciones farmacológicas al compuesto activo. Una amplia gama de derivados de profármacos se conocen en el estado de la técnica, como aquellos que se basan en fragmentación hidrológica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco lo constituiría un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego es metabólicamente hidrolizado al ácido carboxílico, la entidad activa. Otros ejemplos incluyen derivados peptídico de un compuesto activo de la invención.

[0039] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas, en general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén

contempladas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que caigan dentro del alcance de la presente invención.

[0040] Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos asimétricos de carbono (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y isómeros individuales estén contemplados dentro del alcance de la presente invención.

[0041] Tal como se usa en este contexto, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "esteroméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que es sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, un compuesto esteroméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto esteroméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto esteroméricamente puro típico comprende más de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de preferencia más de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aun más de preferencia más de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferible de todo más de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Es de anotar que si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o punteadas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura abarca todos sus estereoisómeros.

[0042] Varios compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantioméricamente u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de formas esteroméricamente puras de dichos compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, se pueden usar mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de la invención en particular en métodos y composiciones de la invención. Estos isómeros se pueden sintetizar o resolver asimétricamente usando técnicas estándar como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, p.ej., Jacques, J., et al, *Enantiomers, Racemates and*

Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1951); Wilen, S. H., et al, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[0043] 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. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con isótopos radioactivos, como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, p.ej., agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, p.ej., reactivos de pruebas de enlace, y agentes diagnósticos, p.ej., agentes para imágenes diagnósticas *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, estén contempladas dentro del alcance de la presente invención.

[0044] Tal como se usa en este contexto, el término "activo" significa efectivo para modular, p.ej., inhibir, la función CXCR3.

[0045] Los términos "tratar", o "tratamiento", tal como se usan en este contexto, se refieren a un método de aliviar o anular una enfermedad o sus síntomas acompañantes. Los términos "prevenir", o "prevención", tal como se usan en este contexto, se refieren a un método para impedir que un sujeto adquiera una enfermedad.

6.2 Versiones de la invención

[0046] La presente invención está dirigida a compuestos, composiciones y métodos útiles para la modulación de la actividad del receptor de quimiocinas, en especial CXCR3. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos inflamatorios y de la inmunorregulación, y se pueden administrar directamente a los sujetos, por ejemplo, seres humanos, como compuestos farmacéuticos formulados. Los compuestos de la invención también son útiles para identificar o designar compuestos que modulan la función del CXCR3, p.ej., antagonistas del CXCR3, y compuestos que se convierten en uno o más compuestos que modulan la función del CXCR3 en condiciones fisiológicas.

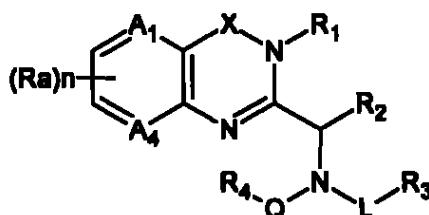
[0047] Los compuestos de la presente invención son aquellos que inhiben por lo menos una función o característica de una proteína CXCR3 de los mamíferos como, por ejemplo, una proteína CXCR3 humana. La capacidad que tiene un compuesto para inhibir dicha función se puede demostrar en una prueba de unión (p.ej., unión de

ligandos o unión de agonista), una prueba de transmisión de señales (p.ej., activación de una proteína G de los mamíferos, inducción de un incremento rápido y transitorio de la concentración de calcio citosólico libre), o una función de respuesta celular (p.ej., estimulación de quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos). Las pruebas ejemplares se describen en las publicaciones de las solicitudes de patente estadounidense Nos. 2002/0169159 A1, y 2003/0055054 A1, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante referencia en su integridad.

6.3 Compuestos

[0048] La presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas de CXCR3, y que revisten especial utilidad para el tratamiento o la prevención de padecimientos o trastornos inflamatorios o inmunitarios.

[0049] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



I

en donde R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 , A^4 , L, Q, X y el subíndice n son como se define más adelante. Los compuestos proporcionados en la anterior fórmula incluyen sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a menos que se indique lo contrario.

[00501] A^1 y A^4 son independientemente C(R^b) o N.

[0051] En algunas versiones, A^4 es N.

[0052] En algunas versiones, A^4 es C(R^b).

[0053] En algunas versiones, A^1 es CH.

[0054] En algunas versiones, A^4 es CH.

[0055] Q es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C₁-C₃)alquileo, (C₂-C₃)heteroalquileo, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂CO-, -CH₂SO- y -CH₂SO₂-.

[0056] En algunas versiones, Q es -C(O)-.

[0057] L es un enlace o (C₁-C₃)alquileo.

[0058] En algunas versiones, L es un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-.

[0059] X es $-\text{CH}_2-$, SO_2 o $-\text{C}(\text{O})-$.

[0060] En ciertas versiones, X es $-\text{C}(\text{O})-$.

[0061] R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$.

[0062] R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$.

[0063] El subíndice n es 0, 1, 2 ó 3.

[0064] Cada uno de R' , R'' y R''' es independientemente H, (C_1-C_8) alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido.

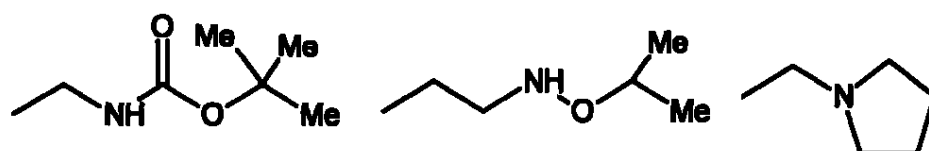
[0065] R^1 es heteroarilo o arilo.

[0066] En ciertas versiones, R^1 es un fenilo no sustituido o meta- o para-sustituido, en donde el sustituyente es un halógeno, ciano, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) heteroalquilo, (C_1-C_8) alkoxi, o (C_1-C_8) heteroalkoxi.

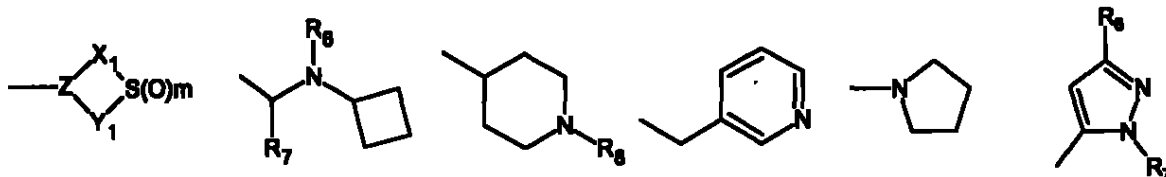
[0067] En algunas versiones, R^1 es para-cianofenil.

[0068] R^2 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ heteroalquilo, hetero $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ cicloalquilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilarilo, y $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ heteroalquilarilo u opcionalmente R^2 se puede combinar con L para formar un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por N, O y S.

[0069] En algunas versiones, R^2 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,

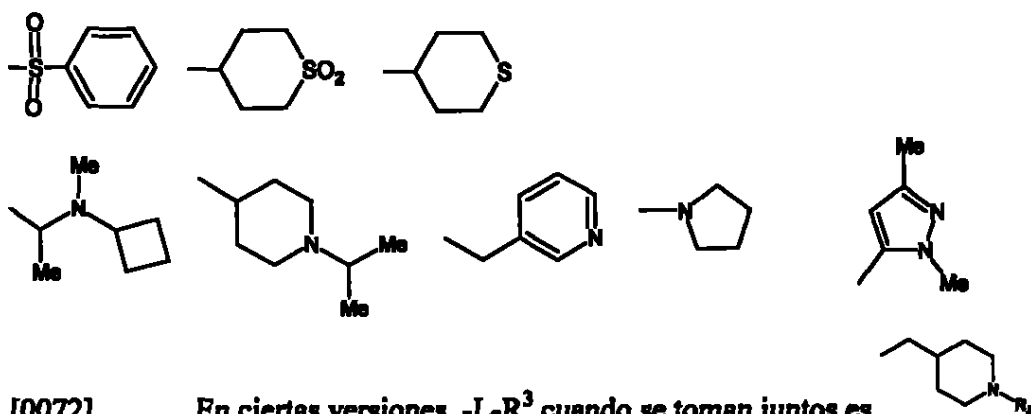


[0070] R^3 se encuentra ausente o es un miembro seleccionado de entre el grupo compuesto por $-\text{H}$, CHR^6R^7 , $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R}^5)\text{CH}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CH}_2\text{R}^{10}$,



u, opcionalmente, R^3 se puede combinar con R^2 para formar un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por N, O y S.

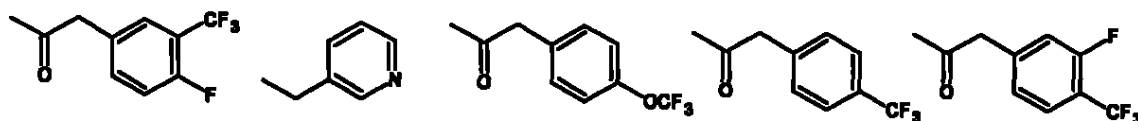
[0071] En ciertas versiones, R^3 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por $-H$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$,



[0072] En ciertas versiones, $-L-R^3$ cuando se toman juntos es

[0073] R^4 es un miembro seleccionado de entre el grupo compuesto por (C_1-C_{20}) alquilo, (C_2-C_{20}) heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo (C_1-C_6) alquilo, heteroarilo (C_2-C_6) heteroalquilo, aril (C_1-C_6) alquilo y aril (C_2-C_6) heteroalquilo.

[0074] En ciertas versiones, $-Q-R^4$ es



[0075] R se selecciona de entre el grupo compuesto por (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) heteroalquilo, arilo y heteroarilo.

[0076] R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo o (C_2-C_8) heteroalquilo.

[0077] R^8 es hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) heteroalquilo, heteroarilo o arilo.

[0078] R^9 es (C_1-C_8) alquilo.

[0079] R^{10} es arilo.

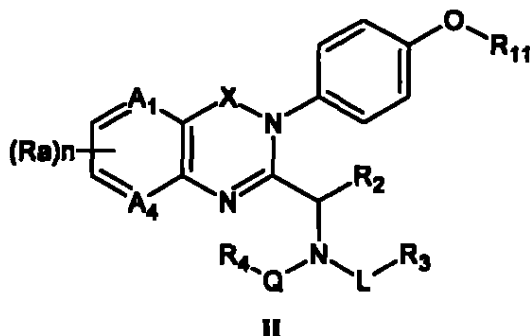
[0080] Z es CH o N.

[0081] X^1 es un enlace, (C_1-C_6) alquilenos o (C_1-C_6) heteroalquilenos.

[0082] Y^1 es (C_1-C_6) alquilenos.

[0083] El subíndice m es 0, 1 ó 2.

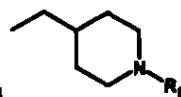
[0084] En algunas versiones, el compuesto tiene la fórmula (II):



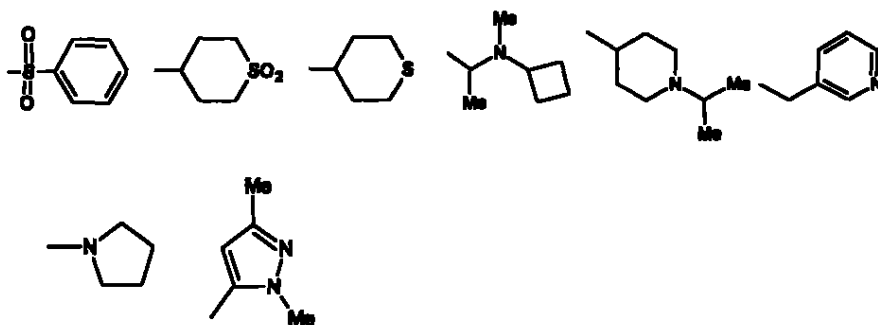
en donde R^a , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 , A^4 , L , Q , X y el subíndice n son los mismos descritos arriba en la fórmula I, R^{11} es hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo o (C_2-C_8) heteroalquilo.

[0085] En ciertas versiones, R^{11} es $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$.

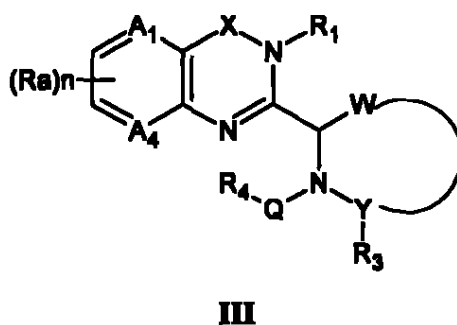
[0086] En ciertas versiones, R^2 es metilo y $-L-R^3$ es



[0087] En ciertas versiones, R^3 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$,



[0088] En ciertas versiones, un compuesto de la presente invención tiene la fórmula (III):

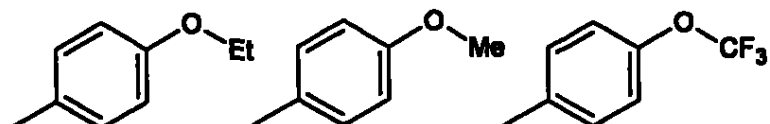


en donde R^a , R^1 , R^3 , R^4 , A^1 , A^4 , Y , Q , X y el subíndice n son como se definen a continuación. Los compuestos proporcionados en la anterior fórmula incluyen sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos a menos que se indique lo contrario.

[0089] A^1 y A^4 son independientemente $C(R^b)$ o N .

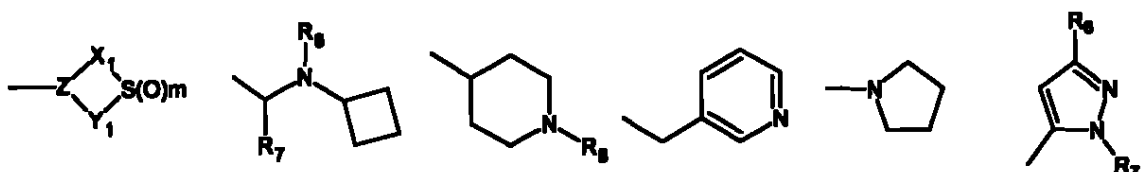
A
N

- [0090] En algunas versiones, A⁴ es N.
- [0091] En algunas versiones, A¹ es C(R^b).
- [0092] En algunas versiones, A⁴ es C(R^b).
- [0093] En algunas versiones, A⁴ es -CH₂-.
- [0094] Q es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C₁-C₈)alquileno, (C₂-C₈)heteroalquileno, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂CO-, -CH₂SO- y -CH₂SO₂-.
- [0095] En algunas versiones, Q es -C(O)-.
- [0096] Cada uno de W y Y independientemente un carbono o un heteroátomo y W y Y están enlazados uno al otro para formar un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros es no sustituido o sustituido con halógeno, NH₂, NO₂, (C₁-C₂₀)alquilo, (C₁-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo.
- [0097] X es -CH₂-, SO₂ o -C(O)-.
- [0098] En ciertas versiones, X es -C(O)-.
- [0099] R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂.
- [0100] R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiRR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -R', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂.
- [0101] El subíndice n es 0, 1, 2 ó 3.
- [0102] Cada uno de R', R'' y R''' es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido.
- [0103] R¹ es heteroarilo o arilo.
- [0104] En ciertas versiones, R¹ es un fenilo no sustituido o meta- o para-sustituido, en donde el sustituyente es un halógeno, ciano, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)heteroalquilo, (C₁-C₈)alkoxi, o (C₁-C₈)heteroalkoxi.
- [0105] En ciertas versiones, R¹ es

M
N

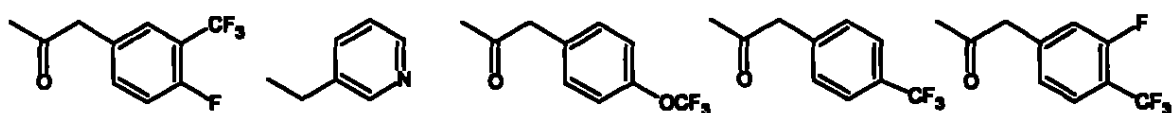
[00106] En algunas versiones, R^1 es para-cianofenil.

[00107] R^3 se encuentra ausente o es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por $-H$, $-CHR^6R^7$, $-S(O)_mR^5$, $-S(O)_mN(R^8)R^9$, $-S(O)_mN(R^8)CH_2R^6$, $-N(R^8)SO_2R^5$, $-N(R^8)CH_2R^{10}$.



[00108] R^4 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por (C_1-C_{20}) alquilo, (C_2-C_{20}) heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril (C_1-C_6) alquilo, heteroaril (C_2-C_6) heteroalquilo, aril (C_1-C_6) alquilo y aril (C_2-C_6) heteroalquilo.

[00109] En ciertas versiones $Q-R^4$ es:



[00110] R^5 se selecciona de entre el grupo compuesto por (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) heteroalquilo, arilo y heteroarilo.

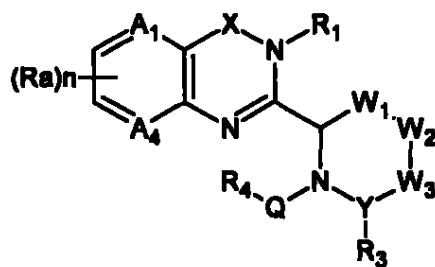
[00111] R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo o (C_2-C_8) heteroalquilo.

[00112] R^8 es hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) heteroalquilo, heteroarilo o arilo.

[00113] R^9 es (C_1-C_8) alquilo.

[00114] R^{10} es arilo.

[00115] En ciertas versiones, el compuesto tiene la fórmula (IV):



IV

en donde R^8 , R^1 , R^3 , R^4 , A^1 , A^4 , Y , Q , X y el subíndice n son como se definieron arriba en la fórmula III, y W^1 , W^2 y W^3 son como se definen a continuación.

[00116] W^1 se encuentra ausente o se selecciona de entre el grupo compuesto por

-O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CH₂-, o -NR¹¹-.

[00117] En ciertas versiones, W¹ es -CH₂-.

[00118] W² y Y son independientemente -CH₂-, -CHR¹²-, -CH=, -CR¹²=, -NH-, -N=, o -NR¹²-.

[00119] En ciertas versiones, W² es -N=, -NH- o -N(CH₃)-.

[00120] W³ se encuentra ausente o es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CHR¹³-, -CH=, -CR¹³=, -NH-, -N= o -NR¹³-.

[00121] En ciertas versiones W¹, W³, y Y son todos -CH₂-.

[00122] En ciertas versiones, W es -CH₂-, W² es -N=, W³ se encuentra ausente y Y es -CH= o -CR¹²-.

[00123] En ciertas versiones, W² es -N(CH₃)- o -NH-.

[00124] A¹ y A⁴ son independientemente C(R^b) o N.

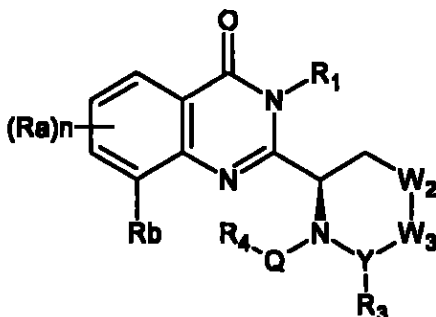
[00125] R¹¹ se selecciona de entre el grupo compuesto por hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo,

(C₂-C₈)heteroalquilo, arilo y heteroarilo.

[00126] R¹² y R¹³ son independientemente (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo.

[00127] En ciertas versiones, R¹ es para-cianofenil.

[00128] en algunas versiones, el compuesto tiene la fórmula (V):

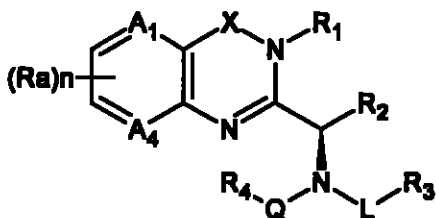


V

en donde R^a, R^b, R¹, R³, R⁴, Y, Q, W², W³ y el subíndice n son como se definieron arriba.

[00129] Se puede apreciar fácilmente que los compuestos de la invención existen en estereoisómeros. En ciertas versiones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto racémico. En algunas versiones, el compuesto de fórmula (I) comprende una mezcla de enantiómeros (S) y (R).

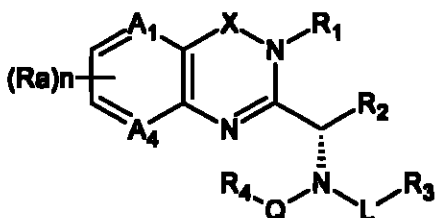
[00130] En algunas versiones, el compuesto tiene la fórmula (Ia):



Ia

en donde R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 , A^4 , L, Q, X y el subíndice n son como se definieron arriba en la fórmula I.

[00131] En otras versiones, el compuesto tiene la fórmula (Ib):

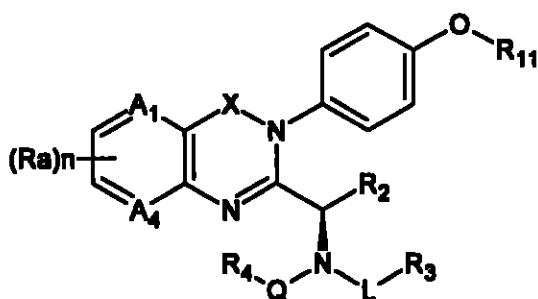


Ib

en donde R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 , A^4 , L, Q, X y el subíndice n son como se definieron arriba para la fórmula I.

[00132] En versiones adicionales, la presente invención proporciona una mezcla racémica de los compuestos Ia y Ib.

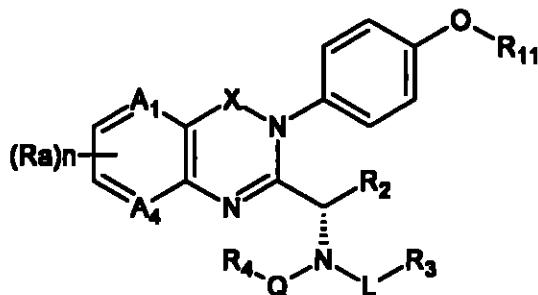
[00133] En ciertas versiones, el compuesto tiene la fórmula (IIa):



IIa

en donde R^a , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A^1 , A^4 , L, Q, X y el subíndice n son como se describieron arriba en la fórmula II.

[00134] En otras versiones, el compuesto tiene la fórmula (IIb):



Иб

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, A^1, A^4, L, Q, X$ y el subíndice n son como se describieron arriba en la fórmula II.

[00135] En versiones adicionales, la presente invención proporciona una mezcla racémica de los compuestos IIa y IIb.

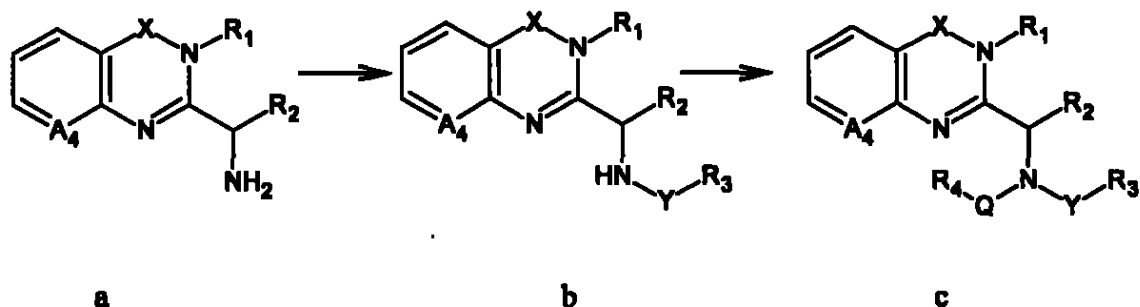
[00136] En ciertas versiones, un compuesto de la presente invención se encuentra en forma sólida. Por ejemplo, en algunas versiones, un compuesto de la presente invención se encuentra en forma cristalina. En algunas versiones, el compuesto se encuentra en forma amorfa.

[00137] En ciertas versiones, el compuesto de la presente invención en en forma cristalina tiene una pureza de por lo menos 80%, por lo menos 90%, por lo menos 92%, por lo menos 95%, por lo menos 97%, o por lo menos 98%.

6.4 Preparación de los compuestos

[00138] Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante diversas técnicas sintéticas o semisintéticas. Las FIGS. 1-3 y los Ejemplos de la Sección 7 ofrecen varias vías de síntesis para obtener los compuestos aquí previstos. La síntesis de los materiales iniciales adecuados se puede lograr mediante técnicas conocidas o aparentes para la persona versada en la técnica, o los materiales iniciales pueden estar disponibles comercialmente. Por ejemplo, esos materiales se pueden preparar conforme a los métodos de solicitudes de patente estadounidense Nos. 2002/0160159 A1 y 2003/0055054 A1 y la Publicación Internacional No. WO 02/83143, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante referencia en su integridad.

[00139] Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden preparar conforme al siguiente esquema, o versiones modificados del mismo aparentes para la persona versada en la técnica:



En el anterior esquema, el producto c se puede preparar a partir del material inicial a, preparado, por ejemplo, conforme a WO 02/83143, usando técnicas y reactivos aparentes para la persona versada en la técnica. Por ejemplo, para crear el compuesto

intermedio b, se puede hacer reaccionar el material inicial a con un derivado activado de (-Y-R³). A su vez, para crear el producto e, el producto intermedio b se puede hacer reaccionar con un derivado activado de (Q-R⁴). Numerosas síntesis ejemplares de compuestos de la invención se proporcionan en los siguientes ejemplos incluidos materiales iniciales, reactivos, condiciones de reacción, intermediarios y productos. Otros métodos de preparar los compuestos de la invención serán aparentes a partir del esquema anterior, los esquemas de los siguientes ejemplos y las enseñanzas aquí contenidas.

[00140] La persona versada en la técnica apreciará que los sustituyentes se pueden adicionar o alterar antes, durante o después de la preparación del andamiaje heterocíclico y que se pueden hacer ajustes apropiados a las condiciones (p.ej., temperaturas, solventes, etc.). Además, la persona versada en la técnica reconocerá que puede ser necesario proteger los grupos para la preparación de ciertos compuestos y tendrá conocimiento de esas condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado.

[00141] Los métodos ejemplares y los ejemplos aquí descritos son ilustrativos de la presente invención y no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

6.5 Composiciones

[00142] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad del receptor de quimiocinas en seres humanos y animales. Las composiciones comprenden un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

[00143] Tal como se usa en este contexto en sus diversas formas, "modulación de" o "modular" la actividad del receptor de quimiocinas, tiene la intención de abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial o agonismo parcial de la actividad asociada con un receptor de quimiocinas en particular, de preferencia el receptor CXCR3. El término "composición" tal como se usa en este contexto tiene la intención de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si están indicadas), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. "Farmacéuticamente aceptable" califica al vehículo, diluyente o excipiente que tiene que ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no nocivo para quien lo recibe.

[00144] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se puede presentar convenientemente en formas unitarias

de dosificación y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el ingrediente activo en asociación uniforme e íntima con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto se incluye en cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o la situación de las enfermedades.

[00145] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se pueden preparar conforme a cualquier método conocido del estado de la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo compuesto por agente edulcorantes, agente saborizantes, agente colorantes y agente preservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegradores, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar su disintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se pueden emplear materiales retardantes como monoestearato de glicerilo o biestearato de glicerilo. También se pueden cubrir mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses Nos. 4,256,108; 4,166.452 y 4,265.874 para formar tabletas terapéuticas isoosmóticas de liberación controlada.

[00146] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte como, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un

medio oleoso como, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

[00147] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la manufactura de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensotes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfatido natural como, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos como, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga como, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos del hexitol como, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos como, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agente colorantes, uno o más agente saborizantes, y uno o más agente edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

[00148] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal como, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes como los mencionados arriba, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante como ácido ascórbico.

[00149] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más preservativos. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ejemplifican con los mencionados arriba. Otros excipientes como, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

[00150] Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden encontrar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un

aceite vegetal como, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral como, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales como, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales como, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos del hexitol como, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

[00151] Los jarabes y elixires se pueden formular con agente edulcorantes como, por ejemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un preservativo y agentes saborizantes y colorantes.

[00152] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular conforme a la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados que ya se han mencionado. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable como, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijados estériles se usan convencionalmente como medio solvente o de suspensión. Para este propósito se puede usar cualquier aceite fijado blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

[00153] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de supositorio para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal y que por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero sin limitaciones, manteca de cacao y polietileno glicoles.

[00154] Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en este contexto, la aplicación tópica también denota que incluye el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

[00155] La composición farmacéutica y el método de la presente invención además

21

pueden comprender otros compuestos terapéuticamente efectivos como se anotó aquí que se suelen aplicar al tratamiento o la prevención de las patologías arriba mencionada.

6.6 Métodos de uso

[00156] En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratar afecciones o enfermedades mediadas por el CXCR3 a través de la administración a un sujeto aquejado de dicha enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la composición de la invención. Como se define en este contexto, el "sujeto" incluye animales como mamíferos, incluidos, pero sin limitaciones, primates (p.ej., seres humanos), bovinos, ovinos, caprinos, equinos, porcinos, caninos, felinos, roedores como conejos, ratas y ratones, y similares.

[00157] Tal como se usa en este contexto, la expresión "afección o enfermedad mediada por CXCR3" y las expresiones y términos relacionadas con ella se refieren a un padecimiento caracterizado por una actividad inadecuada, p.ej., menos o más de lo normal, de CXCR3. La actividad inadecuada de CXCR3 podría surgir como resultado de la expresión de CXCR3 en células que normalmente no expresan CXCR3, aumento de la expresión de CXCR3 (que conduce a, p.ej., trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunorregulación), o disminución de la expresión de CXCR3 (que conduce a, p.ej., ciertos cánceres y trastornos relacionados con angiogénesis y vasculogénesis). La actividad funcional inapropiada de CXCR3 podría surgir como resultado de la expresión de CXCR3 en células que normalmente no expresan CXCR3, aumento de la expresión de CXCR3 (que conduce a, p.ej., trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunorregulación) o disminución de la expresión de CXCR3. La actividad funcional inapropiada de CXCR3 también podría surgir como resultado de la secreción de quimiocinas por células que normalmente no segregan una quimiocina CXCR3, aumento de la expresión de quimiocinas (que conduce a, p.ej., trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunorregulación) o disminución de la expresión de quimiocinas. Una Afección o enfermedad mediada por CXCR3 puede estar mediada en todo o en parte por la actividad funcional inapropiada de CXCR3. No obstante, una afección o enfermedad mediada por CXCR3 es aquella en la cual la modulación de CXCR3 da lugar a algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (p.ej., un antagonista de CXCR3 da lugar a cierta mejoría en el bienestar de por lo menos algunos pacientes).

[00158] El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto en cuestión que va a suscitar la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario,

m²

médico u otro clínico o que es suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad que está siendo tratada.

[00159] Las enfermedades y afecciones asociadas con inflamación, infección y cáncer se pueden tratar con los presentes compuestos y composiciones. En un grupo de versiones, las enfermedades o afecciones, incluidas las enfermedades crónicas, que aquejan a los seres humanos o a otras especies se pueden tratar con inhibidores de la función de CXCR3. Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas como anafilaxia sistémica o reacciones de hipersensibilidad, alergias a medicamentos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimenticias; enfermedades intestinales inflamatorias, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileítis y enteritis; vaginitis; psoriasis y dermatosis inflamatorias como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis; espondiloartropatías; esclerodermia; asma y enfermedades respiratorias alérgicas como rinitis alérgica, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, y similares, (2) enfermedades autoinmunes, como artritis (reumatoidea y psoriásica), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, glomerulonefritis, y similares, (3) rechazo de injerto (incluidos rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped) y condiciones asociadas con las mismas, y (4) otras enfermedades en las cuales se deben inhibir respuestas inflamatorias indeseadas como, p.ej., aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (p.ej., enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis y síndrome de Behçet. En otro grupo de versiones, las enfermedades o afecciones se tratan con agonistas de la función de CXCR3. Algunos ejemplos de enfermedades que se pueden tratar con agonistas de CXCR3 incluyen cánceres, enfermedades en las cuales la angiogénesis o la neovascularización desempeñan un papel (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas y enfermedades de inmunosupresión.

[00160] De preferencia, los presentes métodos están orientados al tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones seleccionadas de entre enfermedades neurodegenerativas (p.ej., enfermedad de Alzheimer), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, aterosclerosis, encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, psoriasis, eczema, urticaria, diabetes tipo 1, asma, conjuntivitis, otitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn,

síndrome de Behçet, gota, cáncer, infecciones virales (p.ej., VIH), infecciones bacterianas, y situaciones de trasplante de órganos o situaciones de trasplante de piel. El término "situaciones de trasplante de órganos" denota que incluye situaciones de trasplante de médula ósea y situaciones de trasplante de órganos sólidos (p.ej., riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinación de los mismos).

[00161] Las enfermedades o afecciones que se pueden tratar con los presentes compuestos y composiciones incluyen enfermedades que suelen asociarse con (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, (2) enfermedades autoinmunes, (3) rechazo de injerto y (4) otras enfermedades en las cuales se deben inhibir las respuestas inflamatorias indeseadas, como ya se describió. Por ejemplo, la reestenosis que sigue a un procedimiento como la angioplastia con balón, se asocia a menudo con aterosclerosis y se puede tratar con los presentes compuestos y composiciones.

[00162] Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y del estado clínico del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías oral, parenteral (p.ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación de aerosol, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solas o en combinación, en formulaciones adecuadas de dosis única que contienen vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos adecuados para cada vía de administración.

[00163] En el tratamiento o la prevención de padecimientos que requieren la modulación del receptor de quimiocinas el nivel apropiado de dosificación será en general de cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se pueden administrar en dosis única o múltiple. De preferencia, el nivel de dosificación será de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg al día; más de preferencia de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg al día. Un nivel apropiado de dosificación puede ser de cerca de 0,01 a 25 mg/kg al día, cerca de 0,05 a 10 mg/kg al día, o cerca de 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5 ó 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones de preferencia se proporcionan en la forma de tabletas que contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, en especial 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, de

34

preferencia una o dos veces al día.

[00164] Sin embargo, se entenderá que la dosis específica y la frecuencia de la administración en un paciente en particular pueden variar y dependerán de varios factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a la terapia.

[00165] Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos que tienen utilidades relacionadas para tratar o prevenir trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunitarios, incluidos asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoidea y aterosclerosis, y aquellas patologías anotadas arriba. En muchos casos, las composiciones que incluyen un compuesto de la invención y un agente terapéutico segundo o alternativo tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran.

[00166] Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación, los presentes compuestos se pueden usar en conjunto o en combinación con un agente antiinflamatorio o analgésico como un agonista de los opiáceos, un inhibidor de la lipooxigenasa, como un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de las interleucinas, como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroide, o un agente antiinflamatorio supresor de las citocinas como, por ejemplo, un compuesto como acetaminofén, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroide, sufentanilo, sunlindac, tenidap, y similares. De manera parecida, los compuestos instantáneos se pueden administrar con un analgésico; un potenciador como cafeína, un antagonista H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. De manera similar, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se emplean en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o

35

afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente empleadas para tal efecto, al mismo tiempo o en secuencia con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa al mismo tiempo con uno o más fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Según esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de la presente invención. Algunos ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitaciones: (a) antagonistas VLA-4, (b) esteroides como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) inmunosupresores como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, p.ej., micofenolato mofetil (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas H1 de histamina) como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metadilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroides como agonistas β_2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilona, cromoglicato de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de los leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroides (aines) como derivados del ácido propiónico (aminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mireprofeno, naproxeno, oxaprozín, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido tiaprofenoico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozónico, fentiazac, furofevac, ibufenaco, isoxepac, oxpinaco, sulindac, tiopinaco, tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido difenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal),

36

oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) compuestos de oro como auranofin y aurotioglucosa, (j) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-FV); (k) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, en especial CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCR6, CCR8 y CCR10; (l) agentes reductores del colesterol como inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), resinas de intercambio iónico (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), y probucol; (m) agentes antidiabéticos como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformin), de la α -glucosidasa (acarbose) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (n) preparaciones de interferón beta (interferón β -1 α , interferón β -1 β); (o) etanercept (Enbrel®), (p) terapias con anticuerpos como ortoclón (OKT3), daclizumab (Zenapax®), infliximab (Remicade®), basiliximab (Simulect®) y anticuerpos anti-ligandos CD40 (p.ej., MRP-1); y (q) otros compuestos como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, hidroxiclороquina, D-penicilamina, antimetabolitos como azatiopreno y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer. El cociente de peso del compuesto de la presente invención con el segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un aine, el cociente de peso del compuesto de la presente invención con el aine en general fluctuará entre cerca de 1000:1 y cerca de 1:1000, de preferencia cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos en general también se encontrarán en el intervalo antes mencionado, pero en cada caso se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

[00167] Los inmunosupresores que caen dentro del alcance de la presente invención incluyen además, pero sin limitaciones, leflunomide, RAD001, ERL080, FTY720, CTLA-4, terapias con anticuerpos como ortoclón (OKT3), daclizumab (Zenapax®) y basiliximab (Simulect®), y globulinas antitimocito como timoglobulinas.

[00168] En versiones preferidas especiales, los presentes métodos están orientados al tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple usando un compuesto de la

37

invención ya sea solo o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de entre betaseron, avonex, azatiopreno (Imurek®, Imuran®), capoxona; prednisolona y ciclofosfamida. Cuando se usan en combinación, el médico puede administrar una combinación de los agentes terapéuticos, o la administración puede ser secuencial.

[00169] En otras versiones preferidas, los presentes métodos se orientan al tratamiento o la prevención de la artritis reumatoidea, en donde el compuesto de la invención se administra ya sea solo o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo compuesto por metotrexate, sulfasalazina, hidroxicloroquina, ciclosporina A, D-penicilamina, infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®), auranofin y aurotioglucosa.

[00170] En otras versiones especialmente preferidas, los presentes métodos están orientados al tratamiento o la prevención de una situación de transplante de órganos en la cual el compuesto de la invención se usa solo o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo compuesto por ciclosporina A, FK-506, rapamicina, micofenolato, prednisolona, azatiopreno, ciclofosfamida y una globulina antilinfocito.

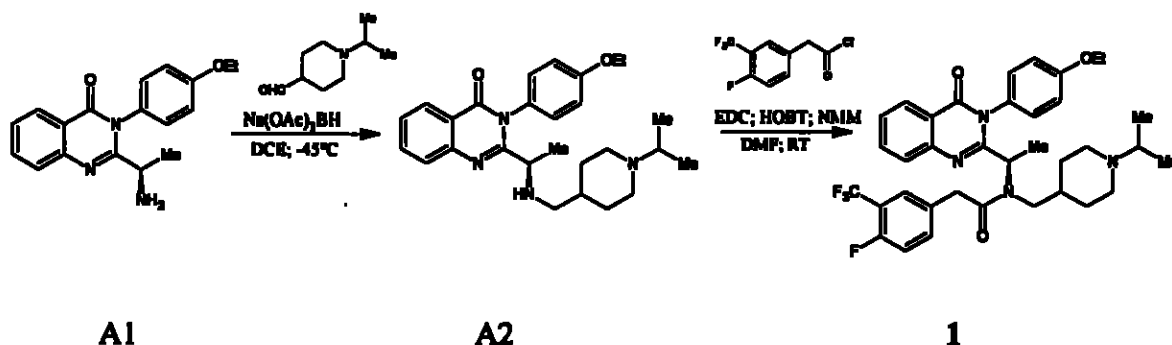
7. EJEMPLOS

[00171] Los reactivos y solventes que se usan más adelante se pueden obtener en fuentes comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Los espectros ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker de 500 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: Número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, dupla; t, tripleta; q, cuarteto; m, multipleta; br s, singlete amplio) y constantes de acoplamiento en Hertzios (Hz). El análisis de espectrometría de masa por ionización en electroaerosol (ESI) se hizo en un espectrómetro de masa de electroaerosol Hewlett-Packard 1100 MSD usando la HP1 100 HPLC para la entrega de las muestras. Los resultados de la espectrometría de masa se informan como la proporción de la masa sobre la carga. Cada compuesto se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el solvente de entrega en el espectrómetro de masa, el cual hizo el barrido de 100 a 1500 Daltons. Cada compuesto podía ser analizado en el modo positivo ESI, usando 1:1 acetonitrilo/agua con ácido acético al 1% como solvente de entrega. Cada compuesto también podía ser analizado en el modo negativo ESI, usando 2 mM NH4OAc en acetonitrilo/agua como solvente de entrega.

7.1 Ejemplo 1

Esquema A

36



[00172] El compuesto 1 se sintetizó a partir de A1 en dos etapas como se define en el Esquema A. El compuesto A1 se sintetizó como se muestra en la Publicación Internacional No. WO 02/83143, Esquema 3, página 77, la cual se incorpora a la presente mediante referencia en su integridad para todos los propósitos.

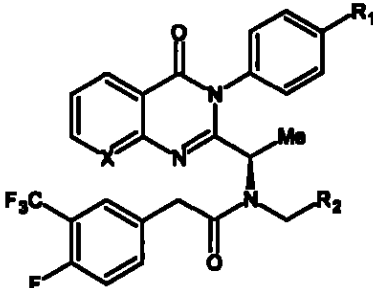
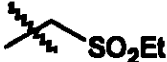
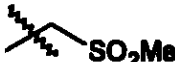
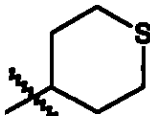
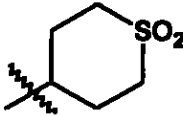
[00173] **(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-{1-[(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-etil}-3H-quinazolin-4-ona (A2).** A una solución de 18,7 g de 1-isopropil-piperidin-4-carbaldehído (0,12 mol, 1,00 equiv.) disueltos en 300 mL de 1,2-dicloroetano enfriados hasta -45°C de temperatura interna se adicionaron 37,3g de A1 (0,12 mol, 1,00 equiv.) en tres porciones equivalentes a intervalos de 5 min.. La mezcla se agitó a -45°C durante 15 min., luego se adicionaron 39 g de triacetoxiborhidruro de sodio (0,18 mol, 1,50 equiv.) en tres porciones equivalentes a intervalos de 5 min.. La mezcla de reacción se dejó equilibrar lentamente desde -45°C hasta temperatura ambiente de la noche a la mañana. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio en agua hasta cuando la capa acuosa mostró un pH = 9-10. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron en el vacío para dar A2 como un sólido vidrioso, el cual se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; T = 298,1 K) δ 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,11-1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11-1,41 (m, 1H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,72 (dd, J = 14,2, 33,2 Hz, 2H), 1,98-2,20 (m, 3H), 2,20-2,37 (m, 2H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (qt, J = 6,9 Hz, 2H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ppm.

[00174] **(R)-N-{1-[3-(4-Etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-etil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-acetamida (1).** A una mezcla de 49,3 g de A2 (0,11 mol, 1,00 equiv.) y 29,3 g de ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilacético (0,13 mol, 1,20 equiv.) en 120 mL de N,N-dimetilformamida, DMF, y 40 mL de diclorometano a temperatura ambiente se añadieron 12 mL de N-metilmorfolina, NMM (0,11 mol, 1,00 equiv.) y 14,9 g de 1-

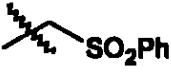
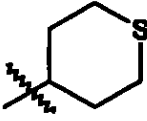
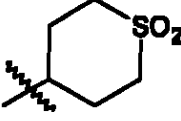
39

hidroxibenzotriazol, HOBT (0,11 mol, 1,00 equiv.). A la solución se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EDC (0,22 mol, 2,00 equiv.) en dos porciones equivalentes en un intervalo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h; luego se extrajo en 800 mL acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y salmuera acuosa seis veces. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró en el vacío para dar un sólido vidrioso. El producto se purificó mediante recristalización a partir de éter dietílico para dar 41 g de 1 en forma de sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz; d_6 -DMSO; T = 393 K): δ 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,95-1,20 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 10,3, 10,3 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 11,4, 11,4 Hz, 1H), 2,54-2,68 (m, 2H), 2,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,88 (br s, 1H), 3,10 (dd, J = 9,1, 14,8 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 9,1, 13,7 Hz, 1H), 3,52 (br s, 1H), 4,09 (qt, J = 7,0 Hz, 2H), 5,12 (qt, J = 9,12 Hz, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,18 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 10,3, 10,3 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 9,5, 9,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,5, 9,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ppm; MS(ESI⁺) m/z = 653,3 [M+H]⁺; Analítico calculado: 66,24% C, 6,18% H, 11,64% F y 8,58% N. Encontrado: 66,17% C, 6,05% H, 8,56% N, 11,59% F.

TABLA 1**Ejemplos 2-11**

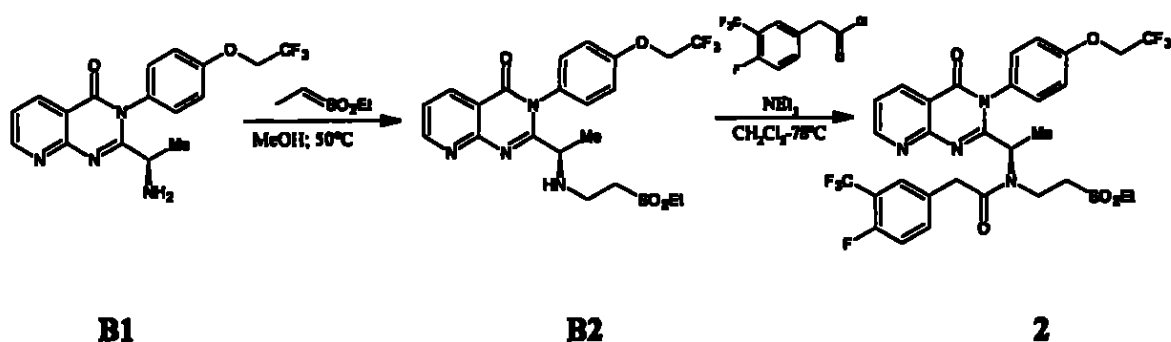
				
Ejemplo	X	R ¹	R ²	
2	=N-	-OCH ₂ CF ₃		
3	=N-	-OCH ₂ CF ₃		
4	=N-	-OCH ₂ CF ₃		
5	=N-	-OCH ₂ CF ₃		

40

6	=N-	-OEt	
7	=N-	-OEt	
8	=N-	-OEt	
9	=N-	-OEt	
10	=CH-	-OEt	
11	=CH-	-OCH ₂ CF ₃	

7.2 Ejemplo 2

Esquema B



[00175] El compuesto B1 se sintetizó como se muestra en la Publicación Internacional No. WO 02/83143, Esquema 9, página 91, sustituyendo 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina por p-fenetidina en la etapa 3. El Compuesto 2 se sintetizó a partir de B1 en dos etapas como se muestra en el Esquema B.

[00176] *(R)*-2-[1-(2-Etanosulfonil-etilamino)-etil]-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (B2). Una mezcla de 2,18 g de B1 (5,98 mmol, 1,00 equiv.) y 687 μ L de vinilosulfona de etilo (6,58 mmol, 1,10 equiv.) en 10 mL de metanol se agitaron durante la noche en un baño de aceite a 50°C y luego se concentraron en el vacío. El producto B2 se usó sin más purificación en la siguiente etapa. MS(ESI⁺) m/z = 485,1 [M+H]⁺.

[00177] *(R)*-*N*-(2-Etanosulfonil-etil)-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-*N*-(1-(4-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-etil)-acetamida (2). El cloruro ácido cloruro de (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)acetilo

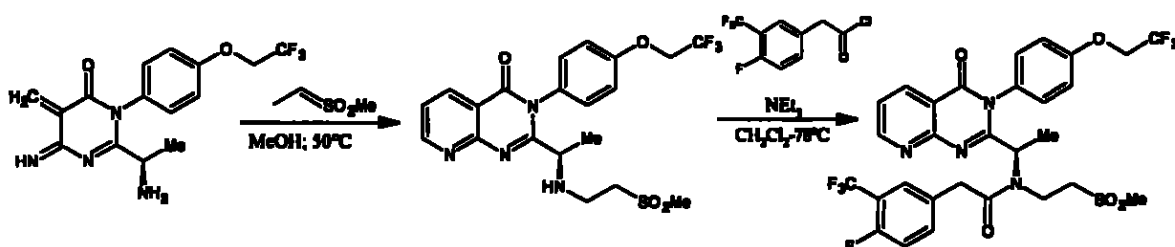
41

se preparó mediante la adición de varias gotas de DMF a una solución helada de 2,06 g ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)acético (9,27 mmol, 1,70 equiv.) y 0,81 mL cloruro de oxalilo (9,27 mmol, 1,70 equiv.) disueltos en 15 mL de diclorometano. Esto fue seguido por la evolución de gas y la reacción se equilibró hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h hasta cuando la evolución de gas cesó. Esta solución se añadió gota a gota en un tiempo de 15 min. a una solución de 2,6 g de B2 (5,37 mmol, 1,00 equiv.) y 2,24 mL trietilamina (16,1 mmol, 3,00 equiv.) disueltos en 20 mL de diclorometano enfriados en baño de hielo seco de acetona. La mezcla resultante se agitó a baja temperatura durante 20 min. y luego se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio en agua. La separación orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en el vacío para dar un sólido vidrioso. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50% de acetato de etilo en hexano a 100% acetato de etilo. El producto cromatografiado se volvió a cristalizar a partir de éter *tert*-butilo metílico para dar el compuesto 2 en forma de cristales incoloros, m.p.= 157-159°C. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3 ; T = 300 K)

(mezcla de rotámeros de amida *S-cis:S-trans* en proporción ca. 2,3:1) δ 1,20 (t, J = 1,6 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 6,5H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 6,5H), 2,48 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 2,8, 7,6, 16,0 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J = 3,6, 7,2, 14,8 Hz, 4,6H), 3,22 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,50 (ddd, J = 5,2, 10,6, 13,3 Hz, 2,3H), 3,67 (ddd, J = 8,0, 8,0, 13,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 4,6H), 3,90 (ddd, J = 4,8, 10, 14,8 Hz, 2,3H), 4,02 (ddd, J = 8,0, 8,0, 13,3 Hz, 1H), 4,06-4,27 (m, 4,6H), 4,42 (qt, J = 8 Hz, 6,6H), 5,01 (qt, J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (qt, J = 7,2 Hz, 2,3H), 7,09-7,19 (m, 10H), 7,21-7,28 (m, 5H), 7,33-7,50 (m, 8,9H), 7,53 (dd, J = 4,6, 9,1 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 2,3H), 8,58 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2,3H), 8,61 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 2,0, 4,4 Hz, 2,3H), 9,06 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H) ppm. MS(ESI $^+$) m/z = 688,9 [M+H] $^+$. Analítico calculado: 52,33% C, 3,95% H, 19,31% F, 8,14% N. Encontrado: 52,29% C, 3,97% H, 19,40% F, 8,12% N.

7.3 Ejemplo 3

Esquema C



42

B1

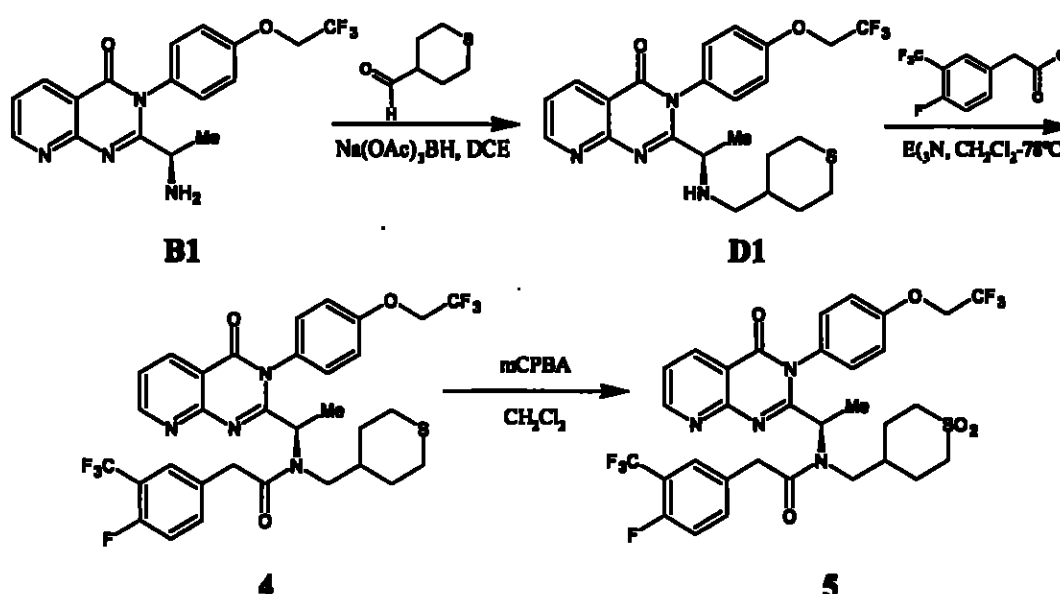
C1

3

[00178] **(R)-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(2-metanosulfonil-etil)-N-(1-{4-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il}-etil)-acetamida (3).** El compuesto 3 se sintetizó en dos etapas a partir de B1 siguiendo la secuencia de síntesis previamente descrita para 2, sustituyendo la vinilosulfona de metilo por vinilosulfona de etilo en la primera etapa. ¹H RMN: una mezcla de rotámeros de amida cis/trans en proporción de ca. 2,0:1 (400 MHz; CDCl₃; T=298 K) δ_{mayor} 8,98 (dd, J = 4,46, 1,78 Hz, 1H), 8,62 (dd, 7,69, 1,78 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,71, 3,33 Hz, 1H), 7,10-7,46 (m, 7 H), 5,14 (q, J = 7,26 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,94 Hz, 2H), 3,64-4,24 (m, 5H), 3,10 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3H) y δ_{menor} 9,06 (m, 1H), 8,63 (dd oscurecido, J = 7,28, 1,63 Hz, 1H), 5,01 (q, J = 6,64 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,71 Hz, 3H) ppm. MS (ESI⁺) 675 [M+H]⁺.

7.4 Ejemplos 4 y 5

Esquema D



[00179] Los compuestos 4 y 5 se sintetizaron a partir de B1 previamente descrito en dos y tres etapas respectivamente, como se muestra en el Esquema D.

[00180] **(R)-2-{1-[(Tetrahidro-tiopiran-4-ilmetil)-amino]-etil}-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (D1).** B1 previamente descrito (159 mg, 0,44 mmol), tetrahidrotiopiranil-4-carboxaldehído (70 μ L, 0,53 mmol), y triacetoxiborhidruro de sodio (277 mg, 1,32 mmol) se agitaron en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, entonces se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró en el

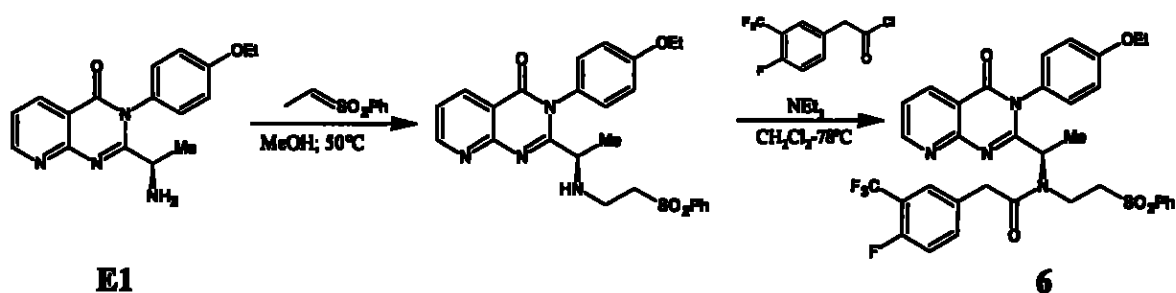
43

vacío, para dar 208 mg de D1, con el cual se prosiguió sin purificación.

[00181] **(R)-2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(1-{4-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il}-etil)-N-(tetrahidro-tlopiran-4-ilmetil)-acetamida (4).** El compuesto ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético (164 mg, 0,74 mmol) se disolvió en diclorometano y se enfrió hasta 0° C. Se adicionó cloruro de oxalilo (64 µL, 0,74 mmol), luego, pasados 5 min, se añadió *N,N*-dimetilformamida (5,7 µL, 0,07 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se añadió lentamente a una mezcla de D1 (208 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (182 uL, 1,30 mmol) en diclorometano a -78° C. La mezcla se agitó durante 30 min., luego se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró en el vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía (2% metanol con 0,1% hidróxido de amonio en diclorometano), dando 265 mg de 4.

[00182] **(R)-N-(1,1-Dioxo-hexahidro-1λ⁶-tlopiran-4-ilmetil)-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(1-{4-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il}-etil)-acetamida (5).** El compuesto 4 (265 mg, 0,39 mmol) se disolvió en diclorometano y se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%, 174 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se equilibró hasta temperatura ambiente de la noche a la mañana. La reacción se lavó dos veces con tiosulfato de sodio al 10% en agua, y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró en el vacío. El producto se purificó mediante cromatografía (3% metanol con 0,1% hidróxido de amonio en diclorometano), recuperando 136mg del compuesto 5. MS (MH⁺): 688,2. ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃; T = 298 K): 8,30 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,86 (m, 1H), 7,69-7,35 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 5,23-4,93 (dq, 1H, J = 7,2, 143 Hz), 4,43 (quint, 2H, J = 8,0 Hz), 4,22-3,58 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 3H), 1,55 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 1,43 (dt, 3H, J = 7,6, 2,0 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,5 Hz) ppm.

7.5 Ejemplo 6



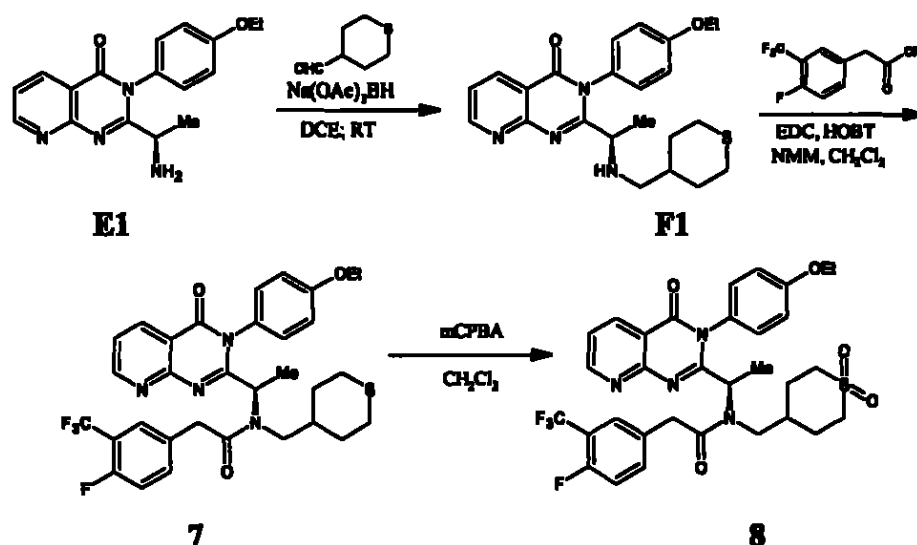
[00183] La síntesis de compuesto E1 se describe en la Publicación Internacional No. WO 02/83143, Esquema 9, página 91. El compuesto 6 se sintetizó a partir de E1 en dos etapas.

[00184] (R)-N-(2-bencenosulfonil-etil)-N-[1-[3-(4-etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-etil]-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (6). El compuesto 6 se sintetizó en dos etapas a partir de E1 transcurriendo la secuencia de síntesis de 2, susituyendo vinilosulfona de fenilo por vinilosulfona de etilo en la etapa 1.

¹H RMN: una mezcla de rotámeros de amida cis/trans en proporción ca. 2,0:1 (400 MHz, CDCl₃; T=25°C) δ_{mayor} 8,98 (dd, J = 4,63, 1,94 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,97, 1,80 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 7,01-7,75 (m, 12H), 5,14 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,86-3,90 (m, 6H), 1,45 (oscurecido t, J = 6,93 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,23 Hz, 3H) y δ_{menor} 9,09 (dd, J = 4,3, 1,84 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 7,88, 1,87 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,73 Hz, 3H), 1,44 (oscurecido t, J = 6,74 Hz, 3H). MS (ESI⁺) 683 [M+H]⁺.

7.6 Ejemplos 7 y 8

Esquema F



[00185] Los compuestos 7 y 8 se sintetizaron en dos y tres etapas respectivamente a partir del E1 previamente descrito.

[00186] (R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-[1-[(tetrahidro-tiopiran-4-ilmetil)-amino]-etil]-3*d*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (F1). A una mezcla de E1 (531 mg, 1,71 mmol) y tetrahidro-tiopiran-4-carbaldehído (234 mg, 1,79 mmol) en 9 mL de 1,2-dicloroetano se le adicionaron 1,09 g (5,13 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al terminar, se añadieron 25 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio en agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se

65

concentraron en el vacío. El residuo se secó al vacío para dar 550 mg del producto deseado F1, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI⁺) 425 [M+H]⁺.

[00187] **(R)-N-{1-[3-(4-Etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-etil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(tetrahidro-tioplan-4-ilmetil)-acetamida (7).** Una mezcla de F1 (550 mg, 1,29 mmol), ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético (374 mg, 1,68 mmol), EDC (371 mg, 1,93 mmol), HOBT (198 mg, 1,29 mmol) y 300 μ L (2,58 mmol) de NMM en 13 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Al terminar, la mezcla se concentró y se le añadieron 15 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando 50% y 80% de acetato de etilo/hexano sucesivamente como eluyentes para dar 531 mg del producto 7. ¹H RMN para una mezcla de rotámeros de amida cis/trans en proporción de ca. 2:1 (400 MHz, CDCl₃; T=25°C). δ_{mayor} 8,96 (dd, J = 4,58, 2,01 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 7,87, 2,02 Hz, 1H), 7,0-7,55 (m, 8H), 5,16 (q, J = 7,21 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 6,92 Hz, 2H), 1,44 (oscurecido d, J = 7,19 Hz, 3H), 1,43 (oscurecido t, J = 6,96 Hz, 3H) y δ_{menor} 9,06 (dd, J = 4,56, 1,96 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 7,90, 1,96 Hz, 1H), 5,02 (q, J = 6,81 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 6,74 Hz, 3H). MS (ESI⁺) 629 [M+H]⁺.

[00188] **(R)-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ 6-tioplan-4-ilmetil)-N-{1-[3-(4-etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-etil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (8).** A una solución del compuesto 7 (531 mg, 0,845 mmol) en 8 mL

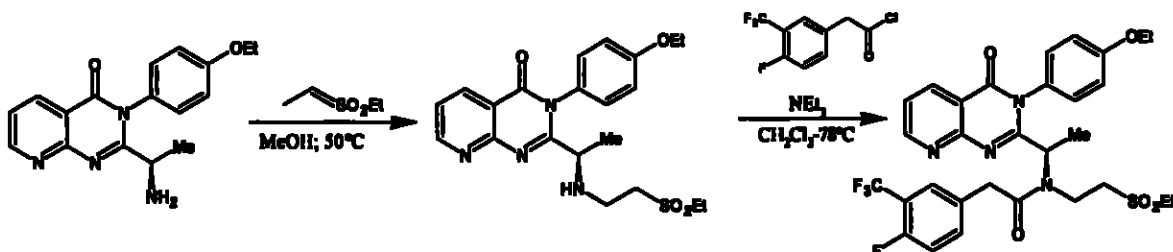
de diclorometano se le añadieron lentamente 379 mg (1,69 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al terminar, se añadieron 30 mL de una solución saturada de tiosulfato de sodio en agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (40 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de tiosulfato de sodio en agua y agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en el vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de columna usando 50% y 100% acetato de etilo/hexano sucesivamente como eluyentes para dar 484 mg de compuesto 8. ¹H RMN: una mezcla de rotámeros de amida cis/trans en proporción ca. 4 : 1 (400 MHz, CDCl₃; T=25°C) δ_{mayor} 3,60 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,64 Hz, 1H), 7,04-7,68 (m, 8H),

24

5,13 (q, $J = 7,29$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 6,97$ Hz, 2H), 3,90 (ABd, $J_{AB} = 16,3$ Hz, 1H), 3,59-3,75 (m, 3H), 2,85-3,17 (m, 4H), 1,80-2,35 (m, 5H), 1,46 ($J = 6,95$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J = 7,43$ Hz, 3H) y δ_{menor} 9,10 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 6,74$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) 661 [M+H]⁺.

7.7 Ejemplo 9

Esquema G



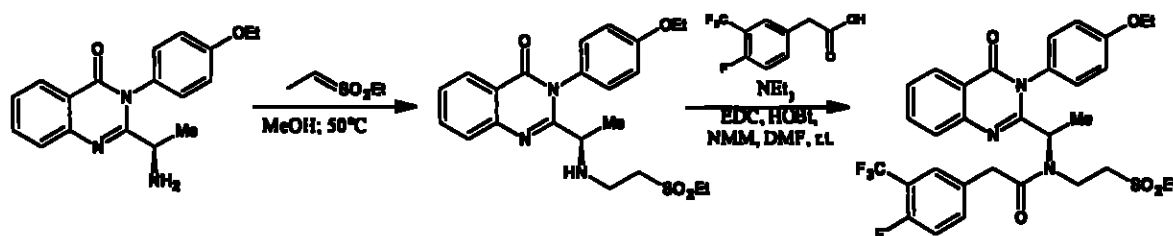
E1

9

[00189] **(R)-N-2-(Etanosulfonil-etil)-N-{1-[3-(4-etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]piritmidin-2-il]-etil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (9).** El compuesto 9 se sintetizó en dos etapas a partir de E1 discurrendo la secuencia sintética de 2. ¹H RMN para 9: una mezcla de rotámeros de amida cis/trans en proporción de ca. 1,2 : 1 (400 MHz, CDCl₃; T=25°C) δ_{mayor} 8,94 (dd, $J = 4,60, 2,00$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 7,87, 1,99$ Hz, 1H), 7,02-7,55 (m, 8H), 5,21 (m, 1H), 3,82-4,19 (m, 5H), 3,48 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 2H), 1,41 -1,47 (m, 9H) y δ_{menor} 9,05 (dd, $J = 4,60, 2,02$ Hz, 1H), 8,63 (dd, $J = 7,89, 1,98$ Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,43 (ABd, $J_{AB} = 16,3$ Hz, 1H), 1,58 (d, $J = 6,89$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,45$ Hz, 3H). MS (ESI⁺) 635 [M+H]⁺.

7.8 Ejemplo 10

Esquema H



A1

H1

10

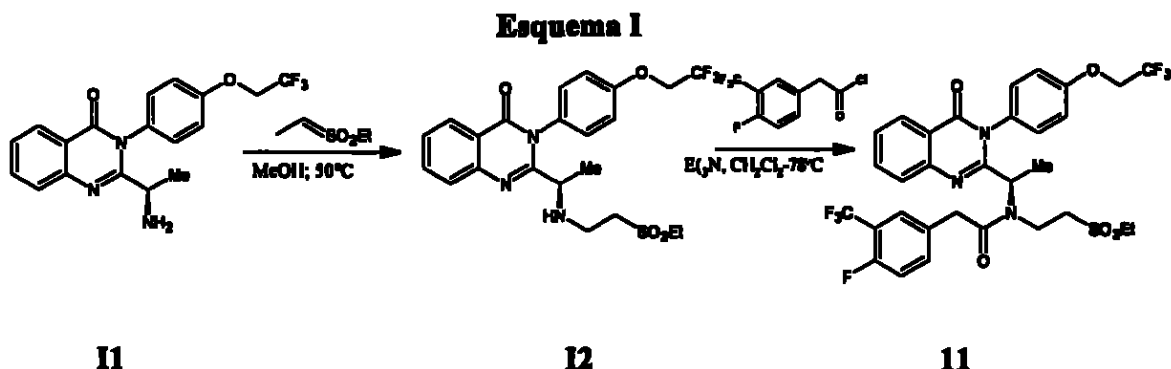
[00190] El ejemplo 10 se sintetizó en dos etapas a partir del compuesto A1 previamente descrito.

[00191] **(R)-2-[1-(2-Etanosulfonil-etilamino)-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-3H-**

quinazolin-4-ona (H1). Una mezcla de 0,2 g de A1 (0,647 mmol, 1,00 equiv.) y vinilosulfona de etilo (0,809 mmol, 1,25 equiv.) en 5 mL de metanol se agitó a 70°C durante 5 h, entonces la solución se concentró en el vacío. El producto se usó sin más purificación en la siguiente etapa. MS(ESI⁺) 430,1 (MH⁺).

[00192] (R)-N-(2-Etanosulfonil-etil)-N-{1-[3-(4-etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-etil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (10). Se añadió EDC (184 mg, 0,96 mmol) a una mezcla del compuesto H1 (137 mg, 0,32 mmol), ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético (108 mg, 0,49 mmol), HOBT (22 mg, 0,16 mmol) y NMM (97 mg, 0,96 mmol) en 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar un sólido blanco (160 mg). ¹H RMN (CDCl₃) {mezcla de rotámeros de amida cis:trans en proporción ca. 2,57:1} 1,31 (t, 2,16H, J = 7,5 Hz), 1,46 (m, 4,68 H), 1,56 (d, 2,16H, J = 7 Hz), 2,5 (d, 0,72H, J = 16,5 Hz), 2,98 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,55 (m, 0,28H), 3,72 (m, 1H), 3,82 (m, 0,56H), 3,95 (m, 0,72H), 4,11 (m, 2,72H), 5,00 (q, 0,72H, J = 7 Hz), 5,28 (q, 0,2SH, J = 7 Hz), 7,05 (m, 0,72H), 7,16 (m, 5,28H), 7,29 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,80 (m, 0,28H), 7,86 (m, 0,72H), 8,31(d, 1H, J = 7,5 Hz). MS(ESI⁺) 634,1 (MH⁺).

7.9 Ejemplo 11



[00193] El compuesto 11 se sintetizó como se muestra en la Publicación Internacional No. WO 02/83143, Esquema 3, página 77, excepto que se usó 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilina en vez de *p*-fenetidina en la etapa b. El compuesto 11 se sintetizó a partir del compuesto 11 previamente descrito en dos etapas como se muestra en el Esquema I.

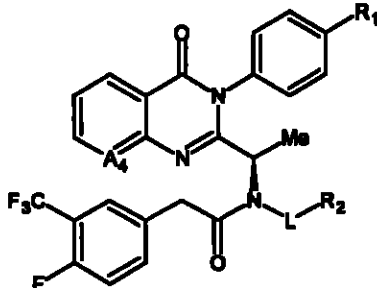
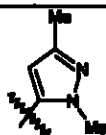
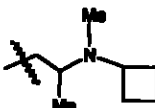
[00194] (R)-2-[1-(2-Etanosulfonil-etilamino)-etil]-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona (12). El compuesto 11 previamente descrito (158 mg, 0,43

48

mmol) y vinilosulfona de etilo (68 uL, 0,65 mmol) se disolvieron en metanol y se agitaron a 60°C durante 3 h. El metanol se eliminó en el vacío, dando 210 mg de compuesto 12, el cual se llevó hacia delante directamente. MS (ESI⁺): m/z=484,1 [M+H]⁺.

[00195] (R)-N-(2-Etanosulfonil-etil)-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-N-(1-(4-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil)-acetamida (11). Se disolvió ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético (164 mg, 0,74 mmol) en diclorometano y se enfrió hasta 0° C. Se añadió cloruro de oxalilo (64 µL, 0,74 mmol), luego, después de 5 min. se añadió N,N-dimetilformamida (5,7 µL, 0,07 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se añadió lentamente a una mezcla de 12 (210 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (182 µL, 1,30 mmol) en diclorometano a -78°C. Esto se agitó durante 30 min., luego se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró en el vacío. Se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 256 mg de un sólido incoloro, 11. MS(ESI⁺): m/z=715,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃; T=298 K): δ 9,10-8,95 (m, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 7,78-7,57 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 5,03 (q, 1H, J = 7,4 Hz), 4,43 (quint, 2H, J = 8,0 Hz), 3,77 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 3H), 2,81 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 2,62-2,41 (m, 1H), 2,14-1,90 (m, 2H), 1,68 (amplio s, 2H), 1,64-1,45 (m, 3H) ppm.

TABLA 2
Ejemplos 12-14

				
Ejemplo	A ⁴	L	R ¹	R ²
12	-N=	-CH ₂ -	-OEt	
13	=CH-	-CH ₂ -	-OEt-	

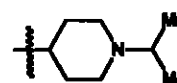
49

14

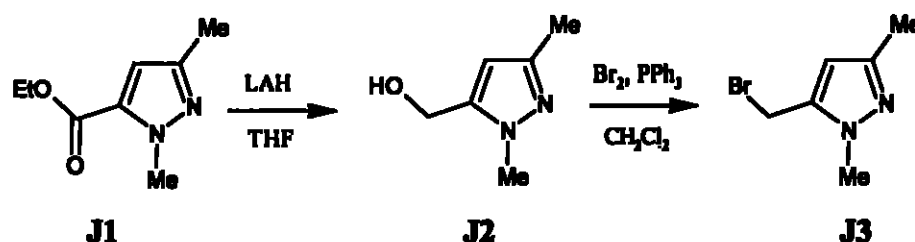
=CH-

ausente

-OEt-



7.10 Ejemplos 12-14

Esquema J

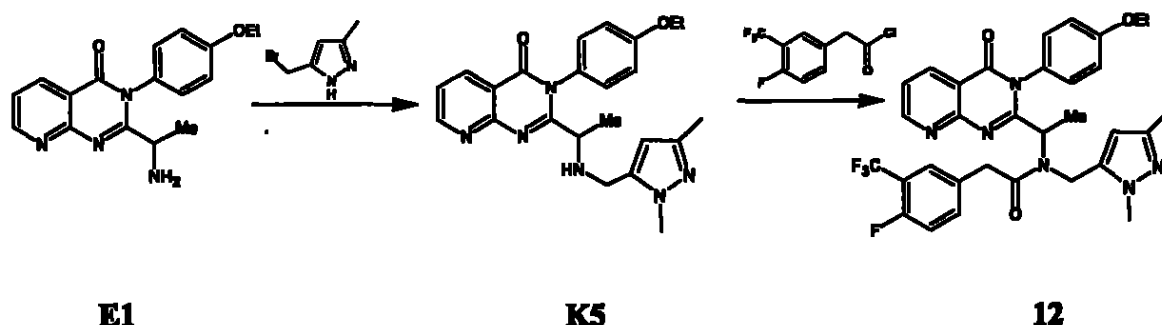
[00196] El compuesto intermedio J3 se sintetizó a partir de J1 disponible comercialmente en dos etapas como se muestra en el Esquema J.

[00197] **2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-metanol (J2).** Se añadió solución de hidruro de litio aluminio (1.0M en tetrahydrofurano, 1,78 mL) a 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (J1, 300 mg, 1,78 mmol) disponible comercialmente en tetrahydrofurano durante 5 min. a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Se añadieron en sucesión agua (67 µL), hidróxido de sodio al 15% en agua (202 µL), agua (67 µL). El sólido resultante se filtró y secó en el vacío, luego se purificó mediante cromatografía (3% a 7% metanol en diclorometano) para dar 175 mg de un sólido incoloro, J2.

[00198] **5-Bromometil-1,3-dimetil-1H-pirazol (J3).** Se añadió bromo (229 mg, 1,44 mmol) en diclorometano a una solución de trifenilfosfina (376 mg, 1,44 mmol) en diclorometano que había sido enfriada con un baño de agua helada. La reacción se agitó durante 10 min., luego se añadió J2 (170 mg, 1,34 mmol) de una sola vez, con lo cual la solución se equilibró a temperatura ambiente en 2 h. La reacción se apagó con agua, luego la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 X 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con tiosulfato de sodio al 10% en agua, luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró en el vacío. Se purificó mediante cromatografía (1:1 hexano: acetato de etilo) para dar 195 mg de un sólido incoloro, J3. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃; T = 298 K): δ 6,07 ppm (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) ppm.

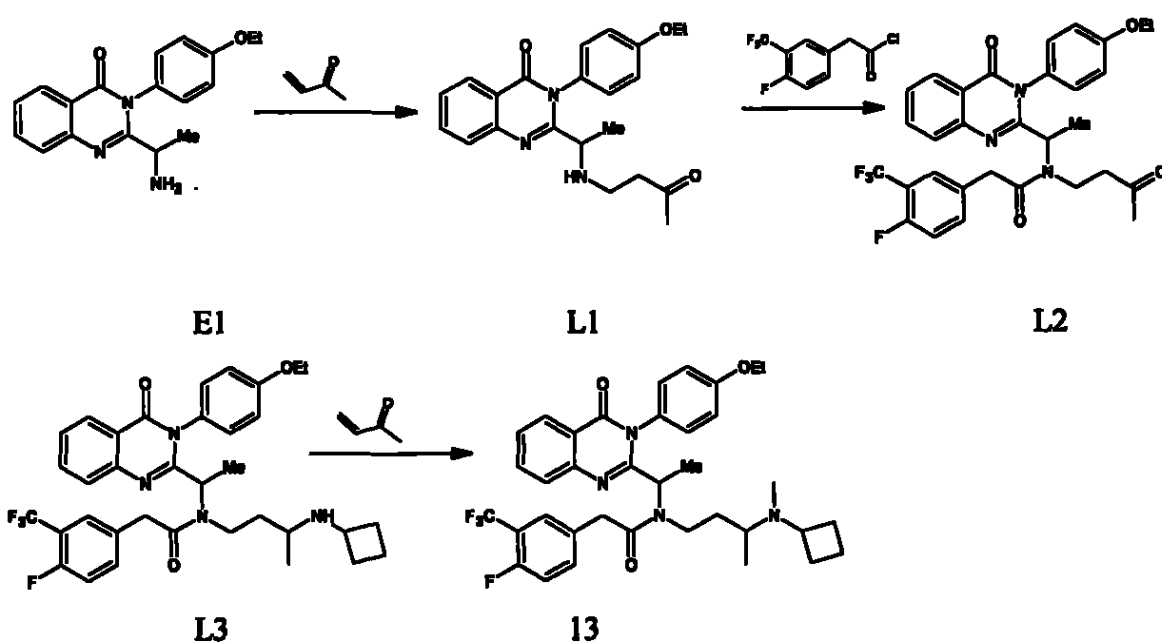
Esquema K

50



[00199] El compuesto 12 se sintetiza a partir de E1 en dos etapas como se muestra en el Esquema K. Se hacen reaccionar E1, J3 y carbonato de potasio en dimetilformamida y el producto se purifica para dar K5. K5 se hace reaccionar con ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético y cloruro de oxalilo en trietilamina, diclorometano y DMF. El Compuesto 14 se filtra y se concentra.

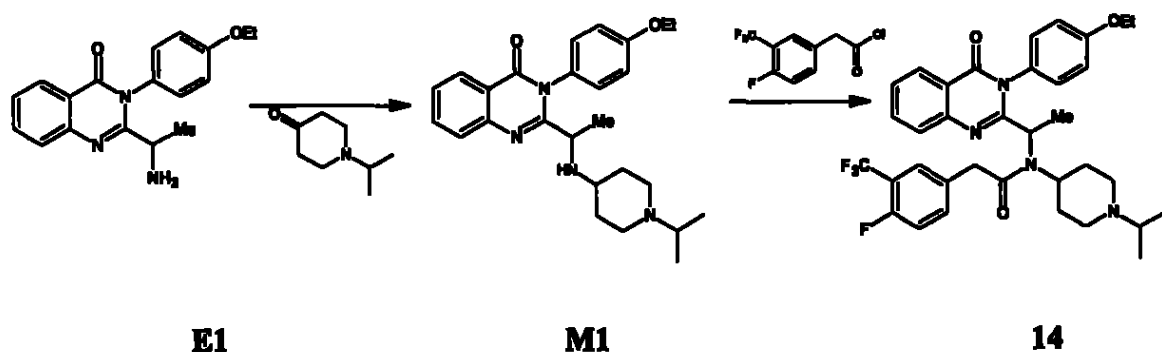
Esquema L



[00200] El compuesto 13 se sintetiza a partir de E1 previamente descrito en cuatro etapas como se muestra en el Esquema L. Se hacen reaccionar E1 y metilo vinilo cetona y el producto resultante se aísla para dar L1. Se hace reaccionar L1 con ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético y el producto resultante se aísla para dar L2. Se hace reaccionar L2 con ciclobutilamina y triacetoxiborhidruro de sodio y el producto resultante se aísla para dar L3. Se hace reaccionar L3 con formaldehído y triacetoxiborhidruro de sodio y el producto resultante se aísla para dar 13.

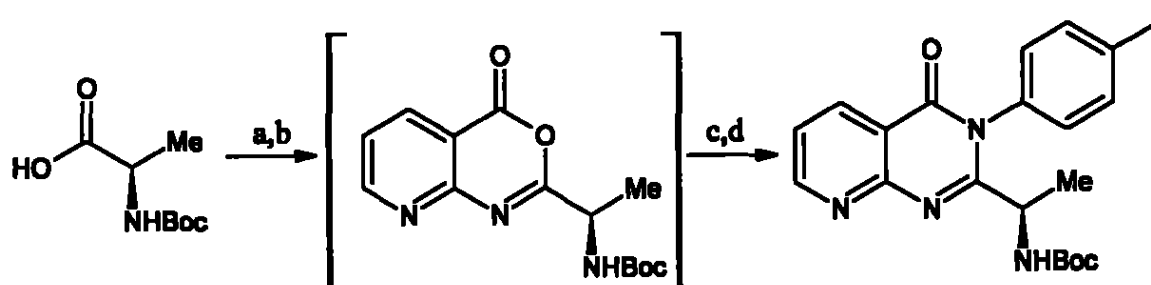
Esquema M

15



[00201] El compuesto 14 se sintetiza a partir del compuesto E1 previamente descrito como se muestra en el Esquema M. El Compuesto E1, 1-isopropil-4-piperidona y triacetoxiborhidruro de sodio se hacen reaccionar y el producto resultante M1 se aísla. Se hacen reaccionar M1, ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético y cloruro de oxalilo y el producto resultante se aísla para dar 14.

7.11 Ejemplo 15



(a) NMM, ICBF, CH_2Cl_2 , -25°C , 1,5 h; (b) ácido 2-aminonicotínico, CH_2Cl_2 , -25 a 15°C , 12 h; (c) 1)4-yodoanilina, CH_2Cl_2 , -10 a 15°C , 12 h; (d) NMM, IBCF, CH_2Cl_2 , -25°C , 12 h (13% global).

[00202] El compuesto 15 se sintetizó a partir de los materiales iniciales disponibles comercialmente como se muestra en el Esquema N.

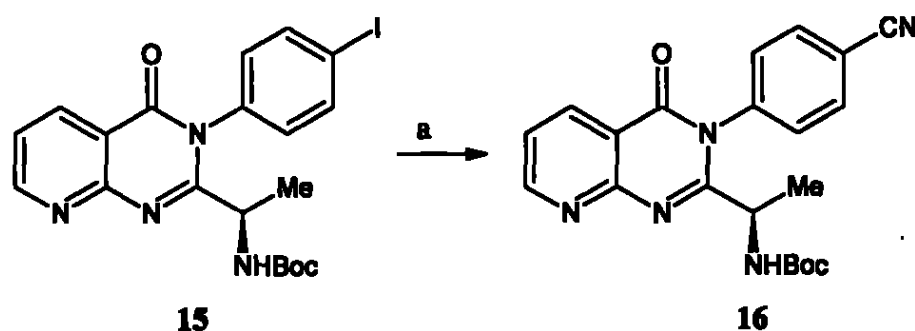
[00203] **(R)-tert-butyl-(3-(4-yodofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-yl)etilcarbamato (15).** Una solución de Boc-*D*-alanina, N1 (10,0 g, 52,9 mmol) en CH_2Cl_2 (140 mL) se enfrió hasta -25°C (medido internamente). Se añadieron N-Metilmorfolina (NMM) (13,8 mL, 125 mmol) seguida de cloroformato de isobutilo (EBCF) (13,5 mL, 104 mmol) a una velocidad que permitiera mantener la temperatura interna por debajo de -25°C . Después de 1,5 h la mezcla se transfirió a través de una cánula a un matraz de tres cuellos de 250 mL, equipado con un termómetro y que contenía ácido 2-aminonicotínico seco (7,28 g, 52,7 mmol). Después de haber completado la adición (ca. 10 min.) la temperatura interna de la mezcla se ajustó a -10°C . La mezcla de reacción se dejó calentar bajo agitación vigorosa durante 17h hasta

5

alcanzar una temperatura final de 15°C. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se lavó con 1N HCl helado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución resultante de 2 se cargó en un matraz de tres cuellos de 250 mL, se enfrió hasta -25°C y se trató con 4-yodoanilina sólida (11.61 g, 53 mmol). La mezcla oscura resultante se dejó calentar hasta 15 °C bajo agitación durante 12 h. La solución se lavó con 1N HCl (2 x 100 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se enfrió a -25 °C y se trató con NMM (6,8 mL, 61,8 mmol) seguido de IBCF (6,7 mL, 56,1) manteniendo la temperatura interna por debajo de -25°C. Después de agitar durante 12 h la mezcla de reacción se lavó con 1N HCl (2 x 100 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del concentrado se hizo mediante cromatografía en gel de sílice (columna 50 x 400 mm; 5% acetona/CH₂Cl₂ al 25% para dar 15 (3,41g, 13%; pureza 96% AUC). R_f = 0,37 (15% acetona/CH₂Cl₂).

7.12 Ejemplo 16

Esquema O

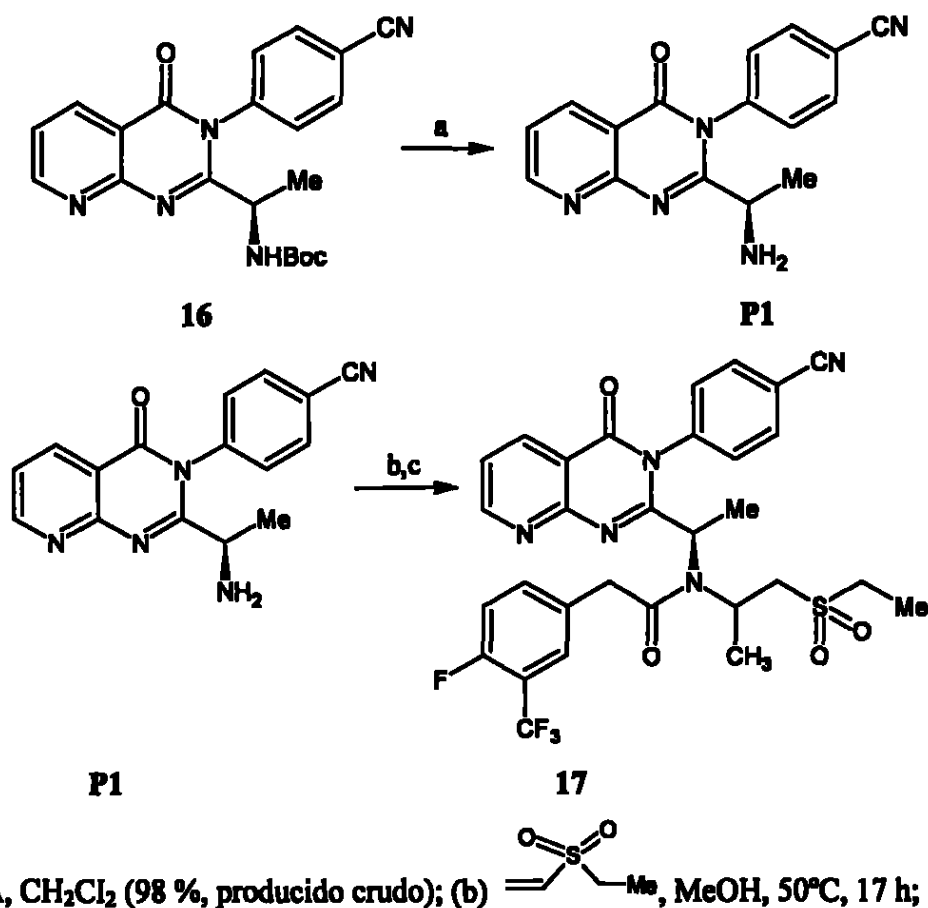


(a) (Ph₃P)₄Pd, CuI, NaCN, MeCN, 70°C, 30 min. (89%).

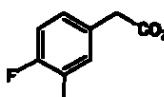
[00204] **(R)-tert-butyl-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)etilcarbamato (16).** El compuesto 15 (2,02g, 4,10 mmol), que se preparó como se describe en la Sección 7.11, se combinó con (Ph₃P)₄Pd (439 mg, 0,38 mmol), CuI (157 mg, 0,82 mmol) y NaCN (406 mg, 8,29 mmol) en un matraz de 25 mL con forma de pera equipado con un condensador de reflujo. La mezcla se evacuó bajo vacío suave y se volvió a llenar con N₂ seco tres veces. Se añadió acetonitrilo (6 mL) y la suspensión resultante se calentó hasta 70°C durante 30 min., momento en el cual los análisis de TLC y HPLC indicaron el consumo casi completo de 15. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL). El lavado acuoso se extrajo con EtOAc adicional (2 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del residuo se hizo mediante cromatografía en gel de sílice (columna 50 x

400 mm; 80% EtOAc/hexanos hasta 100% EtOAc) dieron 16 (1,42g, 89%; pureza 96% AUC; 92% e.e. mediante análisis de HPLC quiral). $R_f = 0,35$ (80% EtOAc/hexanos).

7.13 Ejemplo 17



(a) TFA, CH_2Cl_2 (98 %, producido crudo); (b) $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Me}$, MeOH, 50°C , 17 h;

c)  EDCl, HOBI, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DMF, 17 h.

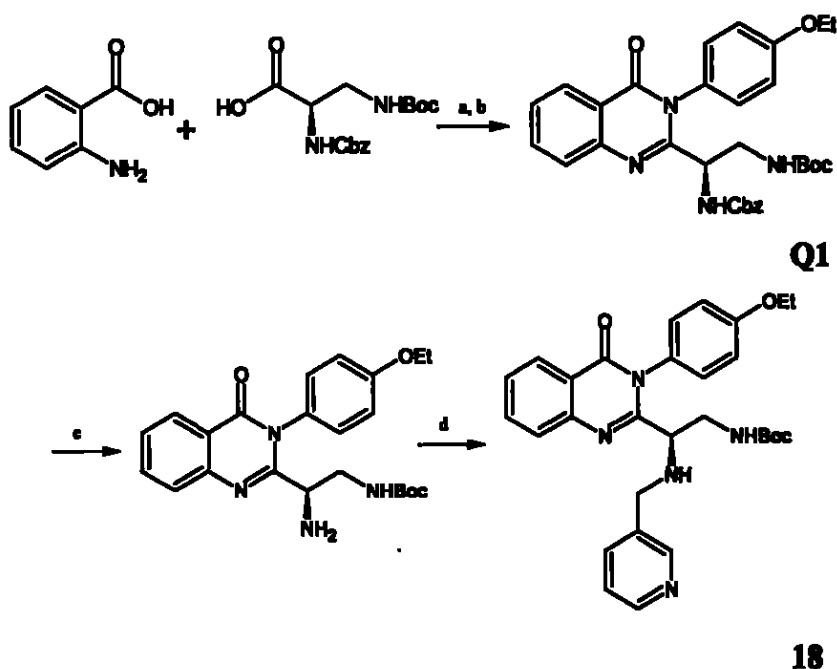
[00205] **(R)-4-(2-(1-aminoetil)-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)benzonitrilo (P1).** El compuesto 16 (1,05g, 2,68 mmol), preparado como se describió en la Sección 7.12, se disolvió en CH_2Cl_2 (40 mL) y se trató con TFA (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h, y luego se concentró en el vacío. El concentrado se volvió a disolver en CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (100 mL). El lavado acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 adicional (3 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y secaron bajo alto vacío durante 17 h para dar P1 (767 mg, 98%), el cual fue adecuado para usar sin más purificación.

[00206] **(R)-N-(1-(3-(4-clanofenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)etil)-N-(2-(etilsulfoni)etil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-acetamida (17).** Se combinaron P1 crudo (567 mg, 1,95 mmol) y etilvinilsulfona (0,26 mL, 2,49 mmol) en MeOH anhidro (6,5 mL). La mezcla se calentó hasta 50°C (temperatura externa) bajo

54

agitación durante 17 horas, momento en el cual el análisis LC-MS de la mezcla de reacción indicó consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se fraccionó entre EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). La capa de EtOAc se lavó con agua (2 x 50 mL). Los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se combinó con ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético (680 mg, 2,93 mmol), EDCI (2,98 mmol) y HOBt (376 mg, 2,78 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla resultante se trató con base de Hunig (1,35 mL, 7,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con en HCl (2 x 100 mL). Los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (200 mL), agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% THF/CH₂Cl₂ a 20% THF/CH₂Cl₂ a 100% THF) para dar el compuesto 17 (780 mg, 1,27 mmol, 65%) como un sólido amorfo banco con >97% de pureza AUC a 254 nM. R_f = 0,2 (15% THF/CH₂Cl₂). DSC mostró únicamente evento endotérmico a 179°C. MS (ESI⁺) 616,6 (MH⁺).

7.14 Ejemplo 18



[00207] El compuesto 18 se sintetizó a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente en cuatro pasos como se muestra en el esquema Q.

[00208] Éster benílico del ácido (R)-{2-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-[3-(4-etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-etil}-carbámico (Q1). A una solución de ácido antranílico (1,86 g, 13,59 mmol) y ácido R-2-benciloxycarbonilamino-3-*tert*-

5

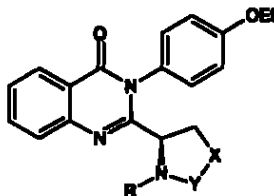
butoxicarbonilamino-propiónico (4,6 g, 13,59 mmol) en 25 mL de piridina anhidra se le añadió trifenilfosfito (8,43 g, 27,18 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 60°C durante 15 h. Se añadió *p*-fenetidina por medio de jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h a 60°C, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se evaporó en el vacío para eliminar la mayor parte de la piridina. El residuo en éter se lavó sucesivamente con HCl 1N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en el vacío para dar un residuo de color marrón, el cual se purificó mediante cromatografía para dar Q1 como un sólido blanco (4,48 g). MS(ESI⁺) 559,2 (MH⁺).

[00209] Éster butílico del ácido (*R*)-[2-Amino-2-[3-(4-etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-etil]-carbámico (Q2). A una solución de Q1 (1 g, 1,79 mmol) y ciclohexa-1,3-dieno (2,87 g, 35,84 mmol) en 30 mL de etanol se le añadió paladio al 10% en carbón activado (0,19 g, 0,18 mmol). La solución resultante se hizo refluir durante 3 horas. La mezcla se filtró y evaporó en el vacío para dar un sólido blanco (0,53 g). ¹H RMN (CDCl₃) 1,35 (s, 9H), 1,48 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,42 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 4,11 (q, 2H, J = 7 Hz), 5,09 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,50 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ppm. MS(ESI⁺) 425,2 (MH⁺).

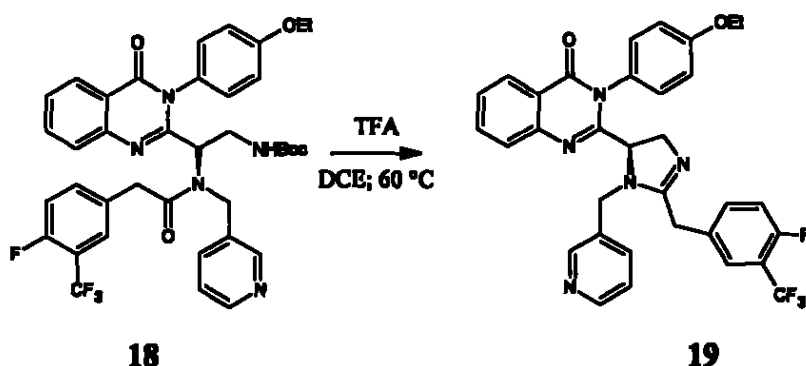
[00210] Éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-[2-[3-(4-Etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-etil]-carbámico (18). Se añadió piridin-3-carbaldehído (0,13 g, 1,2 mmol) a una solución del compuesto Q2 (0,424 g, 1 mmol) en dicloroetano (10 mL) a -10°C, seguido de triacetoxi borhidruro de sodio (0,32 g, 1,5 mmol). La mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 1,5 horas, luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y se obtuvo el compuesto 18 en la forma de un sólido amarillo (0,50 g). MS(ESI⁺) 516,2 (MH⁺).

TABLA 3

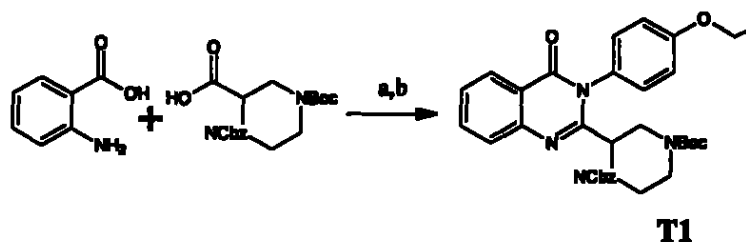
Ejemplos 19-21

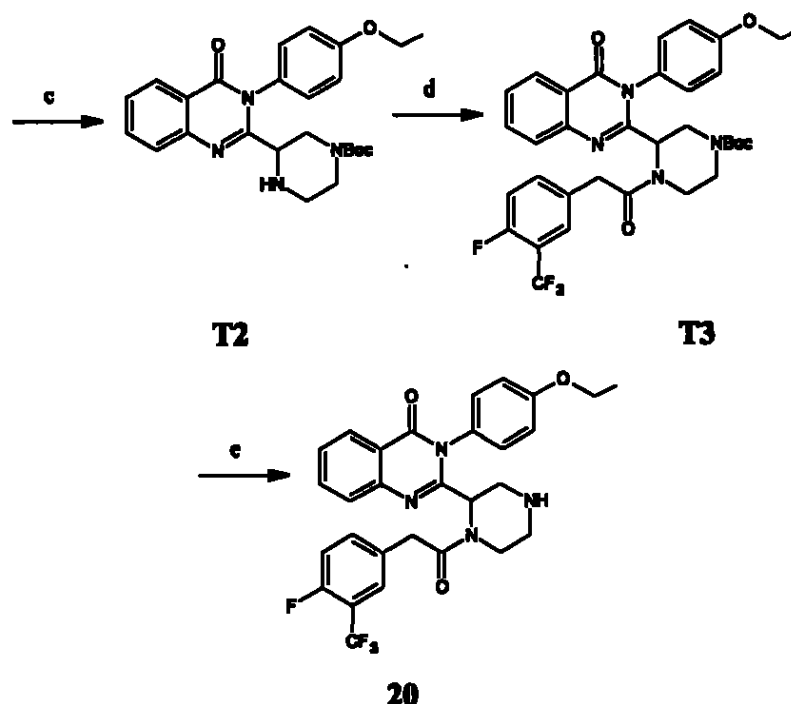


Ejemplo #	X	Y	R
19	-N=		
20	-NH-	-CH ₂ CH ₂ -	
21	-NMe-	-CH ₂ CH ₂ -	

7.15 Ejemplo 19

[00211] **(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-3-piridin-3-ilmetil-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il]-3H-quinazolin-4-ona (19).** Se añadió ácido trifluoroacético (0,38 g, 3,34 mmol) a una solución de compuesto 15 (0,12 g, 0,167 mmol) en dicloroetano (3 mL). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 1,5 h. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se sometió a columna de centelleo para dar un sólido blanco (67 mg). ¹H RMN (CDCl₃) 1,49 (t, 3H, J = 6,96 Hz), 3,89-4,12 (m, 6H), 4,33 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,33-8,34 (m, 2H), 8,86 (m, 1H). MS(ESI⁺) 602,2 (MH⁺).

7.16 Ejemplo 20**Esquema T**



[00212] El compuesto 20 se sintetizó a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente en cinco etapas como se muestra en el esquema T.

[00213] Éster 1-bencillico éster tert-butílico del ácido (*R*)-2-[3-(4-Etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-piperazin-1,4-dicarboxílico (T1). A una solución de ácido antranílico (1,91 g, 13,96 mmol) y éster 1-bencillico éster tert-butílico del ácido piperazin-1,2,4-tricarboxílico (5,08 g, 13,96 mmol) en 25 mL de piridina anhidra se le añadió trifenilfosfito (8,66 g, 27,92 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 70°C durante 15 h. Se añadió *p*-fenetidina (1,91 g, 13,96 mmol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h a 60°C, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó en el vacío para eliminar la mayor parte de la piridina. El residuo en éter se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, hidróxido de sodio 1N en agua, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en el vacío para dar un residuo marrón, el cual se purificó mediante cromatografía para dar un sólido blanco (2,7 g). MS(ESI⁺) 585,2 (MH⁺).

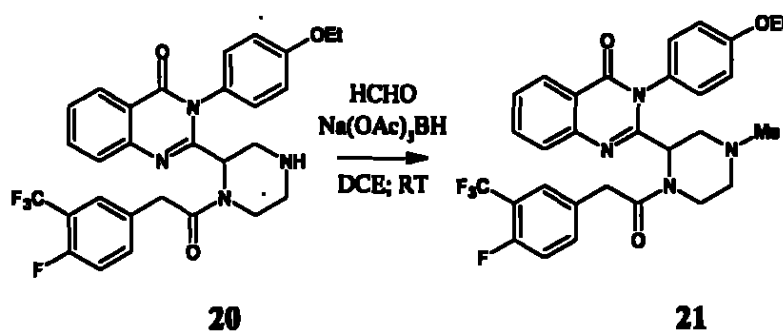
[00214] Éster tert-butílico del ácido (*R*)-3-[3-(4-Etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (T2). A una solución del compuesto T1 (2,5 g, 4,28 mmol) y ciclohexa-1,3-dieno (6,85 g, 85,62 mmol) en 60 mL de etanol se le añadió paladio sobre carbón activado (0,45 g, 0,43 mmol). La solución resultante se hizo refluir durante 3 h. La mezcla se filtró y evaporó en el vacío para dar un sólido blanco (1,85 g). ¹H RMN (CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 1,49 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,70 (m, 1H), 2,85 (br, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,95 (br, 1H), 4,13 (m,

3H), 7,08 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,76, (m, 2H), 8,30 (d, 1H), J = 7,5 Hz), MS(ESI⁺) 451,2 (MH⁺).

[00215] **Éster tert-butilico del ácido (R)-3-[3-(4-Etoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il]-4-[(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-carboxílico (T3).** Se añadió EDC (1,53 g, 8,01 mmol) a una mezcla de compuesto T2 (1,2 g, 2,67 mmol), ácido 4-fluoro-3-trifluorometilfenilacético (0,71 g, 3,20 mmol), HOBt (0,18 g, 1,34 mmol) y NMM (0,81 g, 8,01 mmol) en 15 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar un sólido blanco (1,44 g). ¹H RMN (CDCl₃) 1,08 (s, 9H), 1,47 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,05 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,75 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 7,65 Hz) MS(ESI⁺) 655,2 (MH⁺).

[00216] **(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-[1-[(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-2-il]-3H-quinazolin-4-ona (20).** Se añadió ácido trifluoroacético (5,7 g, 50,15 mmol) a una solución de compuesto T3 (1,64 g, 2,51 mmol) en diclorometano (90 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio en agua, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se sometió a columna de centelleo para dar un sólido blanco (1,28 g). Sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) 1,42 (t, 3H, J = 7,04 Hz), 2,69-2,79 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 4,04 (q, 2H, J = 7,04 Hz), 4,20 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,97-7,15 (m, 4H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,72 (m, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 7,76 Hz). MS(ESI⁺) 555,1 (MH⁺).

7.17 Ejemplo 21



[00217] **(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-[1-[(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetil]-4-metil-piperazin-2-il]-3H-quinazolin-4-ona (21).** Se añadió formaldehído (37% en agua)

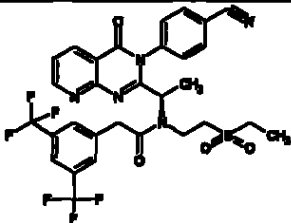
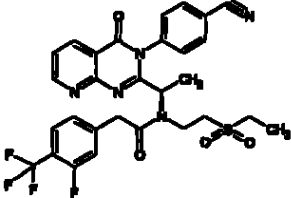
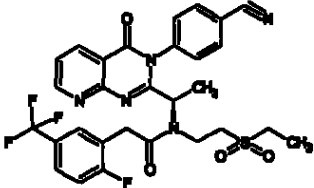
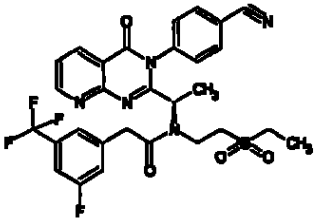
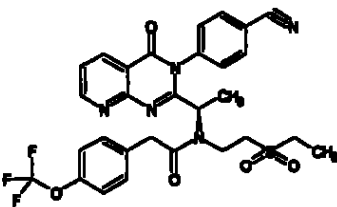
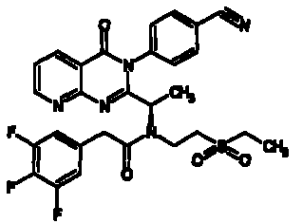
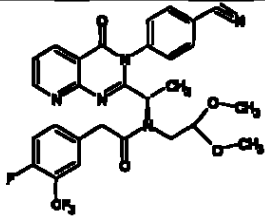
(0,015g, 0,18 mmol) a una solución de compuesto 20 (0,05 g, 0,09 mmol) en dicloroetano (5 mL), seguido de Na(OAc)₃BH (0,057 g, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de centelleo para dar un sólido blanco (40 mg). ¹H RMN (CDCl₃) 1,42 (t, 3H, J = 7,0Hz), 2,01-2,26 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,77 (m, 4H), 4,04 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,46 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,71 (m, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,08 Hz). MS(ESI⁺) 569,2 (MH⁺).

7.18 Ejemplos 22-52

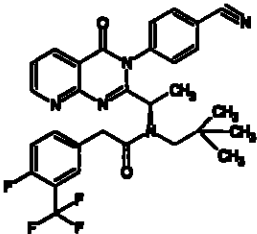
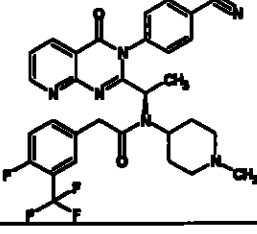
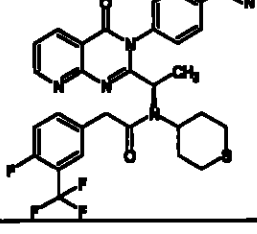
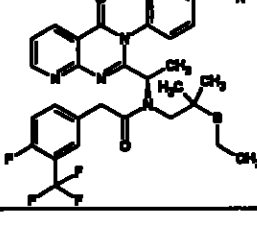
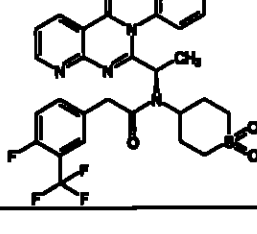
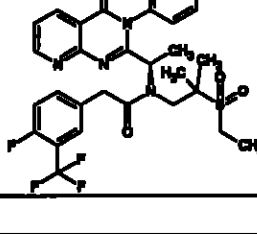
[00218] Los ejemplos 22-52 se prepararon siguiendo la síntesis de los ejemplos descritos arriba, y en esquemas sintéticos que se dan en las Figures 1, 4, 13, 14 y 16-18 de la Publicación Internacional WO 02/083143, con ligeras modificaciones.

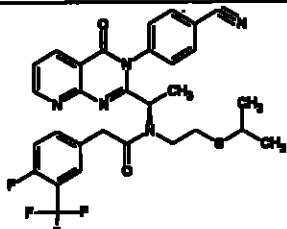
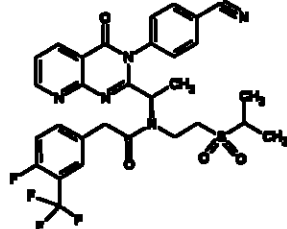
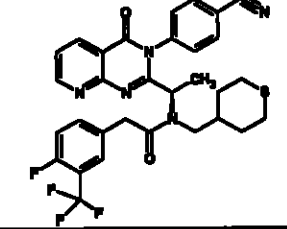
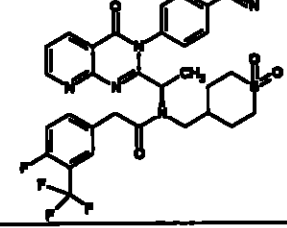
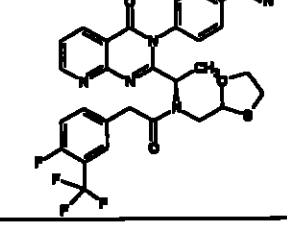
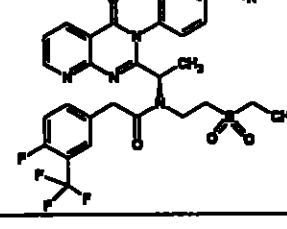
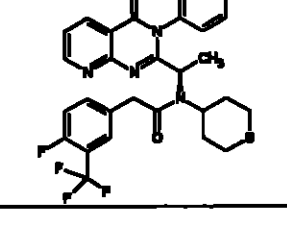
TABLA 1

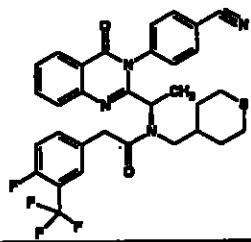
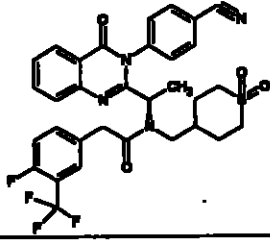
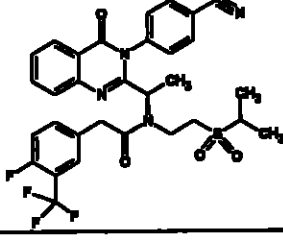
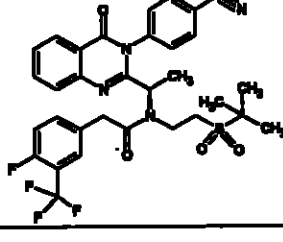
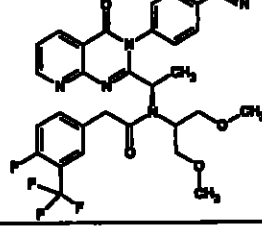
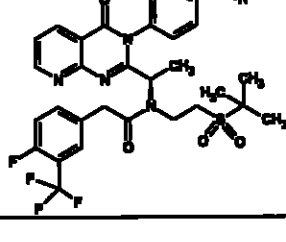
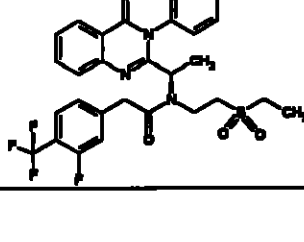
Ejemplo	Fórmula	Caracterización (Masa, MS+1)
22	Quiral	630,6
23	Quiral	616,6
24	Quiral	616,6
25	Quiral	666,6

Ejemplo	Fórmula	Caracterización (Masa, MS+1)
		
26	 Quiral	616,6
27	 Quiral	616,6
28	 Quiral	616,6
29	 Quiral	614,6
30	 Quiral	584,6
31		584,5

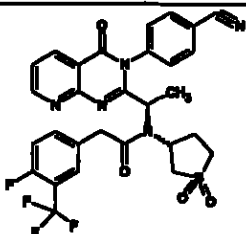
16

Ejemplo	Fórmula	Caracterización (Masa, MS+1)
32		Quiral 566,6
33		Quiral 593,6
34		Quiral 596,6
35		Quiral 612,7
36		Quiral 628,6
37		Quiral 644,7
38		Quiral 598,6

Ejemplo	Fórmula	Caracterización (Masa, MS+1)
		
39	 Quiral	630,6
40	 Quiral	610,6
41	 Quiral	642,6
42	 Quiral	598,6
43	 Quiral	615,6
44	 Quiral	595,6

Ejemplo	Fórmula	Caracterización (Masa, MS+1)
45		Quiral 609,7
46		Quiral 641,7
47		Quiral 629,6
48		Quiral 643,7
49		Quiral 598,6
50		Quiral 644,7
51		Quiral 615,6

64

Ejemplo	Fórmula	Caracterización (Masa, MS+1)
52		614,6

7.19 Exámenes de unión al CXCR3 y migración

[00219] Examen de unión al CXCR3: El siguiente ejemplo ilustra un examen de unión al CXCR3 que se puede usar para evaluar los compuestos de la presente invención, como se describe en el Ejemplo 12 de la Publicación Internacional No. WO 02/083143.

[00220] A menos que se anote lo contrario, todos los reactivos del examen se encuentran disponibles en fuentes comerciales (p.ej., Sigma-Aldrich, San Luis, MO, USA). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO hasta una concentración que es 40 veces la concentración deseada para el final del examen; 5 μ L se transfieren a cada pozo de una placa de polipropileno de 96 pozos y fondo plano (p.ej., de Greiner, Inc.). Las células que expresan CXCR3 (véase la Publicación Internacional No. WO 02/083143) se suspenden en amortiguador del examen (25 mM Hepes, 80 mM NaCl, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 0,2% albúmina sérica bovina, pH 7,1, almacenada a 4°C) a 5 millones de células por mL; 100 μ L de esta suspensión celular se transfieren a cada pozo de la placa de 96 pozos que contiene los compuestos de la prueba diluidos. Se diluye la quimiocina marcada con ^{125}I (que se adquiere de fuentes comerciales, p.ej., Amersham, PE Life Sciences) en amortiguador del examen hasta una concentración de aproximadamente 60 pM; 100 μ L de esta solución de quimiocinas se transfieren a cada pozo de la placa de 96 pozos que contiene los compuestos y la suspensión de células. Las placas se pueden sellar con papel de aluminio disponible comercialmente (p.ej., de E&K Scientific), y se almacenan a 4°C durante un periodo de 2 a 4 h, agitando suavemente. Al final de este periodo de incubación, el contenido de las placas de examen se transfiere a placas de filtro GF/B (Packard) que se han cubierto previamente sumergiéndolas en una solución que contiene 0,3% de polietilenoimina (Sigma), usando un cosechador de células (Packard), y se puede lavar dos veces con amortiguador de lavado (25 mM Hepes, 500 mM NaCl, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , pH 7,1, almacenar a temperatura ambiente). Las placas de filtro se sellan en el fondo con sellos de placa (Packard), a cada pozo se le añaden 50 μ L de fluido de centelleo Microscint-20 (Packard), y la parte superior de las

65

placas se sella con plástico transparente (TopSeal A, Packard). El recuento de las placas se hace con un contador de centelleo, como un Packard TopCoxmt. Para medir la unión no específica, 4 pozos que contienen quimiocina "fría" no marcada se pueden incluir en cada placa de 96 pozos. Para medir la máxima unión, en cada placa de 96 pozos se pueden incluir 4 pozos que contienen 5 μ L de DMSO, 100 μ L de la suspensión de células y 100 μ L de solución de quimiocina marcada con ^{125} I. Los datos se pueden analizar con un software disponible comercialmente (p.ej., Excel de Microsoft, Prism de GraphPad Software Inc.).

[00221] Examen de migración del CXCR3 en plasma: El siguiente ejemplo proporciona un examen de migración del CXCR3 en plasma que se puede usar para evaluar los compuestos de la presente invención.

[00222] Se activan células mononucleares humanas de sangre periférica (PBMC) con OKT3 (purificado por soluciones AB provenientes de la línea celular de hibridoma OKT3 (ATCC CRL-8001)) e IL-2 (Peprotech, Inc., Rocky Hill, NJ, USA), y a los catorce días las células se cargan con diacetato de clorometil-fluoresceína (CMFDA) (Molecular Probes, Inc.) incubando las PBMC activadas en 1 ng/mL de CMFDA durante >1,5 horas a 37°C en una incubadora de cultivo tisular. Mientras que las células se están cargando, los compuestos de la prueba se pueden diluir en DMSO hasta una concentración que es 100 veces la concentración final deseada del examen. A continuación, se preparan 100 ng/mL de ITAC human (Peprotech) en plasma humano (EDTA, libre de fármacos, Biological Specialty Co.). Los compuestos de la prueba se añaden a la preparación de ITAC humano. Las células se lavan una vez en medio RPMI (Invitrogen) previamente calentado (37°C) con 0,5% de BSA y se vuelven a suspender hasta 5 millones de células/mL en plasma humano. Los compuestos de la prueba se añaden a las PBMC. Se monta una placa de migración por quimiotaxis de 96 pozos (NeuroProbe, Inc.) añadiendo a cada pozo 30 μ L de ITAC/mezcla de compuesto en la cámara inferior, poniendo la membrana impermeable en la parte superior del pozo ITAC/compuesto y añadiendo 50 μ L de la mezcla PBMC/compuesto al pozo. Las placas se cubren y se pueden incubar en una incubadora de cultivo tisular humidificada durante 2,5 horas. Se puede preparar una curva estándar de CMFDA-células cargadas para usarla como referencia para las placas de la prueba. Las placas de migración se desmontan y se leen en un aparato de lectura fluorométrica de placas fijado a 475 nm de absorbancia, 517 nm de emisión. La lectura fluorométrica se puede convertir en número de células usando la curva estándar y calculando el porcentaje de células que migraron.

66

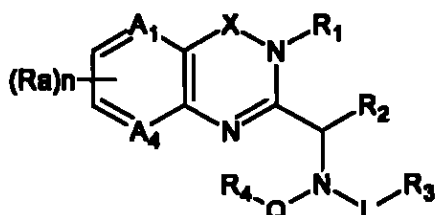
[00223] Se pueden hacer otros exámenes para identificar a los compuestos que modulan la actividad del receptor de quimiocinas CXCR3, por ejemplo, exámenes de unión (véase, p.ej., Weng et al. (1998) *J. Biol. Chem.* 273:18288-18291, Campbell et al. (1998) *J. Cell Biol.* 141:1053-1059, Endres et al. (1999) *J. Exp. Med.* 189:1993-1998 y Ng et al. (1999) *J. Med. Chem.* 42:4680-4694), exámenes de flujo de calcio (véase, p.ej., Wang et al. (2000) *Mol. Pharm.* 57:1190-1198 y Rabin et al. (1999,) *J. Immunol.* 162:3840-3850) y exámenes de quimiotaxis (véase, p.ej., Albanesi et al. (2000) *J. Immunol.* 165:1395-1402 y Loetscher et al, (1998; *Eur. J. Immunol.* 28:3696-3705), y otros exámenes conocidos para la persona versada en la técnica.

[00224] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en esta especificación se incorporan a la presente mediante referencia como si se indicase específica e individualmente que cada publicación o solicitud de patente individual ha sido incorporada mediante referencia. Si bien la presente invención ha sido descrita con bastante detalle a manera de ilustración y ejemplo en aras de la claridad de la comprensión, será aparente para la persona medianamente versada en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que se le pueden introducir ciertos cambios y modificaciones sin por ello apartarse del espíritu o el alcance de las reivindicaciones que se anexan.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

A^1 y A^4 son independientemente $C(R^b)$ o N;

Q es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C_1-C_8) alquileno, (C_2-C_8) heteroalquileno, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CH_2CO-$, $-CH_2SO-$ y $-CH_2SO_2-$;

L es un enlace o (C_1-C_5) alquileno;

X es $-CH_2-$, SO_2 o $-C(O)-$;

R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por hidrógeno, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-CN$ y $-NO_2$;

R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por hidrógeno, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-R'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-CN$ y $-NO_2$;

el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3;

cada uno de R' , R'' y R''' es independientemente H, (C_1-C_8) alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido;

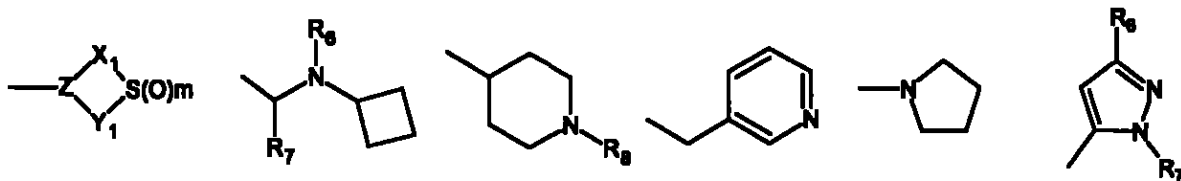
R^1 es heteroarilo o arilo;

R^2 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, (C_1-C_{10}) alquilo, (C_2-C_{10}) heteroalquilo, hetero (C_1-C_{10}) cicloalquilo, (C_1-C_{10}) alquilarilo, y (C_2-C_{10}) heteroalquilarilo u opcionalmente R^2 se puede combinar con L para formar un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por N, O y S;

R^3 se encuentra ausente o es un integrante seleccionado de entre el grupo

68

compuesto por $-H$, $-CHR^6R^7$, $-S(O)_mR^5$, $-S(O)_mN(R^8)R^9$, $-S(O)_mN(R^8)CH_2R^6$, $-N(R^8)SO_2R^5$, $-N(R^8)CH_2R^{10}$,



opcionalmente, R^3 se puede combinar con R^2 para formar un anillo de 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo compuesto por N, O y S;

R^4 es un miembro seleccionado de entre el grupo compuesto por (C_1-C_{20}) alquilo, (C_2-C_{20}) heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril (C_1-C_6) alquilo, heteroaril (C_2-C_6) heteroalquilo, aril (C_1-C_6) alquilo y aril (C_2-C_6) heteroalquilo;

R^5 se selecciona de entre el grupo compuesto por (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) heteroalquilo, arilo y heteroarilo;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo o (C_2-C_8) heteroalquilo;

R^8 es hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) heteroalquilo, heteroarilo o arilo;

R^9 es (C_1-C_8) alquilo;

R^{10} es arilo;

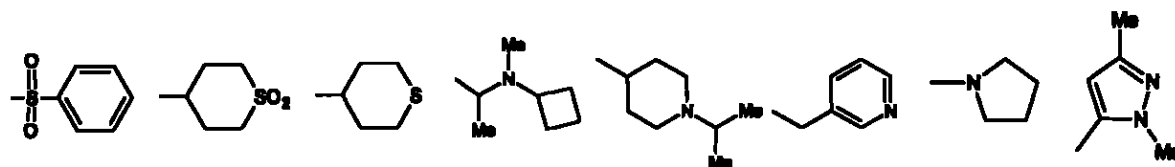
Z es CH o N;

X^1 es un enlace, (C_1-C_6) alquileno o (C_1-C_6) heteroalquileno;

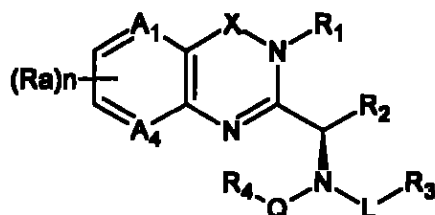
Y^1 es (C_1-C_6) alquileno; y

el subíndice m es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto conforme a la Reivindicación 1, en donde R^3 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por $-H$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$,



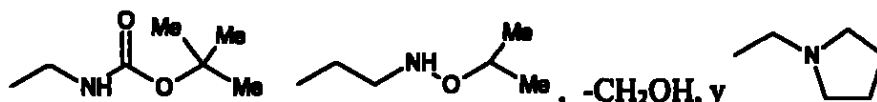
3. El compuesto conforme a la Reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):



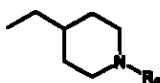
1a

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde $-X$ es $-C(O)=$;
5. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde A^4 es N.
6. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde A^4 es $C(R^b)$.
7. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde R^1 es un fenilo no sustituido o meta- o para-sustituido, en donde el sustituyente es un halógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) heteroalquilo, (C_1-C_8) alkoxi, o (C_1-C_8) heteroalkoxi.
8. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde R^2 es un integrante seleccionado de entre el grupo CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$,

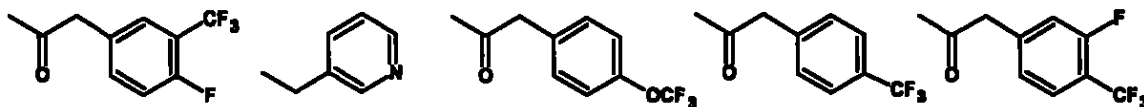


9. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde Q es -C(O)-.
10. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde L es un enlace, -CH₂- ó -CH₂CH₂-.
11. El compuesto conforme a la Reivindicación 3, en donde -L-R³ cuando se toman

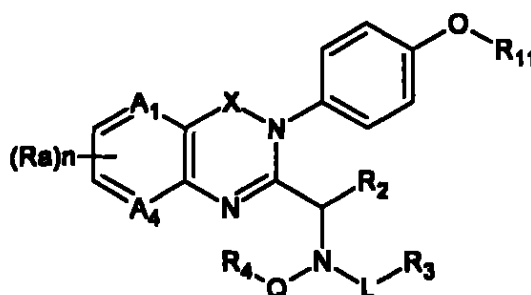


en su conjunto son

- 12. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde -Q-R es**



13. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde R es para-cianofenil.
14. El compuesto de la Reivindicación 3 que tiene la fórmula (II):



II

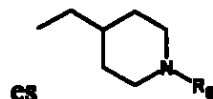
o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R¹¹ es hidrógeno, (C₁-C₄)alquilo o (C₂-C₈)heteroalquilo.

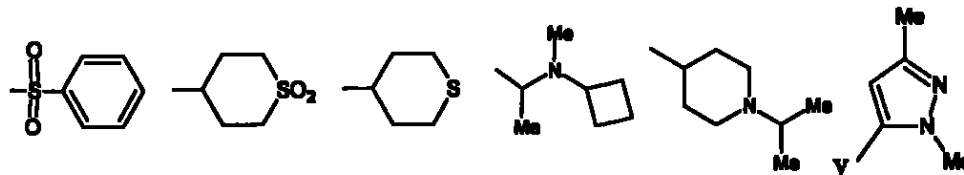
15. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde R^{11} es -H, -CH₃, -CH₂CH₃, o -CH₂CF₃.

16. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde X es -C(O)-.

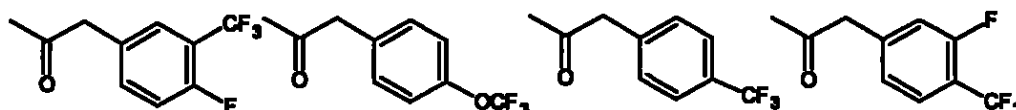
17. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde R² es metilo y -L-R³



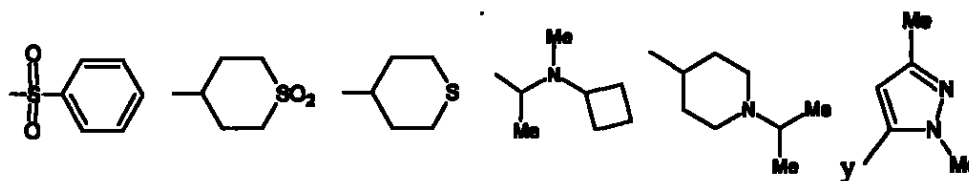
18. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde R³ es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃,



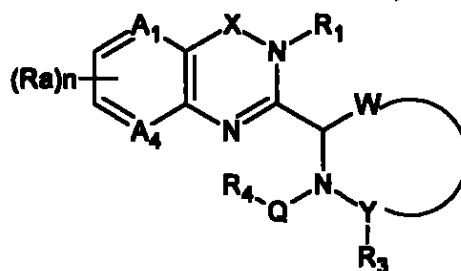
19. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde -Q-R⁴ es



20. El compuesto de la Reivindicación 19, en donde R³ es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃,



21. Un compuesto que tiene la fórmula (III):



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

A¹ y A⁴ son independientemente C(R^b) o N;

Q es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C₁-C₈)alquileo, (C₂-C₈)heteroalquileo, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂CO-, -CH₂SO-, y -CH₂SO₂-;

cada uno de W y Y es independientemente un carbono o un heteroátomo y W y Y están enlazados uno al otro formando un anillo cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros es no sustituido o sustituido con halógeno, NH₂, NO₂, (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo,

71

heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo;

X es -CH₂-, SO₂ ó -C(O)-;

R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂;

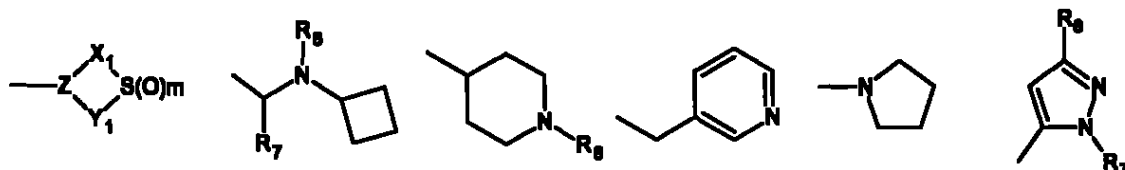
R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂;

el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3;

cada uno de R', R'' y R''' es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido;

R¹ es heteroarilo o arilo;

R³ se encuentra ausente o es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por -H, -CHR⁶R⁷, -S(O)_mR⁵, -S(O)_mN(R⁸)R⁹, -S(O)_mN(R⁸)CH₂R⁶, -N(R⁸)SO₂R⁵, -N(R⁸)CH₂R¹⁰,



R⁴ es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo;

R⁵ se selecciona de entre el grupo compuesto por (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, arilo y heteroarilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo o (C₂-C₈)heteroalquilo;

R⁸ es hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, heteroarilo o arilo;

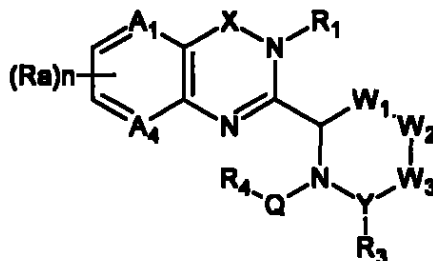
R⁹ es (C₁-C₈)alquilo; y

R¹⁰ es arilo.

22. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde A¹ es C(R^b).
23. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde A⁴ es N.
24. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde X es C(O).

25. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde R^1 es para-cianofenil.

26. Un compuesto que tiene la fórmula (IV):



IV

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

W^1 se encuentra ausente o se selecciona de entre el grupo compuesto por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CH₂-, o -NR¹¹-;

W^2 y Y son independientemente -CH₂-, -CHR¹²-, -CH=, -CR¹²=, -NH-, -N=, o -NR¹²-;

W^3 se encuentra ausente o es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CHR¹³-, -CH=, -CR¹³=, -NH-, -N=, o -NR¹³-;

A^1 y A^4 son independientemente C(R^b) o N;

Q es un elemento seleccionado de entre el grupo compuesto por un enlace, (C₁-C₈)alquileno, (C₂-C₈)heteroalquileno, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂CO-, -CH₂SO- y -CH₂SO₂-;

X es -CH₂-, SO₂ ó -C(O)-;

R^a se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN and -NO₂;

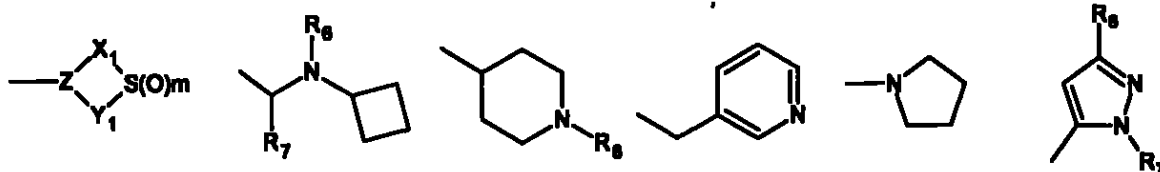
R^b se selecciona de entre el grupo compuesto por -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂;

el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3;

cada uno de R', R'' y R''' es independientemente H, (C₁-C₈)alquilo no sustituido, heteroalquilo, arilo no sustituido, o arilo sustituido;

R^1 es heteroarilo o arilo;

R^3 se encuentra ausente o es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por -H, -CHR⁶R⁷, -S(O)_mR⁵, -S(O)_mN(R⁸)R⁹, -S(O)_mN(R⁸)CH₂R⁵, -



R^4 es un integrante seleccionado de entre el grupo compuesto por (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo;

R^5 se selecciona de entre el grupo compuesto por (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, arilo y heteroarilo;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo o (C₂-C₈)heteroalquilo,

R^8 es hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, heteroarilo o arilo;

R^9 es (C₁-C₈)alquilo;

R^{10} es arilo;

R^{11} se selecciona de entre el grupo compuesto por hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)heteroalquilo, arilo y heteroarilo; y

R^{12} y R^{13} son independientemente (C₁-C₂₀)alquilo, (C₂-C₂₀)heteroalquilo, heteroarilo, arilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₂-C₆)heteroalquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y aril(C₂-C₆)heteroalquilo.

27. El compuesto de la Reivindicación 26, en donde A^1 es C(R^b).

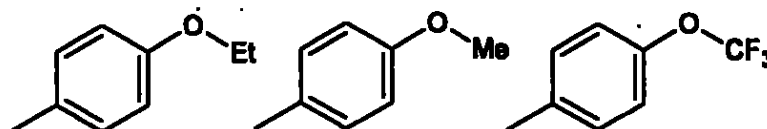
28. El compuesto de la Reivindicación 27, en donde A^4 es N.

29. El compuesto de la Reivindicación 27, en donde A^4 es C(R^b).

30. El compuesto de la Reivindicación 27, en donde X es -C(O)-.

31. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde R^1 es a es un fenilo no sustituido o meta- o para- sustituido, en donde el sustituyente es un halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)heteroalquilo, (C₁-C₈)alkoxi, o (C₁-C₈)heteroalkoxi.

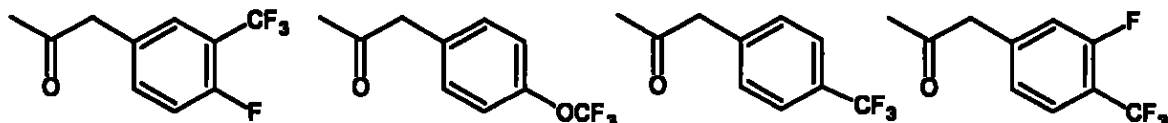
32. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde R^1 es



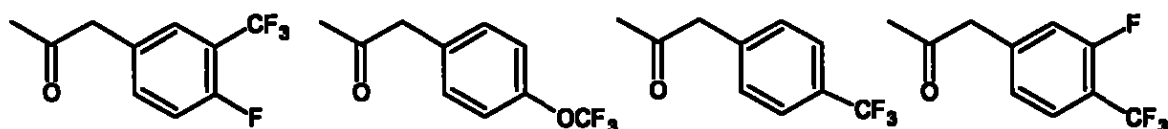
33. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde R^1 es para-cianofenil.

34. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde Q es -C(O)-.

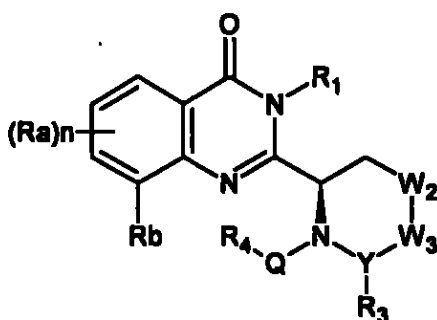
35. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde -Q- R^4 es



36. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde W^1 es $-\text{CH}_2-$.
37. El compuesto de la Reivindicación 30 o la Reivindicación 36, en donde W^2 es $-\text{N}=$, $-\text{NH}-$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)-$.
38. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde W^1 , W^3 , y Y son cada uno $-\text{CH}_2-$.
39. El compuesto de la Reivindicación 30, en donde W es $-\text{CH}_2-$, W^2 es $-\text{N}=$, W^3 se encuentra ausente y Y es $-\text{CH}-$ o $-\text{CR}^{12}-$.
40. El compuesto de la Reivindicación 38, en donde W^2 es $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{NH}-$.
41. El compuesto de la Reivindicación 40, en donde $-\text{Q}-\text{R}^4$ es

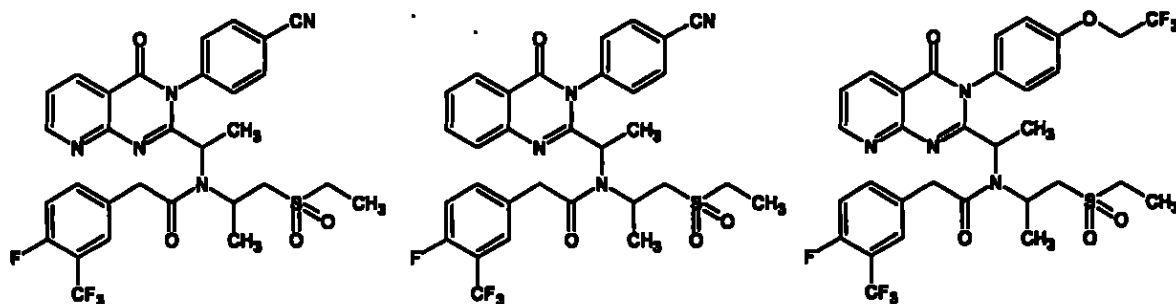


42. El compuesto de la Reivindicación 41, en donde A^4 es $-\text{CHa}-$.
43. El compuesto de la Reivindicación 22, que tiene la fórmula (V):



V

44. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de entre el grupo compuesto por



45. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 21 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente

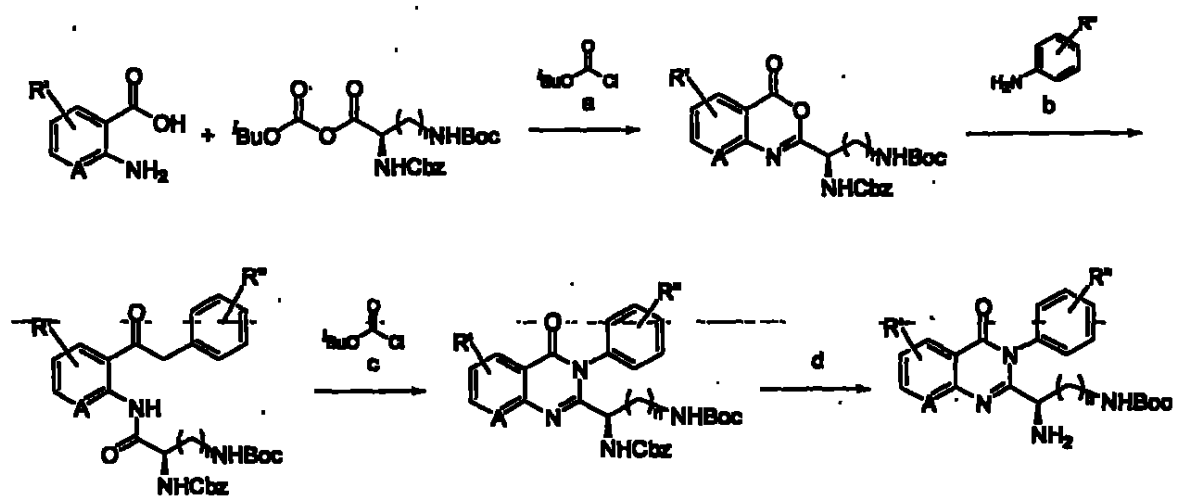
acceptable.

46. Un método para tratar una afección o enfermedad inflamatorio o inmunitaria en un sujeto, el cual método comprende administrarle a un sujeto que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a la Reivindicación 1.
47. El método de la Reivindicación 46, en donde la mencionada afección o enfermedad inflamatoria o inmunitaria se selecciona de entre el grupo compuesto por enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, aterosclerosis, encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, psoriasis, eczema, urticaria, diabetes tipo 1, asma, conjuntivitis, otitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, síndrome de Behçet, gota, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, situaciones de transplante de órganos, situaciones de transplante de piel y enfermedad injerto contra huésped.
48. El método de la Reivindicación 47, en donde el mencionado compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico, en donde el mencionado segundo agente terapéutico es útil para tratar enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, aterosclerosis, encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, psoriasis, eczema, urticaria, diabetes tipo 1, asma, conjuntivitis, otitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, dermatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, síndrome de Behçet, gota, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, situaciones de transplante de órganos, situaciones de transplante de piel o enfermedad injerto contra huésped.
49. El método de la Reivindicación 46, en donde la mencionada afección o enfermedad inflamatoria o inmunitaria se selecciona de entre el grupo compuesto por esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, psoriasis, asma, enfermedad intestinal inflamatoria, situaciones de transplante de órganos y situaciones de transplante de piel.
50. El método de la Reivindicación 46, en donde el mencionado compuesto modula el receptor CXCR3.
51. Un método para la modulación de la función del receptor CXCR3 en una célula,

que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de la Reivindicación 1.

52. Un método para la modulación de la función del receptor CXCR3, que comprende poner en contacto una proteína CXCR3 con un compuesto de la Reivindicación 1.

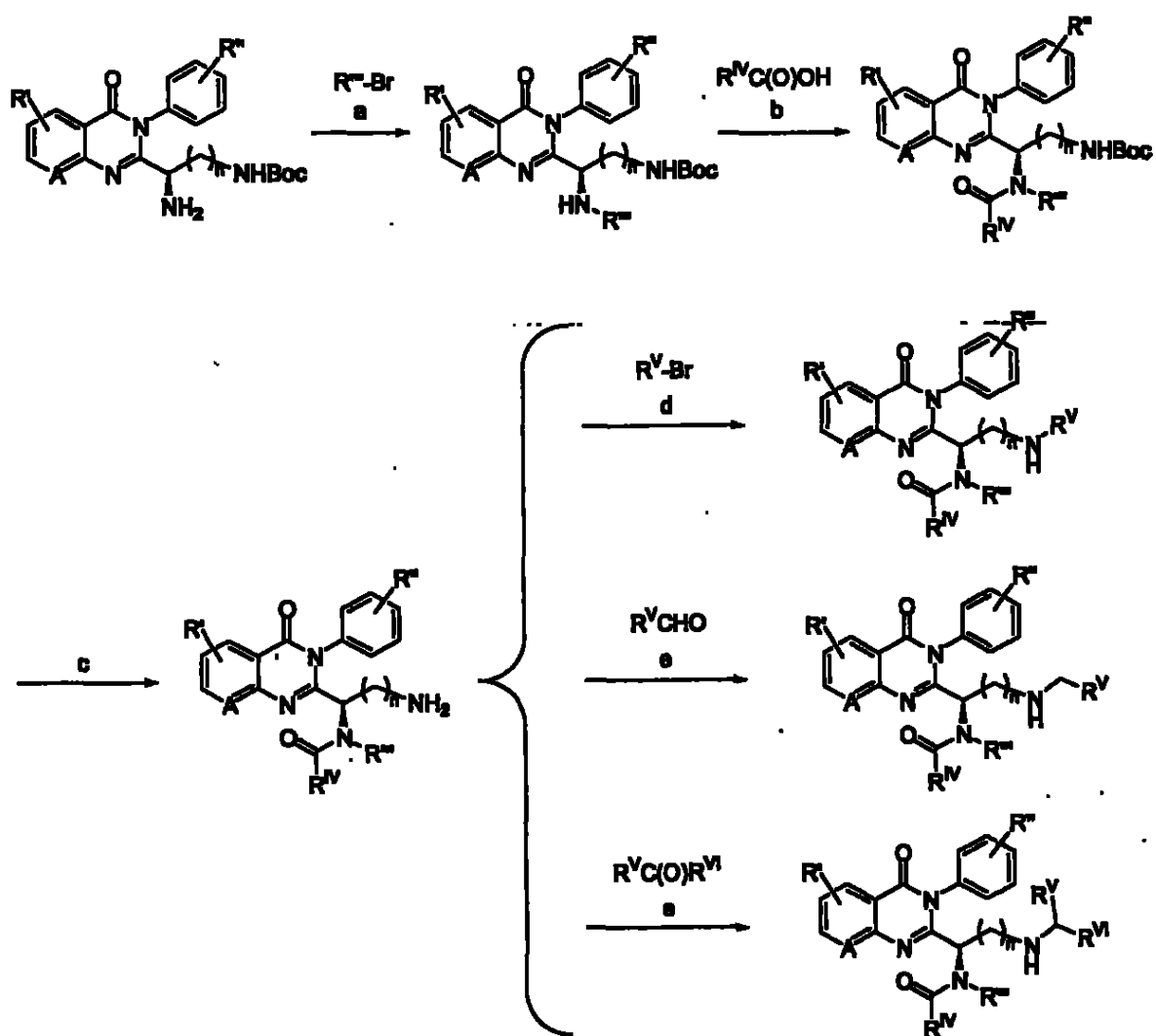
FIG. 1



a. NMM, CH_2Cl_2 , $-20^\circ C$, 12h; b. CH_2Cl_2 , $-20^\circ C$, 4h; c. NMM, CH_2Cl_2 , $-20^\circ C$, 2h; d. cat. Pd-on-carbon, 1,3-cyclohexadiene, EtOH, RT.

78

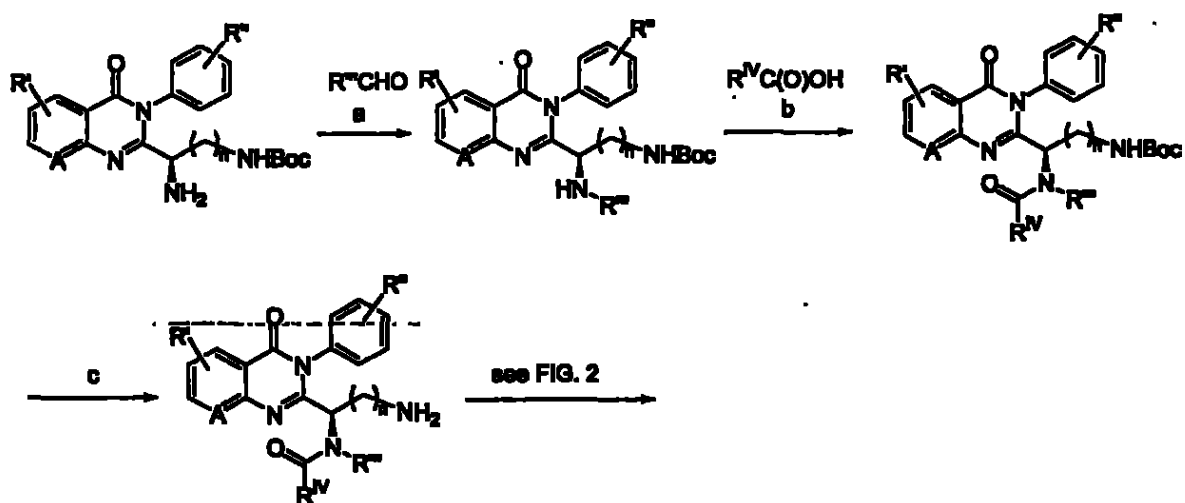
FIG. 2



a. KI, K_2CO_3 , DMF, RT-80° C; b. NMM, EDC, HOBT, DMF, RT; c. TFA, CH_2Cl_2 , 0° C-RT; d. KI, K_2CO_3 , DMF, RT-80° C; e. $\text{Na(OAc)}_2\text{BH}$, DCE, 0° C-RT.

29

FIG. 3



a. $Na(OAc)_3BH$, DCE, $0^\circ C$ -RT; b. NMM, EDC, HOBT, DMF, RT; c. TFA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ -RT.

F RMATO DE DIGITALIZACIO
RELACION DE ANEXOS

Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100

80

Expediente No		No de Folio
07007670		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Acta Final

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

.(21) No. SOLICITUD 077670

.(51) INT.CL: C07D 471/04

.(22) FECHA DE PRESENTACION 26/01/2007

.(71) SOLICITANTE:

AMGEN SF, LLC

.(30) PRIORIDAD

.(31) No. DE SOLICITUD 60/583,901

.(72) INVENTOR(ES):

Zi-Fe Fu; Michael G. Johnson; An-Rong Li;
Andrew P. Marcus; Julio C. Medina;
Philippe Bergeron; Xiaoli Chen; Jeffrey
Deignan; Xiaohui Du; Jason A. Duquette;
Darin Gustin; Jeffrey T. Mihalic

.(32) FECHA DE PRESENTACION Junio 28, 2004

.(33) PAIS E.U.A.

.(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: DERIVADOS FUSIONADOS DE LAS PRIMIDINAS Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR CXCR3, UTILES PARA LA PREVENCION Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y DE LA INMUNOREGULACION

.(57) RESUMEN

La presente invención se relaciona con novedosos moduladores del receptor CXCR3, composiciones que comprenden los compuestos novedosos y sus métodos de uso para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos y enfermedades inflamatorias y de la inmunoregulación, incluidos asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis y aterosclerosis.

WORLD
INTELLECTUAL
PROPERTY
ORGANIZATION



IP SERVICES

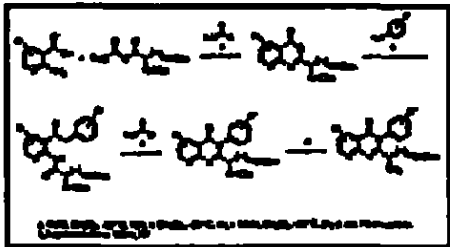


Home IP Services PatentScope Patent Search



Search result: 1 of 1

(WO/2006/004915) FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES AND COMPOSITIONS THEREOF AS CXCR3 RECEPTOR MODULATORS, USEFUL IN PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY AND IMMUNOREGULATORY DISORDERS AND DISEASES

Biblio. Data	Description	Claims	National Phase	Notices	Documents
Latest bibliographic data on file with the International Bureau					
Publication Number: WO/2006/004915 International Application No.: PCT/US2005/023251 Publication Date: 12.01.2006 International Filing Date: 28.08.2005					
Int. Class.: A61K 31/519 (2006.01), A61P 29/00 (2006.01), A61P 37/00 (2006.01), C07D 239/51 (2006.01), C07D 471/04 (2006.01)					
Applicants: AMGEN SF, LLC [US/US]; 1120 Veterans Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US) (All Except US). FU, Zica [CN/US]; 788 Santa Maria Lane, Foster City, CA 94404 (US) (US Only). JOHNSON, Michael, G. [US/US]; 409 Clipper Street, San Francisco, CA 94114 (US) (US Only). LI, An-Rong [CN/US]; 1233 Maricle Circle, So., San Francisco, CA 94080 (US) (US Only). MARCUS, Andrew, P. [US/US]; 2500 Durant Avenue, #225, Berkeley, CA 94704 (US) (US Only). MEDINA, Julio, C. [US/US]; 1407 Cedar Street, San Carlos, CA 94070 (US) (US Only). BERGERON, Philippe [CA/US]; 1508 South Claremont, Unit A, San Mateo, CA 94402 (US) (US Only). CHEN, Xiaoli [US/US]; 840 Hobart Avenue, San Mateo, CA 94402 (US) (US Only). DEIGNAN, Jeffrey [US/US]; 500 29th Street, San Francisco, CA 94131 (US) (US Only). DU, Xiaohui [US/US]; 987 Marquette Lane, Foster City, CA 94404 (US) (US Only). DUQUETTE, Jason, A. [US/US]; 2753 S. Norfolk Street, #310, San Mateo, CA 94403 (US) (US Only). GUSTIN, Darin [US/US]; 433 Kahoe Avenue, Half Moon Bay, CA 94019 (US) (US Only). MIHALIC, Jeffrey, T. [US/US]; 300 3rd.Street, #523, San Francisco, CA 94107 (US) (US Only).					
Inventors: FU, Zica [CN/US]; 788 Santa Maria Lane, Foster City, CA 94404 (US). JOHNSON, Michael, G. [US/US]; 409 Clipper Street, San Francisco, CA 94114 (US). LI, An-Rong [CN/US]; 1233 Maricle Circle, So., San Francisco, CA 94080 (US). MARCUS, Andrew, P. [US/US]; 2500 Durant Avenue, #225, Berkeley, CA 94704 (US). MEDINA, Julio, C. [US/US]; 1407 Cedar Street, San Carlos, CA 94070 (US). BERGERON, Philippe [CA/US]; 1508 South Claremont, Unit A, San Mateo, CA 94402 (US). CHEN, Xiaoli [US/US]; 840 Hobart Avenue, San Mateo, CA 94402 (US). DEIGNAN, Jeffrey [US/US]; 500 29th Street, San Francisco, CA 94131 (US). DU, Xiaohui [US/US]; 987 Marquette Lane, Foster City, CA 94404 (US). DUQUETTE, Jason, A. [US/US]; 2753 S. Norfolk Street, #310, San Mateo, CA 94403 (US). GUSTIN, Darin [US/US]; 433 Kahoe Avenue, Half Moon Bay, CA 94019 (US). MIHALIC, Jeffrey, T. [US/US]; 300 3rd.Street, #523, San Francisco, CA 94107 (US).					
Agent: ISOGNA, Anthony, M.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-8702 (US).					
Priority Data: 60/583,901 28.08.2004 US					
Title: FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES AND COMPOSITIONS THEREOF AS CXCR3 RECEPTOR MODULATORS, USEFUL IN PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY AND IMMUNOREGULATORY DISORDERS AND DISEASES					
Abstract: Compounds are provided having the formula: wherein variables R^a, R¹, R², R³, R⁴, A¹, A⁴, L, Q, X and subscript n as described herein. The subject compounds are useful for treatment of inflammatory and immune conditions and diseases. Compositions and methods of treatment using the subject compounds are also provided. For example, the subject methods are useful for treatment of inflammatory and immune disorders and disease such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, and inflammatory bowel disease. 					
Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).					
Publication Language: English (EN)					
Filing Language: English (EN)					

03



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-007670-00000-0000

Fecha_Fes 2007-01-26 15:54:06 Dep 2000 INCREACIONES

T13 11 PATENTE/11

8 376 PASNACIONALI

181411 PRESENTACION

10/07/07 11

Carrera 13.No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

24

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN

REFERENCIA	Radicación No.	7 7670
	Solicitud internacional	PCT/US2005/023251
	Fecha inicio fase nacional	28/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2579

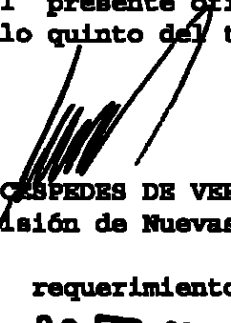
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 FEB. 2007 a las 16 horas.