



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 329 356**

51) Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01) **C07D 233/54** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01) **C07D 257/04** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01) **C07D 231/16** (2006.01)  
**C07D 249/12** (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 231/38** (2006.01) **C07D 231/18** (2006.01)  
**C07D 231/12** (2006.01) **C07D 231/14** (2006.01)  
**C07D 231/56** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01) **C07D 473/34** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01) **C07D 235/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **03737057 .4**

96) Fecha de presentación : **11.06.2003**

97) Número de publicación de la solicitud: **1531822**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54

Título: **Derivados de piperazina 1-arilo-4-sustituídos utilizados como antagonistas de CCR1 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias.**

30

Prioridad: **12.06.2002 US 453711 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.11.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.11.2009**

73

Titular/es: **ChemoCentryx, Inc.**  
**850 Maude Avenue**  
**Mountain View, California 94043, US**

72

Inventor/es: **Pennell, Andrew, M., K.;**  
**Aggen, James, B.;**  
**Wright, J., J., Kim;**  
**Sen, Subhabrata;**  
**McMaster, Brian, E.;**  
**Dairaghi, Daniel, Joseph y**  
**Martichonok, Valeri V.**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 329 356 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina 1-arilo-4-sustituidos utilizados como antagonistas de CCR1 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

5

**Antecedentes de la invención**

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

10

La salud humana depende de la capacidad del organismo para detectar y destruir patógenos foráneos que podrían por lo demás aprovechar recursos valiosos del individuo y/o inducir enfermedad. El sistema inmunitario, que comprende leucocitos (glóbulos blancos (GB): linfocitos T y B, monocitos, granulocitos macrófagos, células NK, mastocitos, células dendríticas, y células inmunitarias derivadas (por ejemplo; osteoclastos)), tejidos linfoides y vasos linfoides, es el sistema de defensa del organismo. Para combatir la infección, los glóbulos blancos circulan por todo el organismo detectando patógenos. Una vez detectado un patógeno, las células inmunitarias innatas y las células T citotóxicas en particular se reclutan al sitio de infección para destruir el patógeno. Las quimiocinas actúan como balizas moleculares para el reclutamiento y la activación de células inmunitarias, tales como linfocitos, monocitos y granulocitos, identificando los sitios en los que existen patógenos.

15

20

A pesar de la regulación de los patógenos por el sistema inmunitario, se puede desarrollar cierta señalización inapropiada por quimiocinas y ha sido atribuida al desencadenamiento o mantenimiento de trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otros. Por ejemplo, en la artritis reumatoide, la acumulación de quimiocinas desreguladas en las articulaciones atrae y activa la infiltración de macrófagos y células T. Las actividades de estas células inducen la proliferación de células sinoviales que conduce, al menos en parte, a inflamación y pérdida final de hueso y cartílago (véase, DeVries, M.E., *et al.*, *Semin Immunol* 11(2):95-104 (1999)). Un rasgo distintivo de algunas enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple es el reclutamiento de monocitos/macrófagos y células T mediado por quimiocinas en el sistema nervioso central (véase, Kennedy, *et al.*, *J. Clin. Immunol.* 19(5):273-279 (1999)). El reclutamiento por quimiocinas de GB destructivos en trasplantes ha sido implicado en su posterior rechazo. Véase, DeVries, M.E., *et al.*, *idem.* Puesto que las quimiocinas juegan un papel central en la inflamación y el desarrollo de los linfocitos, la capacidad para manipular específicamente su actividad tiene un impacto enorme en la mejoría y la detención de enfermedades que actualmente no tienen un tratamiento satisfactorio. Además, se puede minimizar el rechazo de trasplantes sin los efectos generalizados y complicados de los costosos fármacos inmunosupresores.

25

30

35

Las quimiocinas, un grupo de más de 40 péptidos pequeños (7-10 kD), se unen a receptores expresados primordialmente sobre los GB o las células inmunitarias derivadas, y señalizan a través de cascadas de señalización acopladas a la proteína G mediando sus funciones quimioatrayentes y quimioestimulantes. Los receptores se pueden unir a más de un ligando; por ejemplo, el receptor CCR1 se une a RANTES (reguladores de la activación de células T expresadas normales), MIP-1 $\alpha$  (proteína inflamatoria de macrófagos), MPIF-1/CK $\beta\delta$ , y la quimiocina Leucotactina (entre otras con menores afinidades). Hasta la fecha, se conocen 24 receptores de quimiocinas. El incontable número de quimiocinas, receptores de unión a múltiples ligandos, y diferentes perfiles de receptores en las células inmunitarias permite respuestas inmunitarias fuertemente controladas y específicas. Véase, Rossi, *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.* 18(1):217-242 (2000). La actividad de las quimiocinas se puede controlar a través de la modulación de su receptor correspondiente, tratando las enfermedades inflamatorias e inmunológicas relacionadas y posibilitando los trasplantes de órganos y tejidos.

40

45

50

55

60

65

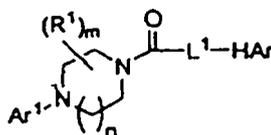
El receptor CCR1 y sus ligandos de quimiocinas, incluyendo, por ejemplo MIP-1 $\alpha$ , MPIF-1/CK $\beta\delta$ , leucotactina y RANTES, representan dianas terapéuticas significativas (véase Saeki, *et al.*, *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) puesto que han sido implicados en la artritis reumatoide, el rechazo de trasplantes (véase, DeVries, M.E., *et al.*, *idem.*), y la esclerosis múltiple (véanse, Fischer, *et al.*, *J Neuroimmunol.* 110(1-2):195-208 (2000); Izikson, *et al.* *J. Exp. Med* 192(7):1075-1080 (2000); y Rottman, *et al.*, *Eur. J. Immunol.* 30(8):2372-2377 (2000)). De hecho, se han descubierto anticuerpos bloqueadores de la función, ligandos de receptores de quimiocinas modificados y compuestos orgánicos pequeños, de algunos de los cuales se ha demostrado satisfactoriamente que previenen o tratan algunas enfermedades mediadas por quimiocinas (revisado por Rossi, *et al.*, *idem.*). Notablemente, en un modelo experimental de artritis reumatoide, el desarrollo de la enfermedad disminuye cuando se administra un ligando RANTES modificado, bloqueador de la señalización, (véase Plater-Zyberk, *et al.*, *Immunol Lett.* 57(1-3):117-120(1997)). Si bien las terapias con anticuerpos bloqueadores de la función y péptidos pequeños son prometedoras, adolecen de los peligros de degradación, vidas medias extremadamente cortas una vez administrados, y gasto prohibitivo para su desarrollo y fabricación, característicos de la mayoría de las proteínas. Son preferibles los compuestos orgánicos pequeños puesto que a menudo tienen vidas medias más largas *in vivo*, requieren dosis menores para ser eficaces, a menudo se pueden administrar oralmente, y por consiguiente son menos costosos. Algunos antagonistas orgánicos de CCR1 se han descrito previamente (véanse, Hesselgesser, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 273(25):15687-15692 (1998); Ng, *et al.*, *J. Med. Chem.* 42(22):4580-4694 (1999); Liang, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275(25): 19000-19008 (2000); y Liang, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 389(1):41-49 (2000)). En vista de la eficacia demostrada para el tratamiento de la enfermedad en modelos

## ES 2 329 356 T3

animales (véase, Liang, *et al.*, J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000)), ha continuado la búsqueda para identificar compuestos adicionales que puedan utilizarse en el tratamiento de las enfermedades mediadas por la señalización de CCR1.

### 5 Breve compendio de la invención

La presente invención proporciona el uso de un compuesto que tiene la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar enfermedades o condiciones mediadas por CCR1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto. En la fórmula anterior, el subíndice *m* representa un número entero de 1 a 2, preferiblemente 1. El subíndice *n* representa un número entero de 0 a 10, limitado por el número de posiciones de sustituyentes disponibles en el anillo de piperazina u homopiperazina a las que está unido. Por ejemplo, los derivados de piperazina (*n* es 1) pueden tener de 0 a 8 grupos  $R^1$ , preferiblemente de 0 a 4 grupos  $R^1$ , y más preferiblemente, 0, 1 o 2 grupos  $R^1$ . Cada  $R^1$  es un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$  y alquinilo  $C_2-C_8$ ,  $-COR^a$ ,  $-CO_2R^3$ ,  $-CONR^aR^b$ ,  $-NR^aCOR^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-X^1CO_2R^a$ ,  $-X^1CONR^aR^b$ ,  $-X^1NR^aCOR^b$ ,  $-X^1SO_2R^a$ ,  $-X^1SO_2NR^aR^b$ ,  $X^1NR^aR^b$ ,  $-X^1OR^a$ , donde  $X^1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alqueno  $C_1-C_4$ , alqueniilo  $C_2-C_4$  y alquinilo  $C_2-C_4$  y cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes  $R^1$  está sustituida opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NH(alquilo  $C_1-C_8$ ) y N(alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>.

El símbolo  $Ar^1$  representa fenilo sustituido con uno a tres  $R^2$  sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^c$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-NR^eS(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^eR^d$  y  $-N_3$  donde cada uno de  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$  y alquinilo  $C_2-C_8$  y cada uno de  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$  y alquinilo  $C_2-C_8$  y donde las porciones alifáticas de cada uno de  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  están sustituidos adicionalmente opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NH(alquilo  $C_1-C_8$ ) y N(alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>.

El símbolo HAr representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo y benzopirazolilo y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo de pirazolilo o a través de un átomo de nitrógeno de la porción pirazólica del anillo fusionado respectivamente, cada uno de los cuales está sustituido con uno a cinco sustituyentes  $R^3$  seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-N_3$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3OC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3CN$ ,  $-X^3NO_2$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$  y  $-X^3N_3$  donde  $X^3$  se selecciona del grupo que consiste en alqueno  $C_1-C_4$ , alqueniilo  $C_2-C_4$  y alquinilo  $C_2-C_4$  y cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , y ariloxi-alquilo  $C_1-C_4$ , y cada uno de  $R^h$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_1-C_4$ , y ariloxi-alquilo  $C_1-C_4$ , y las porciones alifáticas de  $R^f$ ,  $R^g$  y  $R^h$  están sustituidas adicionalmente opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NH(alquilo  $C_1-C_8$ ) y N(alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub> y donde cualquiera de los grupos fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o oxadiazolilo  $R^3$  presentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ .

El símbolo L<sup>1</sup> representa un -CH<sub>2</sub>- y está sustituido opcionalmente con fenilo, -R<sup>k</sup>, -X<sup>4</sup>OR<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>OC(O)R<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, -X<sup>4</sup>SR<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>CN o -X<sup>4</sup>NO<sub>2</sub> donde X<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>i</sup> y R<sup>j</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxi-  
 5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cada uno de R<sup>k</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar las enfermedades o condiciones  
 10 realizadas por CCR1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto. En ciertas realizaciones preferidas, el grupo conector -CH<sub>2</sub>- no está sustituido, mientras que en otras realizaciones preferidas, están presentes sustituyentes que pueden aumentar el reparto en disolventes seleccionados o en tejidos seleccionados.

Además la presente invención proporciona adicionalmente compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 proporciona grupos Ar<sup>1</sup> seleccionados y preferidos para los compuestos de fórmulas I, II y III.  
 20 Las Figuras 2 y 3 proporcionan grupos HAr seleccionados y preferidos para los compuestos de fórmulas I, II, III y IV.  
 Las Figuras 4A-4C proporcionan estructuras de sustancias de partida asequibles comercialmente seleccionadas.  
 25 Las Figuras 5A-5N proporcionan estructuras de compuestos seleccionados y preferidos de fórmula I.

### Descripción detallada de la invención

#### I. Abreviaturas y Definiciones

30 El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a no ser que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designados (esto es, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término “al-  
 35 quenilo” hace referencia a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces dobles. De un modo similar, el término “alquinilo” hace referencia a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término “cicloal-  
 40 quilo” hace referencia a anillos hidrocarbonados que tienen el número indicado de átomos anulares (p. ej., cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y que están completamente saturados o tienen no más de un enlace doble entre los vértices del anillo. “Cicloalquilo” también supone la referencia a anillos hidrocarbonados bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, etc.

El término “alquilenilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de  
 45 un alcano, como se ilustra mediante -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tienen 10 o átomos de carbono o menos en la presente invención. Un “alquilo inferior” o “alquilenilo inferior” es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que tiene generalmente cuatro átomos de carbono o menos.

50 Los términos “alcoxi”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tioalcoxi) se utilizan en su sentido convencional, y hacen referencia a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, para los grupos dialquilamino, las porciones alquílicas pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que esté unida cada una. Por lo tanto, se pretende que un grupo representado como -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> incluya piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo), azetidino y similares.  
 55

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significa, a no ser que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, se pretende que términos tales como “haloalquilo”, incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se pretende que el término “haloalquilo C<sub>1</sub>-  
 60 C<sub>4</sub>” incluya trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término “arilo” significa, a no ser que se indique lo contrario, un grupo hidrocarbonado, típicamente aromático, poliinsaturado, que puede ser un anillo sencillo o un anillo múltiple (hasta tres anillos) que están fusionados o unidos covalentemente. El término “heteroarilo” hace referencia a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están oxidados opcionalmente, y el átomo o los átomos de nitrógeno están cuaternarizados opcionalmente. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitantes de los grupos heteroarilo incluyen 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo,  
 65

## ES 2 329 356 T3

1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 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, benzopirazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arílicos y heteroarílicos indicados antes se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos antes.

Para abreviar, el término “arilo” cuando se utiliza combinado con otros términos (p. ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto arílicos como heteroarílicos como se ha definido antes. De este modo, se pretende que el término “arilalquilo” incluya los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares).

Los términos anteriores (p. ej., “alquilo”, “arilo” y “heteroarilo”), en algunas realizaciones, incluirán las formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan más abajo. Para abreviar, los términos arilo y heteroarilo harán referencia a las versiones sustituidas o no sustituidas según se proporciona más abajo, mientras que se pretende que el término “alquilo” y los radicales alifáticos relacionados hagan referencia a la versión no sustituida, a no ser que se indique que está sustituida.

Los sustituyentes para los radicales alquílicos (incluyendo los grupos referidos a menudo como alquileo, alqueno, alquino y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R'R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -CN y -NO<sub>2</sub> en un número que oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. Cada uno de R', R'' y R''' hace referencia independientemente a hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> no sustituidos, heteroalquilo no sustituidos, arilo no sustituidos, arilo sustituidos con 1-3 halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> no sustituidos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o grupos arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituidos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-miembros. Por ejemplo, se pretende que -NR'R'' incluya 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De un modo similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo varían y se seleccionan generalmente entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR'C(O)NR'R'', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en un número que oscila de cero al número total de valencias libres del sistema anular aromático; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo no sustituido y heteroarilo, (aril no sustituido)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arílicos anteriores unidos a un átomo anular con una traba alquilénica de 1-4 átomos de carbono.

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

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término “heteroátomo” incluya oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Se pretende que el término “sales farmacéuticamente aceptables” incluya sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes concretos encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucasamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripipilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente alcalinas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecua-

do. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). - Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto alcalinas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sus sales de adición de base o ácido.

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

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

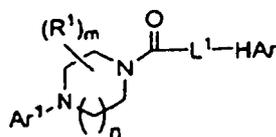
Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) estén abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, se puede realizar el radiomarcaje de los compuestos con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $H^3$ ), yodo 125 ( $I^{125}$ ) o carbono 14 ( $C^{14}$ ). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

## II. General

La presente invención deriva del descubrimiento de que los compuestos de fórmula I (así como las fórmulas subgenéricas II, III y IV) actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1. Esta actividad antagonista ha sido confirmada adicionalmente en ensayos animales para inflamación, uno de los estados de enfermedad distintivos de CCR1. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR1, y como controles en análisis para la identificación de antagonistas competitivos de CCR1.

## III. Compuestos

Los compuestos utilizados en la presente invención tienen la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la fórmula anterior, el subíndice n representa un número entero de 1 a 2, preferiblemente 1. El subíndice m representa un número entero de 0 a 10, limitado por el número de posiciones de sustituyentes disponibles en el anillo de piperazina u homopiperazina a las que está unido. Por ejemplo, los derivados de piperazina (n es 1) pueden tener de 0 a 8 grupos  $R^1$ , preferiblemente de 0 a 4 grupos  $R^1$ , y más preferiblemente, 0, 1 o 2 grupos  $R^1$ .

El símbolo  $Ar^1$  representa fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes  $R^2$  seleccionados independientemente entre halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^c$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ ,  $-NR^cS(O)_2R^c$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$  y  $-N_3$  donde cada uno de  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$  y cada uno de  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ ,

## ES 2 329 356 T3

haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y donde las porciones alifáticas de cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> están sustituidos adicionalmente opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>.

5 Har es un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo y benzopirazolilo y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo de pirazolilo o a través de un átomo de nitrógeno de la porción pirazólica del sistema anular fusionado respectivamente, cada uno de los cuales está sustituido con uno a cinco R<sup>3</sup> sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub> donde X<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y las porciones alifáticas de R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están sustituidas adicionalmente opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub> y donde cualquiera de los grupos fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, o oxadiazolilo R<sup>3</sup> presentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>.

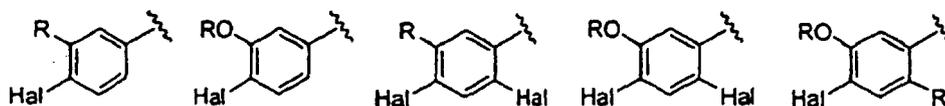
El símbolo L<sup>1</sup> representa un grupo conector que es -CH<sub>2</sub>- sustituido opcionalmente con -R<sup>k</sup>, -X<sup>4</sup>OR<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>OC(O)R<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, -X<sup>4</sup>SR<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>CN o -X<sup>4</sup>NO<sub>2</sub>, donde X<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, y cada uno de R<sup>i</sup> y R<sup>j</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cada uno de R<sup>k</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones preferidas, el grupo conector no está sustituido, mientras que en otras realizaciones preferidas, están presentes sustituyentes que pueden aumentar el reparto en disolventes seleccionados o en tejidos seleccionados.

Volviendo a la porción de piperazina u homopiperazina de los compuestos, cada uno de R<sup>1</sup> es un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -COR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>3</sup>, donde X<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>.

Están excluidos de la fórmula genérica anterior, así como de cada una de la fórmulas siguientes cuando la presente invención se refiere a un compuesto en una composición farmacéutica, los compuestos que son asequibles comercialmente o son conocidos de la literatura, incluyendo: Núm. Reg. CAS 492422-98-7, 1-[[4-bromo-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina; Núm. Ref. CAS 351986-92-0, 1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina; y Núm. Reg. CAS 356039-23-1, 1-[[3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina.

Se pueden esbozar varios grupos preferidos de realizaciones como sigue.

En un primer grupo de realizaciones preferidas los compuestos están representados por la fórmula I donde Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>2</sup> donde Ar<sup>1</sup> se selecciona entre los representados por:



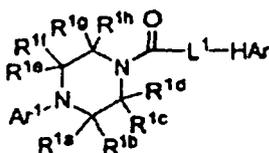
## ES 2 329 356 T3

donde Hal es F, Cl o Br y cada uno de R es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones preferidas adicionales, HAR se selecciona entre pirazolilo sustituido opcionalmente de uno a tres grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, tienilo, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub> donde R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En realizaciones adicionales preferidas, el subíndice n es 1, m es 0, 1 o 2, Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con uno a tres R<sup>2</sup> grupos, HAR es pirazolilo que está sustituido con tres R<sup>3</sup> grupos y L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En las realizaciones más preferidas de este, Ar<sup>1</sup> se selecciona entre los radicales fenilo sustituidos proporcionados en la Figura 1.

En un segundo grupo de realizaciones preferidas, los compuestos están representados por la fórmula I donde Ar<sup>1</sup> se selecciona entre fenilo, sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>2</sup> donde cada uno de R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno.

En un tercer grupo de realizaciones preferidas, los compuestos están representados por la fórmula I donde HAR se selecciona entre pirazolilo y, benzopirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo, -OR<sup>f</sup>, -COR<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>h</sup>, -CN, -SR<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, donde R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

En otro grupo de realizaciones preferidas, los compuestos están representados por la fórmula II:



**II**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, R<sup>1f</sup>, R<sup>1g</sup> y R<sup>1h</sup> representa un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. Los grupos restantes tienen los significados proporcionados antes con referencia a la fórmula I en su interpretación más completa.

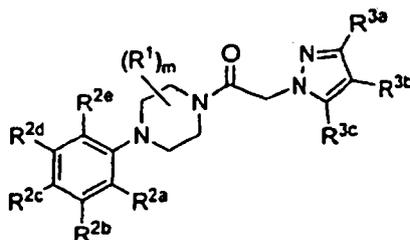
Más preferiblemente, L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo. En otras realizaciones adicionales preferidas, HAR se selecciona entre pirazolilo y benzopirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, tienilo, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, donde X<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y donde cualquiera de los grupos fenilo o tienilo presentes está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>. Aún más preferiblemente, HAR es pirazolilo o benzopirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente entre halógeno, fenilo, tienilo, -OR<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -COR<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>h</sup>, -CN, SR<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, donde cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Muy preferiblemente, HAR se selecciona entre los radicales pirazolilo sustituidos proporcionados en Figuras 2 y 3.

En un grupo relacionado de realizaciones preferidas, el compuesto está representado por la fórmula II anterior, donde Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>2</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>c</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -N<sub>3</sub> donde cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino

## ES 2 329 356 T3

C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, donde las porciones alquílicas de los sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o amino; L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-; HAR es pirazolilo o benzopirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo, OR<sup>f</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, NO<sub>2</sub>, R<sup>h</sup>, CN, SR<sup>f</sup>, S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, donde cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cada uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>1e</sup>, R<sup>1f</sup>, R<sup>1g</sup> y R<sup>1h</sup> son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde al menos seis de R<sup>1a</sup> a R<sup>1h</sup> son H.

En otro grupo más de realizaciones preferidas, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula III:

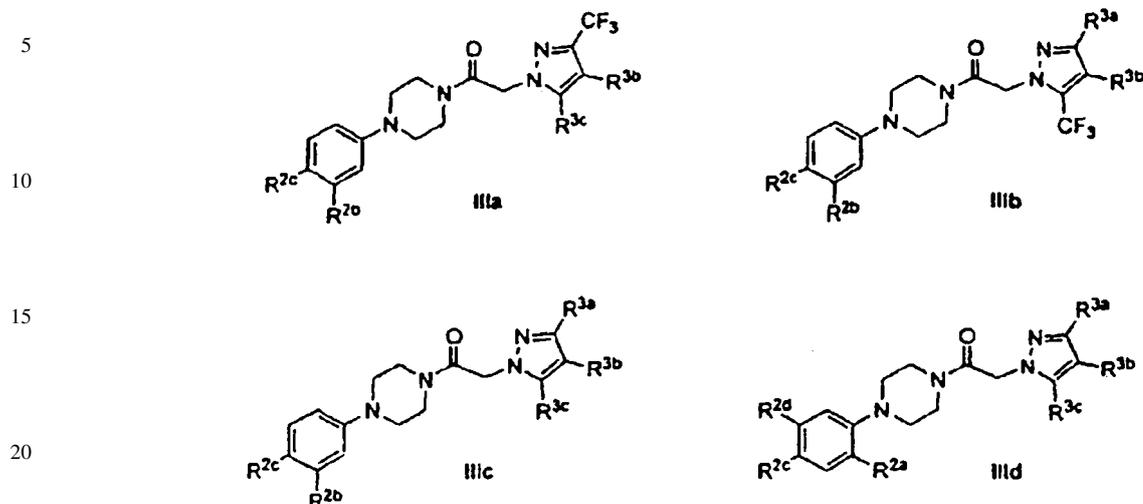


**III**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2; cada uno de R<sup>1</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup> y R<sup>2e</sup> son cada uno miembros seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>c</sup>, -CN, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -N<sub>3</sub> donde cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y donde las posiciones alifáticas de cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> están sustituidas opcionalmente adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son cada uno miembros seleccionados independientemente entre hidrógeno, halógeno, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> donde X<sup>3</sup> es alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y donde cualquiera de los grupos fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, o oxadiazolilo presentes está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>.

En el grupo preferido de fórmula III anterior, son particularmente preferidos algunos grupos de realizaciones. En un grupo de realizaciones particularmente preferidas, el subíndice m es 0 o 1 y al menos uno de R<sup>2a</sup> o R<sup>2e</sup> es hidrógeno. Más preferiblemente, al menos uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se selecciona entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Aún más preferiblemente, R<sup>2d</sup> es hidrógeno y al menos dos de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se seleccionan entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> siendo el miembro restante diferente de hidrógeno. En realizaciones relacionadas, y preferidas, m es 0 o 1 y al menos uno de R<sup>2a</sup> o R<sup>2e</sup> es hidrógeno, R<sup>2d</sup> es hidrógeno, R<sup>2c</sup> se selecciona entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub> y S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y al menos dos de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se seleccionan entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> siendo el miembro restante diferente de hidrógeno. En otro grupo de realizaciones particularmente preferidas, el subíndice m es 0 o 1; y R<sup>2a</sup> y R<sup>2e</sup> son ambos hidrógeno. Más preferiblemente, al menos uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se selecciona entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Aún más preferiblemente, al menos uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se selecciona entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y los miembros restantes de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son distintos de hidrógeno. En otro grupo más de realizaciones particularmente preferidas, el subíndice m es 0 o 1; y R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> son ambos hidrógeno. Más preferiblemente, al menos uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se selecciona entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Aún más preferiblemente, al menos uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se selecciona entre halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y los miembros restantes de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> son distintos de hidrógeno.

Otros grupos preferidos diferentes de la fórmula III anterior, son:



25 Volviendo primero a los compuestos de fórmula IIIa,  $R^{3b}$  es preferiblemente halógeno, nitro o ciano, más preferiblemente halógeno y muy preferiblemente cloro o bromo;  $R^{3c}$  es preferiblemente alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{2c}$  es halógeno y  $R^{2b}$  es  $-OR^c$  o  $R^e$  donde  $R^c$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y  $R^e$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O (alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_8$ ) y  $N$ (alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>.

30

Para los compuestos de fórmula IIIb,  $R^{3b}$  es preferiblemente halógeno, nitro o ciano, más preferiblemente halógeno y muy preferiblemente cloro o bromo;  $R^{3a}$  es preferiblemente alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{2c}$  es preferiblemente halógeno y  $R^{2b}$  es preferiblemente  $-OR^c$  o  $R^e$  donde  $R^c$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y  $R^e$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_8$ ) y  $N$ (alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>.

35

40 Para los compuestos de fórmula IIIc,  $R^{3a}$  se selecciona entre  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ , Ph y tienilo;  $R^{3b}$  es cloro o bromo;  $R^{3c}$  es preferiblemente alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{2c}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro; y  $R^{2b}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno.  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^e$  y  $-S(O)_2R^e$ , donde  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_8$ ) y  $N$ (alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>. En las realizaciones preferidas,  $R^{2c}$  es halógeno, ciano o nitro;  $R^{2b}$  es  $R^e$  o  $-OR^c$ ;  $R^{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ , Ph y tienilo;  $R^{3b}$  es cloro o bromo; y  $R^{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

45

50

En realizaciones relacionadas, y preferidas, se proporcionan compuestos de fórmula IIIc donde  $R^{3c}$  se selecciona entre  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ , Ph y tienilo;  $R^{3b}$  es cloro o bromo;  $R^{3a}$  es preferiblemente alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{2c}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro, preferiblemente halógeno; y  $R^{2b}$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^e$  y  $-S(O)_2R^e$ , donde  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_8$ ) y  $N$ (alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>. En las realizaciones más preferidas,  $R^{2c}$  es halógeno, ciano o nitro;  $R^{2b}$  es  $R^e$  o  $-OR^c$ ;  $R^{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ , Ph y tienilo; y  $R^{3b}$  es cloro o bromo.

55

60

65 Para los compuestos de fórmula IIId,  $R^{3a}$  se selecciona entre  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $SCH_3$ , Ph y tienilo;  $R^{3b}$  es cloro o bromo;  $R^{3c}$  es preferiblemente alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  $R^{2a}$  es preferiblemente diferente de hidrógeno, y se selecciona entre halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S$

## ES 2 329 356 T3

(O)R<sup>e</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; R<sup>2c</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro, preferiblemente halógeno; y R<sup>2d</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>; y no más de uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2d</sup> es hidrógeno. Preferiblemente, cada uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2d</sup> es diferente de hidrógeno. En las realizaciones más preferidas, R<sup>2a</sup> es diferente de hidrógeno; R<sup>2c</sup> es halógeno, ciano o nitro; R<sup>2d</sup> es R<sup>e</sup> o -OR<sup>c</sup>; R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>3b</sup> es cloro o bromo; y R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SHC<sub>3</sub>, Ph y tienilo.

En realizaciones relacionadas y preferidas, se proporcionan compuestos de fórmula III d donde R<sup>3c</sup> se selecciona entre NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, Ph y tienilo; R<sup>3b</sup> es cloro o bromo; R<sup>3a</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>2a</sup> es hidrógeno, halógeno, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; R<sup>2c</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o nitro; y R<sup>2d</sup> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, donde cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>; y no más de uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2d</sup> es hidrógeno. Preferiblemente, cada uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2d</sup> es diferente de hidrógeno. En las realizaciones más preferidas, R<sup>20</sup> es diferente de hidrógeno; R<sup>2c</sup> es halógeno, ciano o nitro; R<sup>2d</sup> es R<sup>e</sup> o -OR<sup>c</sup>; R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, Ph y tienilo; R<sup>3b</sup> es cloro o bromo; y R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

### IV. Composiciones Farmacéuticas

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

Se pretende que el término “composición” según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por “farmacéuticamente aceptable” se quiere significar que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y de liberación de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y luego, si fuera necesario, formando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el procedimiento o el estado de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y auto-emulsiones como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 20020012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes antioxidantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato cálcico, carbonato sódico, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granuladores y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de liberación controlada tal como monoestearato o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.256.108; 4.1666.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

## ES 2 329 356 T3

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, se pueden preparar emulsiones con un ingrediente no miscible con agua tal como un aceite y estabilizar con tensioactivos tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

Las suspensiones acuosas contienen las sustancias activas mezcladas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensoros, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidruros de hexitol, por ejemplo monooleato polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los mostrados antes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables y adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o agentes humectantes adecuados están ilustrados por los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidruros de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los ésteres parciales mencionados con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables y los disolventes que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados, estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales sustancias incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, el compuesto se puede administrar a través de liberación ocular por medio de soluciones o pomadas. Aún más, la liberación transdérmica, de los compuestos sujeto se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que la aplicación tópica incluya el uso de colutorios y gárgaras.

### V. Tratamiento de Enfermedades Moduladas por CCRI

La presente invención se refiere al tratamiento de las condiciones o enfermedades mediadas por CCRI administrando a un sujeto que tenga tal enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I anterior. El "sujeto" definido en la presente memoria incluye animales tales como mamíferos, incluyendo,

pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares.

5 El CCR1 proporciona una diana para interferir o promover aspectos específicos de las funciones inmunitarias de la célula, o más generalmente, con funciones asociadas a la expresión de CCR1 sobre una amplia gama de tipos celulares en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben CCR1, son particularmente útiles para modular la función de monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas, y ciertas células inmunitarias derivadas (por ejemplo, osteoclastos) con fines terapéuticos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores (véase Saeki, *et al.*, Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)).

15 Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la presente invención que inhibe una o más funciones de CCR1 para inhibir (esto es, reducir o prevenir) la inflamación o la infiltración celular asociada a un trastorno inmunitario. Como resultado, se pueden inhibir uno o más procesos inflamatorios, tales como la migración de leucocitos o la infiltración, la quimiotaxis, la exocitosis (p. ej., de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, la infiltración de monocitos a un sitio inflamatorio (p. ej., una articulación afectada en la artritis, o en el SNC en la EM) se puede inhibir de acuerdo con el presente método.

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

25 Las enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación, los trastornos inmunitarios y la infección se pueden tratar utilizando el método de la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o condición es aquella en la que las acciones de células inmunitarias tales como los monocitos, los macrófagos, los linfocitos, los granulocitos, las células NK, los mastocitos, las células dendríticas, o ciertas células inmunitarias derivadas (por ejemplo, osteoclastos) van a ser inhibidas o promovidas, con el fin de modular la respuesta inflamatoria o autoinmunitaria.

30 En un grupo de realizaciones, las enfermedades o condiciones, incluyendo las enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies se pueden tratar con moduladores de la función de CCR1. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxis generalizada o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a agujeros de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la ileitis y la enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como la dermatitis, el eczema, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica de contacto, la urticaria y el prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma alérgica, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR poliarticular juvenil, AR pauciarticular juvenil, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso generalizado, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, glomerulonefritis, y similares, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto versus anfitrión), y (11) otras enfermedades en las que se van a inhibir respuestas inflamatorias no deseadas o trastornos inmunitarios, tales como enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota y (12) alergias alimentarias mediadas por el sistema inmunitario tales como la enfermedad Celíaca.

50 En otro grupo de realizaciones, las enfermedades o condiciones se pueden tratar con moduladores de la función de CCR1. Los ejemplos de las enfermedades que se van a tratar con los moduladores de la función de CCR1 incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que la angiogénesis o la neovascularización juegan un papel (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, p. ej., infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como las condiciones de trasplante de órganos y las condiciones de trasplante de piel. Se pretende que el término "condiciones de trasplante de órganos" incluya las condiciones de trasplante de médula ósea y de órganos sólidos (p. ej., riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o sus combinaciones).

60 Los compuestos utilizados en la presente invención son por lo tanto útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores.

65 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos se pueden administrar mediante las rutas de administración oral, parenteral, (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante pulverización para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada ruta de administración.

## ES 2 329 356 T3

En el tratamiento o prevención de las condiciones que requieren modulación del receptor de quimiocinas un nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0,001 a 100 mg por kg peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis sencillas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será 0,01 a 25 mg/kg por día; más preferiblemente 0,05 a 10 mg/kg por día. Un nivel adecuado de dosificación puede ser de 0,01 a 25 mg/kg por día, de 0,05 a 10 mg/kg por día, o de 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones son proporcionados preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una vez o dos veces por día.

Se debe entender, no obstante, que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para un paciente concreto puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, así como del modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la condición concreta para el sujeto que experimente la terapia.

Las enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación, los trastornos inmunitarios, las infecciones y el cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos, composiciones, y métodos.

Los compuestos y las composiciones utilizados en la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tengan utilidades relacionadas para prevenir y tratar la condición o enfermedad de interés, tal como los trastornos, condiciones y enfermedades inflamatorios y autoinmunitarios, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis psoriásica, la artritis poliarticular, la esclerosis múltiple, las enfermedades alérgicas, la psoriasis, la dermatitis atópica y el asma, y aquellas patologías observadas antes.

Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación o la autoinmunidad o por ejemplo la pérdida de hueso asociada a la artritis, los presentes compuestos y composiciones se pueden utilizar junto con un agente anti-inflamatorio o analgésico tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de la lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente anti-inflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ceterolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap, y similares. De un modo similar, los presentes compuestos y composiciones se pueden administrar con un analgésico enumerado antes; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista de H<sub>2</sub> (p. ej., ranitidina), simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un decongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Asimismo, los compuestos y composiciones utilizados en la presente invención se pueden utilizar combinados con otros fármacos que se utilizan en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de las enfermedades o condiciones para las que son útiles los compuestos y composiciones de la presente invención. Tales otros fármacos se pueden administrar, mediante una ruta y en una cantidad utilizada comúnmente para ello, contemporáneamente o sucesivamente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando un compuesto o composición utilizados en la presente invención se utilizan contemporáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto o la composición utilizados en la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que contienen también uno o más ingrediente activos o agentes terapéuticos distintos, además de un compuesto o composición utilizados en la presente invención. Los ejemplos de los agentes terapéuticos distintos que se pueden combinar con un compuesto o composición utilizados en la presente invención, administrados separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no están limitados a: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune<sup>®</sup>, Neoral<sup>®</sup>), tacrólimo (FK-506, Prograf<sup>®</sup>), rapamicina (sirólímo, Rapamune<sup>®</sup>) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, p. ej., micofenolato-mofetilo (CellCept<sup>®</sup>); (d) antihistamínicos (antagonistas de histamina H<sub>1</sub>) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclofeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos (p. ej., terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoterarina, albutetol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolín sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (p. ej., zafirlucast, montelucast, pranlucast, iralucast, pobilucast y SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como derivados de ácido propiónico (p. ej., alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno,

ácido tiaprofénico y tiioxaprofeno), derivados de ácido acético (p. ej., indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidnaco, diclofenaco, fenclufenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (p. ej., ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mafenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (p. ej., diflunisal y flufenisal), oxicamos (p. ej., isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (p. ej., apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) y rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) etanercept (Enbrel<sup>®</sup>), (k) terapias con anticuerpos tales como ortoclone (OKT3), daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>), basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) e infliximab (Remicade<sup>®</sup>), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, GX<sub>3</sub>CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes tales como petrolato y lanolina, (n) agentes queratolíticos (p. ej., tazaroteno), (o) derivados de vitamina D<sub>3</sub>, p. ej., calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex<sup>®</sup>), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme<sup>®</sup>); (r) tretinoina (Tegison<sup>®</sup>) y isotretinoína y (s) agentes terapéuticos contra la esclerosis múltiple tales como interferón  $\beta$ -1 $\beta$  (Betaseron<sup>®</sup>), interferón  $\beta$ -1 $\alpha$  (Avonex<sup>®</sup>), azatioprina (Imurek<sup>®</sup>, Imuran<sup>®</sup>), acetato de glatiramer (Capoxone<sup>®</sup>), un glucocorticoide (p. ej., prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato (u) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y sus profármacos; hidroxiclorequina; D-penicilamina; antimetabolitos tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN tales como hidroxiaurea y desorganizadores de microtúbulos tales como colchicina. La razón en peso del compuesto utilizado en la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto utilizado en la presente invención se combina con un AINE la razón en peso del compuesto utilizado en la presente invención con respecto al AINE oscilará generalmente de 1000:1 a 1:1000, preferiblemente de 200:1 a 1:200. Las combinaciones de un compuesto utilizado en la presente invención y los otros ingredientes activos se encontrarán también generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debe utilizar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

## VI. Ejemplos

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

Los reactivos y los disolventes utilizados más abajo se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los RMN <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas son referidos como la razón de la masa sobre la carga, seguida de la abundancia relativa de cada ión (entre paréntesis). En las tablas, un valor sencillo m/e es referido para el ión M+H (o, según se indique, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD utilizando la HPLC HP1100 para la liberación de la muestra. Normalmente el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el disolvente de liberación en el espectrómetro de masas, que se barrió de 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron ser analizados en el modo ESI positivo, utilizando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1% como disolvente de liberación. Los compuestos proporcionados más abajo pudieron ser analizados también en el modo ESI negativo, utilizando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de liberación.

Los compuestos utilizados en esta invención se pueden sintetizar como se describe más abajo, utilizando una variedad de reacciones conocidas por el experto en la técnica. Una muestra de las rutas útiles para las subunidades de arilpiperazina y para la subunidad heteroaromática se proporciona más abajo. En las descripciones de las síntesis siguientes, algunos de los precursores de arilpiperazina y pirazol se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Rian Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, y GFS Chemicals. Algunos ejemplos de estos compuestos asequibles comercialmente se muestran en las Figuras 4A-4C. Asimismo, se han empleado químicas convencionales para conectar las subunidades de arilpiperazina y heteroaromática (obtenidas comercialmente o preparadas mediante los métodos de más abajo) utilizando un conector optimizado adecuadamente, tal como la unidad de acetilo descrita en el cuerpo de esta invención.

Un experto en la técnica también advertirá que se pueden emplear métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de esta invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo de este documento no son exhaustivos, pero proporcionan rutas ampliamente aplicables y prácticas hacia los compuestos de interés.

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

La regioisomería es una propiedad común en la química orgánica, y es especialmente común con respecto a ciertos tipos estructurales proporcionados en la presente memoria. Los expertos en la técnica advertirán, con respecto a los compuestos descritos en la presente memoria, que las reacciones de acoplamiento con los sistemas anulares heteroaromáticos pueden conducir a uno cualquiera o a una mezcla de regioisómeros detectables.

## ES 2 329 356 T3

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

5 A veces pueden existir dos regioisómeros para algunos compuestos utilizados en la invención. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos tales como los de fórmula III en los que el radical pirazol está conectado al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol. En estos casos, ambos tipos regioisoméricos han demostrado propiedades biológicas y se pretende que estén dentro del alcance de todas las reivindicaciones adjuntas, se representen o no explícitamente.

10 Los expertos en la técnica también advertirán que durante los procedimientos convencionales de elaboración en química orgánica, se utilizan frecuentemente ácidos y bases. A veces se producen las sales de los compuestos de origen, si poseen la acidez o alcalinidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en esta patente.

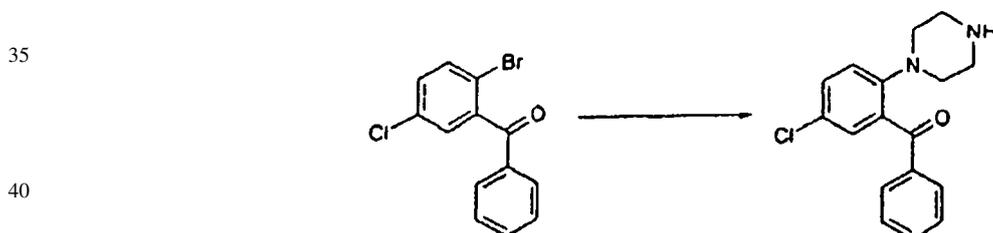
15  
Ejemplo 1

20 El anillo de piperazina se puede unir formalmente a la unidad arílica terminal de diferentes maneras: mediante reacciones de desplazamiento nucleofílico aromático, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales (reacciones de arilación de aminas secundarias), expansión del anillo, reacciones reordenamiento y ciclación y similares. Asimismo, se pueden utilizar diferentes estrategias de protección/desprotección. Por tanto, toda o parte de la arquitectura molecular final pueden estar presentes durante la etapa clave de acoplamiento del arilo. Los ejemplos de una variedad de tales estrategias de acoplamiento del arilo se enumeran más abajo.

25  
Protocolo A

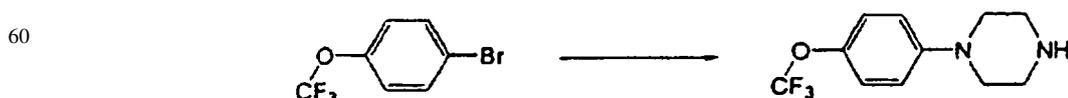
30 *Reacciones de arilación catalizadas por metal de aminas secundarias*

*Síntesis de (5-Cloro-2-piperazin-1-il-fenil)-fenil-metanona*



45 Se agitaron a temperatura ambiente piperazina (3,6 g, 42,5 mmoles), acetato de Pd(II) (0,007 g, 0,043 mmoles), t-butoxido de sodio (0,22 g, 2,4 mmoles) y BINAP (0,042 g, 0,068 mmoles) en 10 mL de tolueno seco durante 15 min. Después se añadió (2-bromo-5-cloro-fenil)-fenil-metanona (0,5 g, 1,7 mmoles) en 10 mL de tolueno seco a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110°C durante 20 hrs, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con tolueno, se concentró, se recogió en acetato de etilo y se extrajo con una solución de HCl 1,5 (N) tres veces. Las capas acuosas combinadas se lavaron con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía instantánea (eluyendo con CHCl<sub>3</sub>-MeOH) proporcionó el compuesto del título en forma de un producto.

55  
*Síntesis de 1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina*

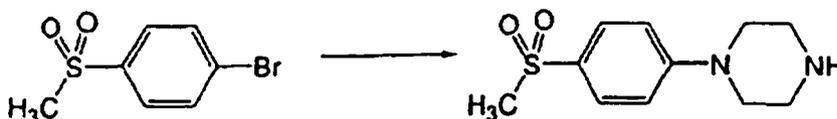


65 Se agitaron a temperatura ambiente piperazina (0,588 g, 6,84 mmoles), acetato de Pd(II) (0,027 g, 0,123 mmoles), t-butoxido de sodio (0,837 g, 10,06 mmoles) y BINAP (0,154 g, 0,286 mmoles) en 10 mL de tolueno seco durante 15 min. Se añadió 4-trifluorometoxibromobenceno (1,5 g, 6,22 mmoles) en 10 mL de tolueno seco a la mezcla de reacción. Después la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110°C durante 20 hrs. La mezcla de reacción se filtró a

## ES 2 329 356 T3

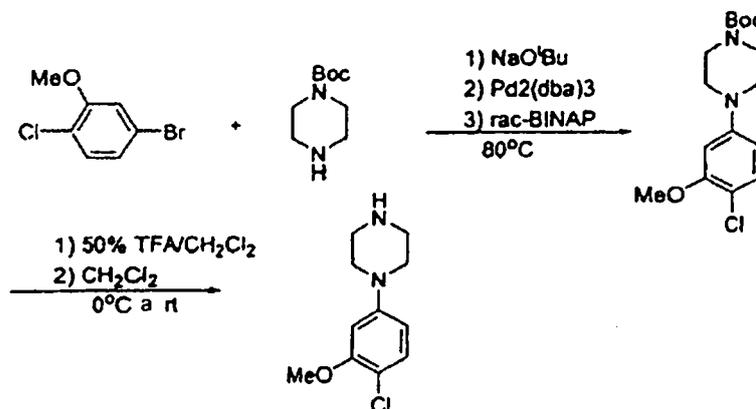
través de un lecho de celite, se lavó con tolueno, se concentró, se añadió acetato de etilo y después se extrajo con una solución acuosa 1,5 (N) de HCl tres veces. Las capas acuosas combinadas se lavaron con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto.

### Síntesis de 1-(4-Metanosulfonyl-fenil)-piperazina



Se agitaron a temperatura ambiente piperazina (0,98 g, 11,5 mmoles), acetato de Pd(II) (0,017 g), t-butóxido de sodio (0,37 g, 4,2 mmoles) y BINAP (0,049 g) en 10 mL de tolueno seco durante 15 min. Se añadió 1-bromo-4-metanosulfonyl-benceno (0,9 g, 3,8 mmoles) en 10 mL de tolueno seco a la mezcla de reacción. Después la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110°C durante 20 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con tolueno. El tolueno se concentró y la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se extrajo con una solución de HCl 1,5 (N) tres veces. Las capas acuosas combinadas se lavaron con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se sometieron a cromatografía (9/1-CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para proporcionar el producto.

### Síntesis de 1-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazina



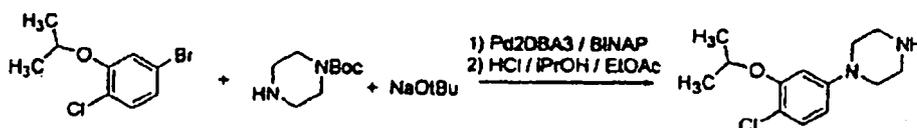
Un vial de vidrio secado en un horno se cargó con 5-bromo-2-cloroanisol (1,0 mmoles), N-Boc-piperazina (1,2 mmoles), NaOtBu (1,4 mmoles), tris(dibencilideno-acetona)-dipaladio(0) {Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>} (0,0025 mmoles, 0,5% en moles) y BINAP (0,0075 mmoles), y el vial se lavó después con un chorro de nitrógeno y se tapó fuertemente. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se recogió en éter, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo para producir éster terc-butílico de ácido 4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico.

Este producto (aprox. 1 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1 (50% total) lentamente y la reacción se dejó templando temperatura ambiente. Cuando la TLC (Acetato de etilo: hexano 1:1) sugirió el consumo total de la sustancia de partida, se eliminó el disolvente y el residuo oleoso se recogió en acetato de etilo (2 x 25 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó al reposar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,18-7,22 (d, 1H), 6,44-6,48 (d, 1H), 6,36-6,42 (dd, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,62-3,8 (m, 4H), 3,46-3,6 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164, 158,2, 156,4, 148, 119,2, 117, 52,8, 52,2, 48,5, 46,2, 42, 40,4.

Se siguieron enfoques similares, utilizando un acoplamiento de Buckwald clave, para la preparación de fenilpiperazinas relacionadas, algunos ejemplos de las cuales se enumeran más abajo.

## ES 2 329 356 T3

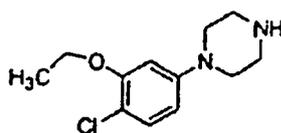
### Síntesis de 1-(4-Cloro-3-isopropoxi-fenil)-piperazina



15 El 1-bromo-3-isopropoxi-4-clorobenceno (preparación descrita en otro lugar) se combinó con 1,11 g (6 mmoles) de 1-Boc-piperazina, 672 mg (7,0 mmoles) de terc-butóxido de sodio, 93 mg (0,15 mmoles) de rac-2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, y 45 mg (0,05 mmoles) Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en un matraz en una atmósfera de N<sub>2</sub>, y la mezcla se calentó a 85°C durante 3,5 horas. El residuo resultante se repartió entre una mezcla 1/1 de éter y acetato de etilo y agua, y las fases se separaron. La fase de éter/acetato de etilo se diluyó con un volumen de hexanos, se lavó dos veces con tampón fosfato 0,5 M de pH = 7, y una vez con cada uno de NaOH 1M y salmuera. La fase orgánica final se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo, se añadieron 10 mL de cada uno de HCl 2M en éter y metanol, y el producto se aisló mediante filtración después de la cristalización. RMN H<sup>1</sup> (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): 7,23 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,28 (m, 8H), 1,20 (d, 6H) ppm.

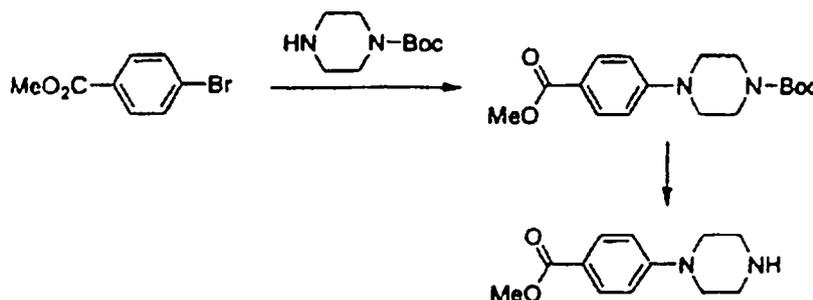
20

### Síntesis de 1-(4-Cloro-3-etoxi-fenil)-piperazina



35 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado para obtener Hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-isopropoxi-fenil)-piperazina, con la sola modificación de la adición de etanol en lugar de isopropanol durante la reacción de formación del éter. RMN H<sup>1</sup> (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) 7,22 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,03 (c, 2H), 3,29 (m, 8H), 1,25 (t, 3H) ppm.

### Síntesis de Éster metílico de ácido 4-piperazin-1-il-benzoico



55 Se mezclaron BINAP (230 mg, 0,37 mmoles), acetato de Pd(II) (417 mg, 0,186 mmoles), tBuONa (1,25 g, 13 mmoles), N-boc-piperazina (1,9 g, 10,2 mmoles) y THF (40 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió benzoato de 4-bromometilo (2 g, 9,3 mmoles) en THF (10 mL) a la mezcla gota a gota y se calentó a 70°C durante 14 h. El THF en exceso se evaporó después y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se obtuvo al concentrar la capa de acetato de etilo después de lavar con salmuera y secar. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice realizada eluyendo con acetato de etilo al 8% en éter de petróleo dejó el producto puro protegido con N-BOC. Este intermedio (650 mg, 2,01 mmoles) se disolvió en metanol (20 mL) y después se añadió éter saturado con HCl (7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se concentró. El producto concentrado se lavó con éter de petróleo para obtener un compuesto sólido de color blanco, Éster metílico de ácido 4-piperazin-1-il-benzoico.

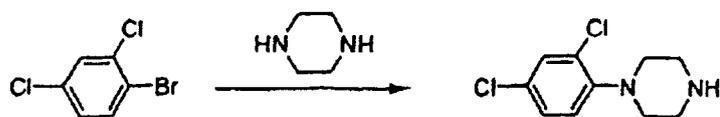
60

65

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-(2,4-Dicloro-fenil)-piperazina

5



10

Se mezclaron BINAP (219 mg), acetato de Pd(II) (397 mg, 0,176 mmoles), tBuONa (1,19 g, 12,3 mmoles), piperazina (837 mg, 9,73 mmoles) y THF (40 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2,4-diclorobromobenceno (2 g, 8,84 mmoles) en THF (10 mL) a la mezcla gota a gota y se calentó a 70°C durante 14 h. El THF en exceso se evaporó después y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se obtuvo al concentrar la capa de acetato de etilo después de lavar con salmuera y secar. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en CHCl<sub>3</sub> produjo 1-(2,4-Diclorofenil)-piperazina.

15

20

### Síntesis de 1-(4-Cloro-fenil)-3-(R)-metil-piperazina

25



30

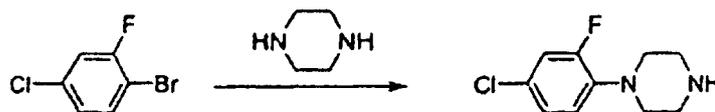
Un matraz de fondo redondo de un solo cuello se cargó con 1-cloro-4-yodobenceno (1,0 g, 0,0041 moles) y R(-)-2-metilpiperazina (0,5 g, 0,005 moles), t-butoxido de potasio (0,705 g, 0,0062 moles), tris(bencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,095 g, 0,0002 moles) y 1,3 bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolo-2-ilideno (0,073 g, 0,0001 moles). El matraz se evacuó y se cargó con nitrógeno. Se añadió dioxano seco (20 mL) y se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. El compuesto se disolvió en éter y se purgó con gas HCl para producir 1-(4-Cloro-fenil)-3-metil-piperazina.

35

40

### Síntesis de 1-(4-Cloro-2-Fluorofenil)-piperazina

45



50

Se agitaron a temperatura ambiente piperazina (1,5 g, 7,8 mmoles), acetato de Pd(II) (0,032 g, 0,143 mmoles), t-butoxido de sodio (0,688 g, 10,06 mmoles) y BINAP (0,18 g, 0,286 mmoles) en 10 mL de tolueno seco durante 15 min. Se añadió 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (1,5 g, 7,15 mmoles) en 10 mL de tolueno seco a la mezcla de reacción. Después la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110°C durante 20 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con tolueno, después se concentró y la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se extrajo con una solución de HCl 1,5 (N) tres veces. La capa acuosa combinada se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco.

55

60

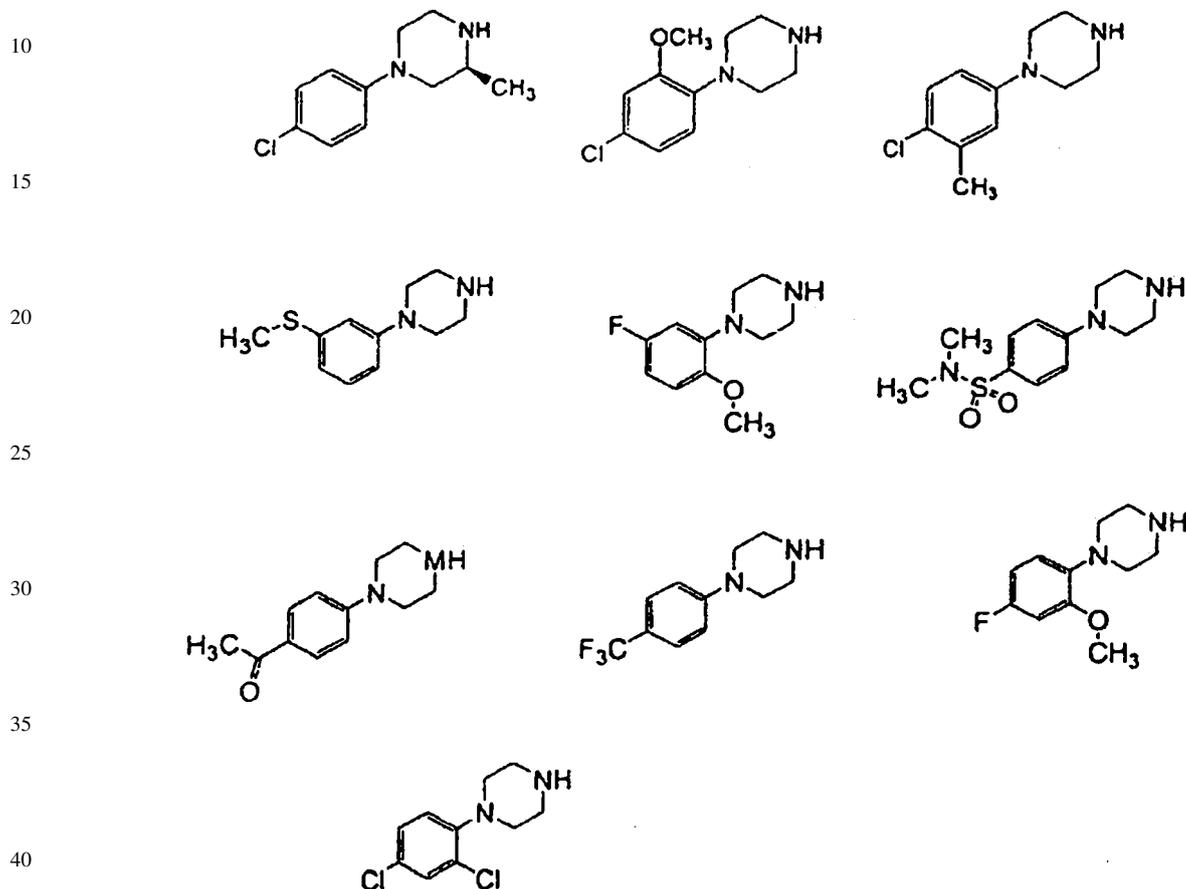
65

## ES 2 329 356 T3

*Ejemplos adicionales de arilpiperazinas sintetizadas mediante métodos de arilación catalizados por metal*

### Protocolo A

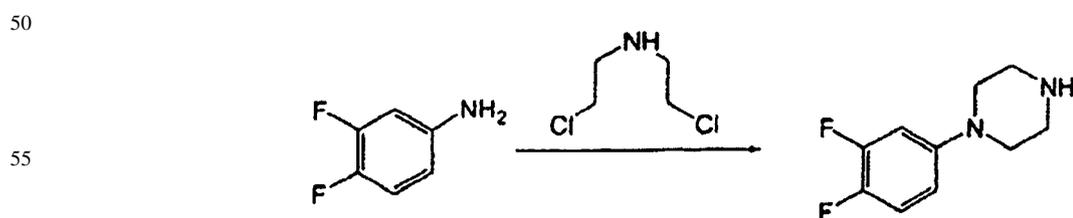
5 Se prepararon muchos otros derivados de arilpiperazina además de los ejemplos experimentales específicos enumerados antes utilizando metodologías de acoplamiento mediado por Paladio similares. Los ejemplos se enumeran más abajo.



### Protocolo B

45 *Formación del anillo Piperidina a través de reacciones de ciclación*

*Síntesis de 1-(3,4-Difluoro-fenil)-piperazina*

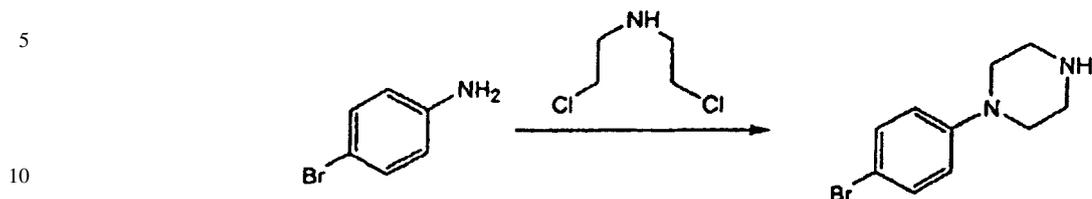


60 La 3,4-difluoro-anilina (1 g, 7,7 mmoles) se disolvió en n-butanol seco (10 mL) y se le añadió carbonato de sodio seco (3,2 g, 30 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1, hora en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla hidrocloreto de bis(2-cloroetil) amina (1,38 g, 7,7 mmoles) en nBuOH (10 mL) a través de una jeringa. La reacción se calentó después a 120°C durante 48 h. El nBuOH se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguido de concentración proporcionó el producto bruto. La purificación

65 utilizando cromatografía en columna instantánea (cloroformo/metanol) proporcionó 1-(3,4-Difluoro-fenil)-piperazina en forma de un sólido de color blanquecino.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-(4-bromo-fenil)-piperazina

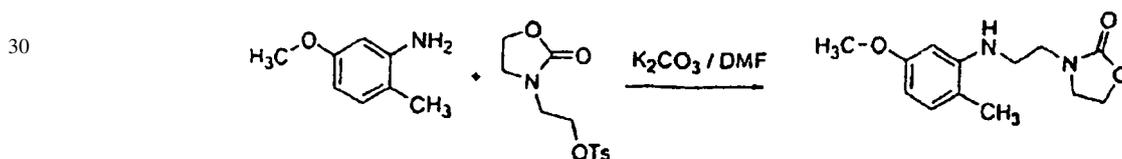


15 La 4-bromo-anilina (2 g, 1,162 mmoles) se recogió en nBuOH seco (25 mL) y a esto se le añadió carbonato de potasio seco (4,8 g, 34,8 mmoles) y se agitó a rt durante 1 h en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla Hidrocloruro de bis-(2-cloroetil)amina 2 (2,49 g, 13,9 mmoles) en nBuOH (10 mL) a través de una jeringa. La masa de reacción se calentó después a 100°C durante 12 h. El nBuOH se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguido de concentración proporcionó el producto bruto que al purificarlo en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) proporcionó el compuesto del título.

### Protocolo C

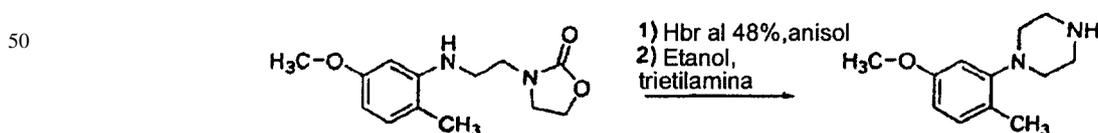
### Formación del anillo de piperidina a través de una estrategia de apertura del anillo/ciclación del anillo

### Síntesis de 3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-etil]-oxazolidin-2-ona



40 A un matraz se le añadieron 2,95 g (10,3 mmoles) de ácido tolueno-4-sulfónico acid, éster 2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etílico, 1,56 g (11,4 mmoles) de 2-metil-5-metoxianilina, 2,58 g (18,7 mmoles) de carbonato de potasio, y 22 mL de dimetilformamida anhidra, y la mezcla se calentó a 100°C durante siete horas. La reacción se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró hasta un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía (120 mL sílice, 60 acetato de etilo/40 hexanos) para dar el producto correspondiente en forma de un aceite claro que se solidificó después de secar: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 6,81 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,95 (s, 3H) ppm.

### Síntesis de 1-(5-Metoxi-2-metil-fenil)-piperazina



60 A 505 mg (2,0 mmoles) de 3-[2-(5-Metoxi-2-metil-fenilamino)-etil]-oxazolidin-2-ona en un matraz se le añadieron 2 mL de HBr al 48% en ácido acético, 1 mL de ácido acético, y 1 mL de anisol, y la mezcla se calentó a 90°C durante seis horas. La solución se dejó enfriando a temperatura ambiente, y se añadieron 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto se cristalizó y se aisló mediante filtración. Los sólidos se disolvieron en 55 mL de etanol, se añadieron 201 mg (2 mmoles) de trietilamina, y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se concentró después a vacío para dar un residuo que se repartió entre éter y agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se alcalinizó con NaOH 1M. La fase acuosa se extrajo después dos veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se acidularon con HCl 2M en éter. El producto se aisló mediante filtración.

## ES 2 329 356 T3

*Adición de diferentes piperazinas a haluros de arilo y haluros de heteroarilo a través de metodologías de desplazamiento con aril-halógeno*

Una estrategia de desplazamiento directo con halógeno, con asistencia térmica si fuera necesario, puede ser complementaria a los enfoques mediados por metal, comentados antes, para la construcción de los sistemas anulares proporcionados en la presente memoria.

### *Síntesis de Éster etílico de ácido 4-piperazin-1-il-benzoico*

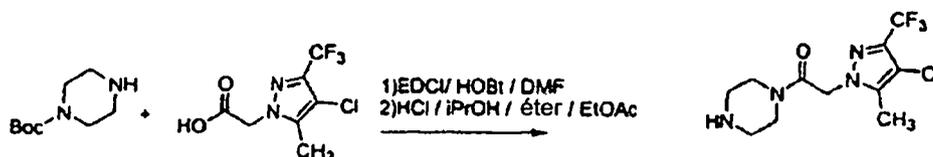


A ácido 4-bromobenzoico (25 g) y etanol (1000 mL) se les añadió ácido sulfúrico conc. (20 g) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche. La reacción se enfrió y etanol se eliminó mediante destilación y la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con bicarbonato sódico al 10%, agua, salmuera y después se concentró para producir el éster bruto. El benzoato de 4-bromoetilo (10:0 g, 0,0437 moles) se recogió en 250 mL de DMF seca, se añadió piperazina (37 g, 0,437 moles), seguido de 30 g (0,2185 moles) de carbonato de potasio seco, 1,0 g de TBAI y 1,5 g de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó a 135°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, después salmuera y después se concentraron para éster etílico de ácido 4-piperazin-1-il-benzoico en forma de un sólido de color blanquecino.

### Protocolo D

*Síntesis y adición de piperazinas elaboradas a haluros de arilo y heteroarilo a través de metodologías de desplazamiento con aril-halógeno*

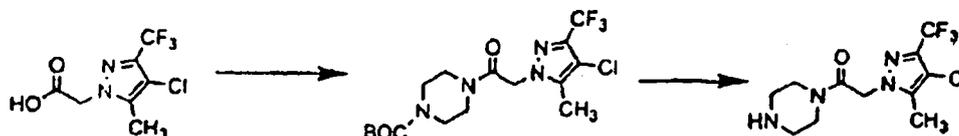
### *Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-piperazin-1-il-etanona*



A una solución de 1,69 g (9,1 mmoles) de Boc-piperazina, 2,0 g (8,3 mmoles) de Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético, y 1,12 g (8,3 mmoles) de 1-Hidroxibenzotriazol en 20 mL de dimetilformamida a 0°C se le añadieron 1,73 g (9,1 mmoles) de Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La reacción se dejó agitando y se templó a temperatura ambiente durante la noche, después se repartió entre éter y agua. Las fases se separaron, y la fase etérea se lavó una vez con cada uno de HCl 1M, agua, NaOH 1M, y salmuera. La fase etérea se secó después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró hasta un residuo.

Este residuo bruto se disolvió en 20 mL de éter y 8 mL de acetato de etilo, y se añadieron 20 mL de HCl 5M en isopropanol. Al cabo de 1 hora la mezcla se colocó en el congelador durante la noche. El producto se aisló mediante filtración para dar un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 9,21 (s ancho, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,20 (s, 3H) ppm.

### *Síntesis alternativa de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-piperazin-1-il-etanona*



## ES 2 329 356 T3

El ácido (4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético (1,5 g, 6,18 mmoles) se recogió en DCM seco (20 mL) y se enfrió a 0°C. A esta mezcla fría se le añadió N-boc-piperazina 1,15 g, 6,18 mmoles) seguido de la adición de T3P (8 g, 12,4 mmoles, solución al 50% en EtOAc). La reacción se dejó durante la noche a rt. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el producto bruto que se lavó cuidadosamente con éter-éter de petróleo para proporcionar Éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperazina-1-carboxílico (1,2 g, 2,9 mmoles). Éste se disolvió en metanol (25 mL), se enfrió a 0°C y se le añadió éter saturado con HCl (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. La cristalización en MeOH/Éter de petróleo proporcionó un producto.

### Funcionalización adicional del sistema anular de arilpiperazina después de su construcción formal

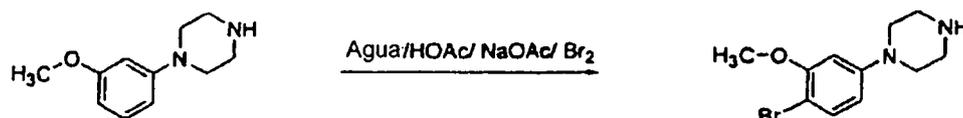
Los compuestos clave de la presente invención tienen, además de otros sustituyentes seleccionados, un átomo de halógeno en la posición 2 o 4. Los enfoques para instalarlo se describen en la siguiente sección.

La funcionalización del anillo de arilo en el sistema anular de arilpiperazina puede tener lugar, en general, antes o después de la introducción del anillo de piperazina, como se ilustra en los ejemplos siguientes.

### Protocolo E

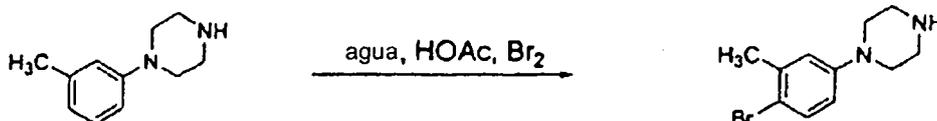
#### Ejemplos seleccionados de halogenación de sistemas aromáticos después del anclaje del sistema anular de piperazina

##### Síntesis de hidrocloruro de Hidrocloruro de 1-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-piperazina



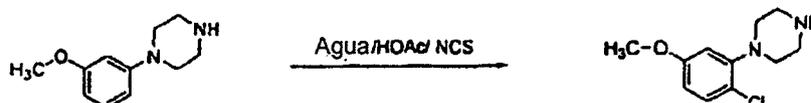
A una solución de 2,33 g (8,8 mmoles) de Dihidrocioruro de 1-(3-metoxifenil)piperazina y 756 mg (9,7 mmoles) acetato de sodio en 70 mL de ácido acético y 15 mL de agua a 0°C se le añadieron 1,55 g (9,7 mmoles) de bromo. Al cabo de 1 hora, la reacción se concentró hasta un aceite a vacío, y el aceite se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1M. Las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se lavó una vez con cada una de agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el producto filtrado se concentró hasta un aceite a vacío. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de metanol, y la solución se aciduló con HCl 2 M en éter. El producto se aisló mediante filtración. RMN H<sup>1</sup> (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) 7,36 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,32 (m, 8H) ppm.

##### Síntesis de Hidrocioruro de 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-piperazina



A una solución de 966 mg (4,0 mmoles) de Dihidrocioruro de 1-(3-metilfenil)piperazina en 9 mL de ácido acético y 1 mL de agua a 0°C se le añadieron 640 mg (4,0 mmoles) de bromo. Al cabo de 1 hora, la reacción se concentró hasta un aceite a vacío, y el aceite se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1M. Las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se lavó una vez con cada una de agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el producto filtrado se concentró hasta un aceite a vacío. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de metanol, y la solución se aciduló con HCl 2 M en éter. El producto se aisló mediante filtración. RMN H<sup>1</sup> (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) 7,37 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,37 (m, 8H), 2,17 (s, 3H) ppm.

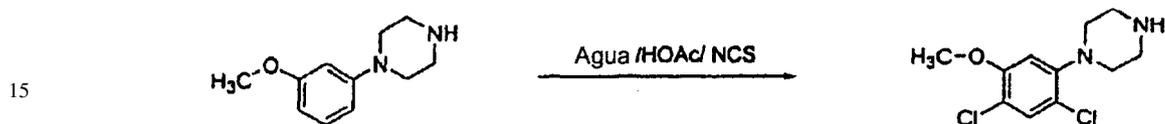
##### Síntesis de Hidrocioruro de 1-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-piperazina



## ES 2 329 356 T3

A una solución de 5,3 g (20 mmoles) de Dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenil)piperazina en 120 mL de ácido acético y 30 mL de agua a 0°C se le añadieron 3,3 g (20 mmoles) de N-clorosuccinimida. Al cabo de 5 horas, la reacción se concentró hasta un aceite a vacío, y el aceite se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1M. Las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se lavó una vez con cada una de agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el producto filtrado se concentró hasta un aceite a vacío. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de metanol, y la solución se aciduló con HCl 2 M en éter. El producto se aisló mediante filtración. RMN H<sup>1</sup> (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) 7,28 (d, 1H), 6,66 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,20 (m, 4H) ppm.

### 10 Síntesis de Hidrocloruro de 1-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-piperazina

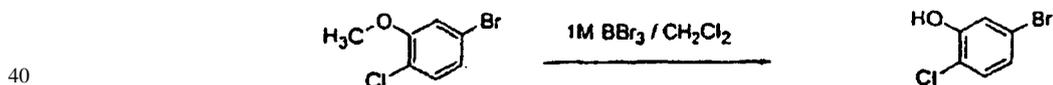


20 A una solución de 530 mg (2,0 mmoles) de Dihidrocloruro de 1-(3-metoxifenil)piperazina en 7 mL de ácido acético y 4 mL de agua a 0°C se le añadieron 700 mg (4,4 mmoles) de N-clorosuccinimida. La reacción se recogió fuera del baño de hielo/agua al cabo de 2 horas, y se dejó agitando durante la noche. Al cabo de 12 horas, la reacción se concentró hasta un aceite a vacío, y el aceite se repartió entre éter y agua. Las fases se separaron, la acuosa se alcalinizó con NaOH 1M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó una vez con cada una de agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el producto filtrado se concentró hasta un aceite a vacío. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de metanol, la solución se aciduló con HCl 5M en isopropanol y se diluyó con acetato de etilo para efectuar la cristalización. El producto se aisló mediante filtración. RMN H<sup>1</sup> (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) 7,38 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,19 (m, 4H) ppm.

### 30 Protocolo F

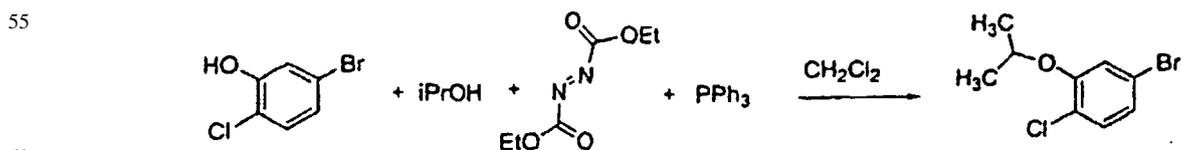
*Ejemplos seleccionados de desmetilación/eterificación de precursores aromáticos para el anclaje del sistema anular de piperazina para acceder a radicales arilpiperazina clave*

### 35 Síntesis de 3-Bromo-6-clorofenol



45 A 50 mL de una solución 1M de tribromuro de boro en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se les añadieron 5,71 g (25,8 mmoles) de 5-Bromo-2-cloroanisol. Al cabo de 2 horas, la reacción se dejó templando temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas, la solución se enfrió a 0°C, y se sofocó con metanol. La solución resultante se repartió entre agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer una vez con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se diluyeron con un volumen de éter, y se extrajeron dos veces con NaOH 1M. Las fases acuosas alcalinas combinadas se acidularon con HCl 12M, y se extrajeron una vez con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo final se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar el fenol en forma de un sólido de color tostado. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 10,66 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (d, 1H) ppm.

### 55 Síntesis de 1-Bromo-3-isopropoxi-4-clorobenceno

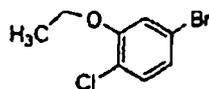


65 A 1,70 g (6,5 mmoles) de trifetilfosfina en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se les añadieron 1,14 g (6,5 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. Al cabo de 10 minutos, se añadieron 390 mg (6,5 mmoles) de isopropanol, seguido rápidamente de 1,03 g (5,0 mmoles) de 3-Bromo-6-clorofenol. La reacción se completó en tres horas, y se repartió entre éter y agua. Las fases se separaron, y la fase etérea se diluyó con hexanos y se lavó dos veces con metanol acuoso al 10% y una vez con salmuera. La fase de éter/hexanos se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío para producir el producto en forma de un aceite claro.

## ES 2 329 356 T3

### Protocolo F

*Ejemplos adicionales de sistemas anulares análogos construidos utilizando estrategias de desmetilación/eterificación similares*



### Protocolo G

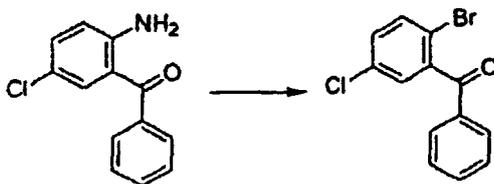
*Procedimiento general para la síntesis de bromuros de arilo elaborados a partir de anilinas*

*Síntesis de 4-Cloro-2-fluoro-1-bromobenceno*



Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (2,35 g, 34,13 mmoles) (40 mL) a 4-Cloro-2-fluoroanilina (4,5 g, 31 mmoles) en 170 mL HBr a una temperatura del baño de  $-10^{\circ}\text{C}$ , después la mezcla se agitó durante 30 min a una temperatura del baño de  $-10^{\circ}\text{C}$ . En paralelo, se mezclaron sulfato de cobre (10,22 g, 24,29 mmoles) y bromuro sódico (3,79 g, 36,8 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Después se añadió sulfito sódico (2,66 g, 21,2 mmoles) a esta mezcla de reacción de sulfato de cobre y se calentó a  $95^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se lavó con agua para proporcionar bromuro cuproso sólido de color blanco. Se añadió en porciones la sal de diazonio al bromuro cuproso recién preparado en 40 mL de HBr a una temperatura del baño de  $-10^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se templó después a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a  $55^{\circ}\text{C}$  durante 20 min, se enfrió y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo 5:95) para proporcionar un producto sólido.

*Síntesis de (2-Bromo-5-cloro-fenil)-fenil-metanona*



Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (2,5 g, 36,28 mmoles) (40 mL) a la anilina (7 g, 30,2 mmoles) en 100 mL de HBr a una temperatura del baño de  $-10^{\circ}\text{C}$ , después la mezcla se agitó durante 30 min a una temperatura del baño de  $-10^{\circ}\text{C}$  para elaborar la sal de diazonio.

Se calentaron a  $60^{\circ}\text{C}$  sulfato de cobre (10,22 g, 24,29 mmoles) y bromuro sódico (3,79 g, 36,8 mmoles) durante 30 min. Después se añadió sulfito sódico (2,66 g, 21,2 mmoles) a la mezcla de reacción de sulfato de cobre y se calentó a  $95^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Después la mezcla de reacción se enfrió a rt y el sólido formado se lavó con agua para proporcionar bromuro cuproso sólido de color blanco.

La sal de diazonio se añadió en porciones al bromuro cuproso recién preparado en 40 mL HBr a una temperatura del baño de  $-10^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se calentó a  $55^{\circ}\text{C}$  durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó mediante cristalización en DCM/Éter de petróleo.

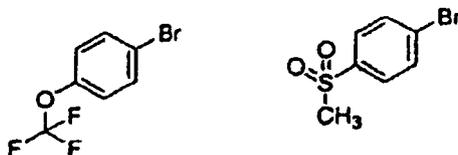
## ES 2 329 356 T3

### Protocolo G

Ejemplos adicionales de sistemas anulares análogos construidos utilizando estrategias de tipo Sandmeyer similares

5

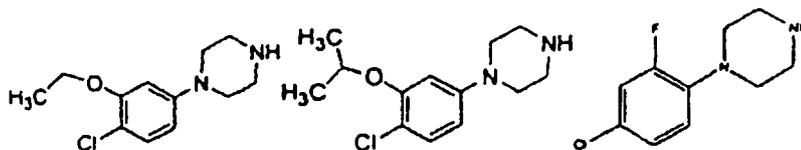
10



15

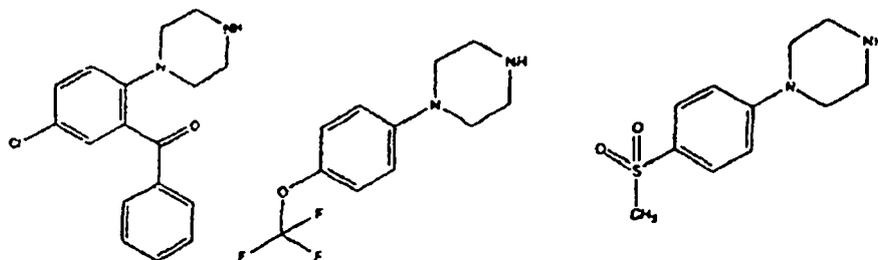
Estos bromuros de arilo precedentes y sustratos similares se utilizaron en una variedad de químicas, ya descritas, para acceder a arilpiperazinas tales como las enumeradas más abajo.

20



25

30



35

### Síntesis de sistemas anulares heteroaromáticos: formación de estructuras anulares centrales

40

Los tipos de las químicas que se pueden aplicar para sintetizar estructuras anulares heteroarólicas clave se enumeran más abajo. Éstas se separan en ejemplos de formación los anillos y reacciones de funcionalización de los anillos.

### Protocolo H

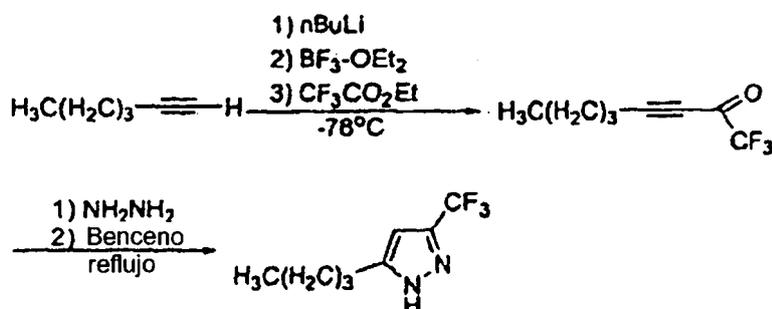
45

Síntesis de pirazol a través de adición de hidrazinas a cetonas  $\alpha\beta$ -acetilénicas

### Síntesis de 5-Butil-3-trifluorometil-1H-pirazol

50

55



60

65

A una solución de 1-Hexino (3,37 mL, 29,4 mmoles) en THF (30 mL) se la añadió n-BuLi (2,78 M, 10,2 mL, 29,4 mmoles). La solución se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos después se añadieron  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$  (3,5 mL, 29,35 mL) y  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  sucesivamente. La reacción se agitó adicionalmente a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h y se sofocó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  satd. Esta se templó después hasta la temperatura ambiente. El THF se eliminó, el residuo se recogió en éter, se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se redujo. El producto bruto se disolvió después en benceno

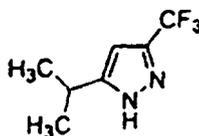
## ES 2 329 356 T3

(25 mL) y se añadió hidrazina (29,4 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, después se enfrió, se evaporó el disolvente, y el residuo se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5

### *Síntesis de 5-isopropil-3-trifluorometil-1H-pirazol*

10



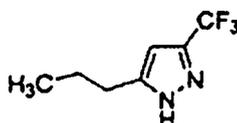
15

Siguiendo el protocolo H, el 3-metilbutino se trató con n-BuLi,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$  y  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  en THF. La reacción con hidrazina en benceno en condiciones de reacción similares proporcionó el compuesto del título.

20

### *Síntesis de 5-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol*

25



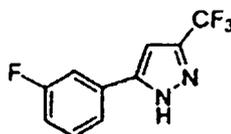
30

Siguiendo el protocolo H, el 1-pentino se trató con n-BuLi,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$  y  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  en THF. La reacción con hidrazina en benceno en condiciones de reacción similares proporcionó el compuesto del título.

35

### *Síntesis de 5-(3-Fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol*

40



45

Siguiendo el protocolo H, el 1-Etínil-3-fluoro-benceno se trató con n-BuLi,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$  y  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  en THF. La reacción con hidrazina en benceno en condiciones de reacción similares proporcionó el compuesto del título.

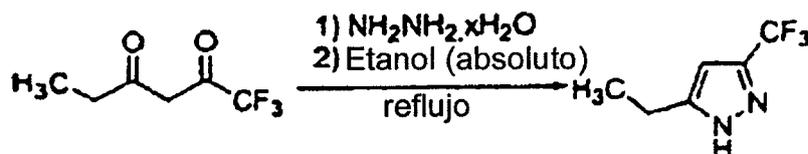
## Protocolo I

50

*Procedimiento general para la síntesis de pirazoles a través de condensación de hidrazinas con  $\beta$ -dicetonas*

### *Síntesis de 5-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol*

55



60

A una solución de 1,1,1-Trifluoro-hexano-2,4-diona (1 g, 5,95 mmoles) en etanol absoluto (10 mL) se le añadió  $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{.xH}_2\text{O}$  gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se templó a la temperatura ambiente durante 1 hora y se sometió a reflujo durante la noche. El etanol se evaporó después, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó consecutivamente con una solución saturada de salmuera y agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

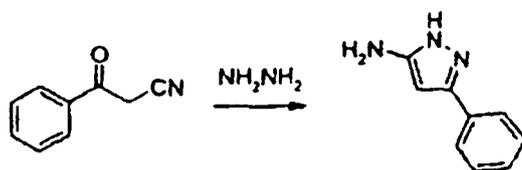
65

Protocolo J

Síntesis de pirazol a través de condensación de hidrazinas con  $\beta$ -Cianocetonas

5 Síntesis de 5-Fenil-1-pirazol-3-amina

10



15

A 2,0 g (0,0138 moles, 1 eq) de benzoylacetoneitrilo en 40 mL de etanol absoluto se les añadieron 2,0 g (0,0399 moles, 3 eq) de hidrazina anhidra y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 h. El etanol se eliminó a 50°C a vacío. La 5-Fenil-1-pirazol-3-amina, obtenida en forma de un sólido de color amarillo, se lavó con éter de petróleo (100 mL) y se secó a vacío.

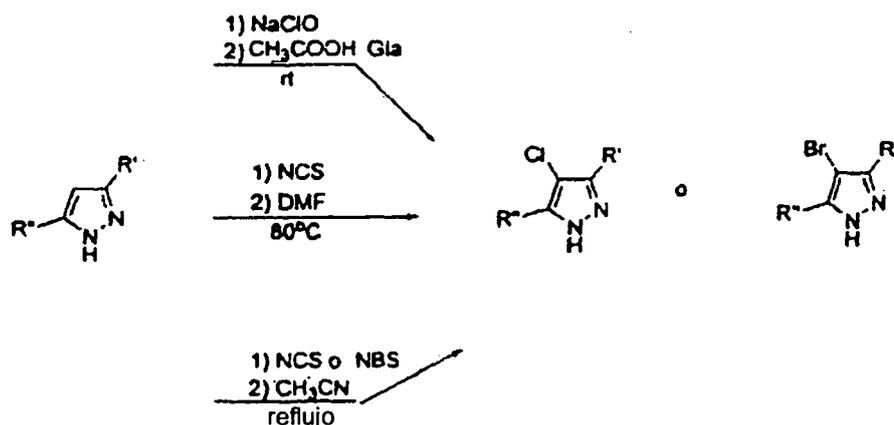
20

Síntesis de sistemas anulares heteroarílicos funcionalizados

Cloración o bromación de Pirazoles

25

30



35

40

Protocolo K

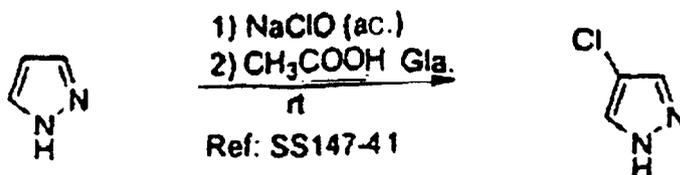
45

Cloración de pirazoles con NaOCl en Ácido acético glacial

Síntesis de 4-Cloro-1H-pirazol

50

55



60

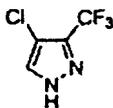
A una solución de pirazol (0,5 g, 7,34 mmoles) en ácido acético glacial (4 mL) se le añadió NaOCl (0,55 g, 7,34 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 18 h, después se neutralizó con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 25 mL), las capas orgánicas combinadas se evaporaron, después se diluyeron con NaOH, y se extrajeron adicionalmente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

65

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 4-Cloro-3-trifluorometil-1H-pirazol

5



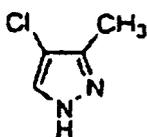
10

Siguiendo el protocolo K, el 3-trifluorometilpirazol se trató con ácido acético glacial y NaOCl, produciendo el compuesto del título.

15

### Síntesis de 4-Cloro-3-metil-1H-pirazol

20



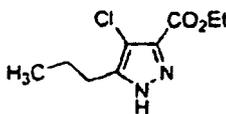
25

Siguiendo el protocolo K, el 3-metilpirazol se trató con ácido acético glacial y NaOCl, produciendo el compuesto del título.

30

### Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-5-propil-1H-pirazolo-3-carboxílico

35



40

Siguiendo el protocolo K, el éster etílico de ácido 5-propil-1H-pirazolo-3-carboxílico se trató con ácido acético glacial y NaOCl en condiciones de reacción similares, produciendo el compuesto del título.

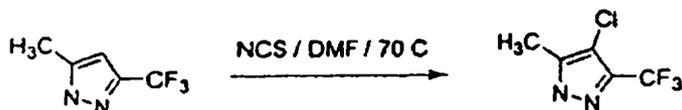
45

### Protocolo L

#### Cloración o bromación de pirazoles con N-clorosuccinimida (NCS) o N-bromosuccinimida (NBS)

### Síntesis de 4-Cloro-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol

50



55

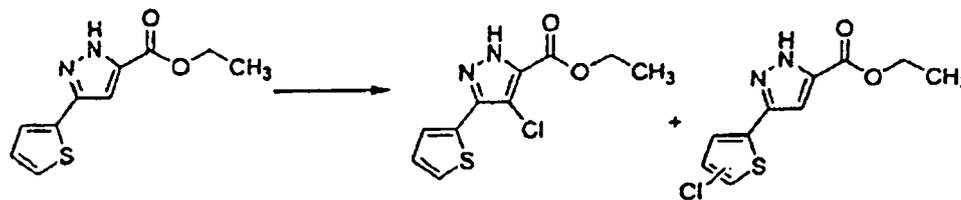
60

El 3-metil-5-trifluorometilpirazol se recogió en DMF seca (20 mL) y se añadió N-cloro succinimida (1,78 g) en porciones. La mezcla se calentó después a 70°C durante 22 h, se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4X25 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

65

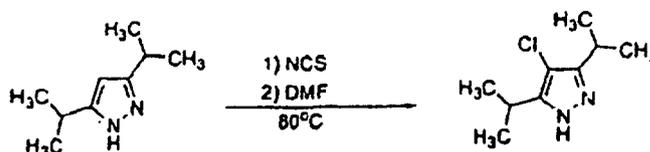
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-5-tiofen-2-il-2H-pirazolo-3-carboxílico



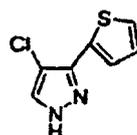
15 El pirazol (1 eq) en DMF (Solución 0,14M) se trató con NCS (1,5 eq.) en porciones, y cuando se disolvió todo el NCS se disolvió en la mezcla de reacción, ésta se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió después a rt y se sofocó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó en MgSO<sub>4</sub>. Se aislaron dos productos, incluyendo el compuesto del título.

### Síntesis de 4-Cloro-3,5-diisopropil-pirazol



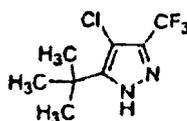
30 Siguiendo el protocolo L, a la solución de 3,5-diisopropil-pirazol (0,5 g, 3,57 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió NCS (0,72 g, 5,3 mmoles) en porciones agitando vigorosamente. La mezcla de reacción se calentó después a 80°C durante 14 h y después la reacción se sofocó con agua. Ésta se extrajo después con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

### Síntesis de 4-Cloro-3-tiofen-2-il-1H-pirazol



50 Siguiendo el protocolo L, el 3-tiofen-2-il-1H-pirazol se trató con NCS en DMF, para producir el compuesto del título.

### Síntesis de 5-terc-Butil-4-cloro-3-trifluorometil-1H-pirazol

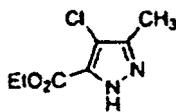


65 Siguiendo el protocolo L, el 5-terc-butil-3-trifluorometil-1H-pirazol se trató con NCS en DMF para producir el compuesto del título.

## ES 2 329 356 T3

### *Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-3-metil-1H-pirazolo-5-carboxílico*

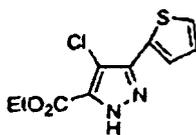
5



10 Siguiendo el protocolo L, el éster etílico de ácido 3-metil-2H-pirazolo-5-carboxílico se trató con NCS en DMF para producir el compuesto del título.

### *Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-3-tiofen-2-il-1H-pirazolo-5-carboxílico*

15



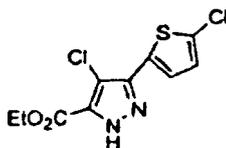
20

25 Siguiendo el protocolo L, el Éster etílico de ácido 3-tiofen-2-il-1H-pirazolo-5-carboxílico se trató con NCS en DMF para producir el compuesto del título.

25

### *Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2H-pirazolo-3-carboxílico*

30



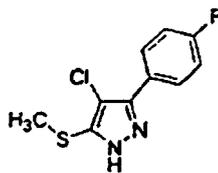
35

40 Siguiendo el protocolo L, el Éster etílico de ácido 3-tiofen-2-il-1H-pirazolo-5-carboxílico se trató con NCS en DMF para producir el compuesto del título.

40

### *Síntesis de 4-Cloro-3-(4-fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-1H-pirazol*

45



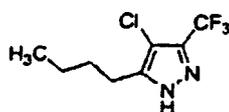
50

55 Siguiendo el protocolo L, el 3-(4-fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-1H-pirazol se trató con NCS para producir el compuesto del título.

55

### *Síntesis de 5-Butil-4-cloro-3-trifluorometil-1H-pirazol*

60



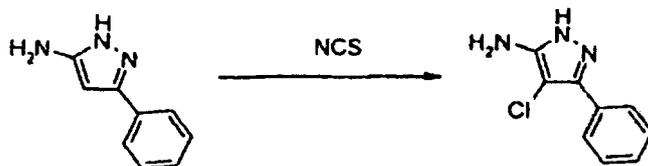
65

Siguiendo el protocolo L, el 5-butil-3-trifluorometil-1H-pirazol se trató con NCS en DMF para producir el compuesto del título.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 4-Cloro-5-fenil-1-pirazol-3-amina

5



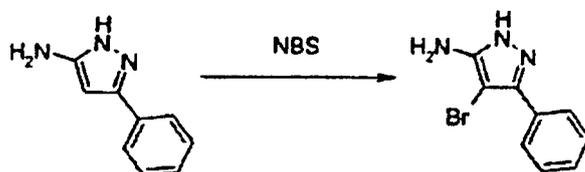
10

15

Seguindo el protocolo L, a 0,5 g (0,0031 moles, 1 eq) de 5-fenil-1-pirazol-3-amina en 25 mL de acetonitrilo seco se les añadieron 0,4 g (0,0031 moles, 1 eq) de N-clorosuccinimida en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró. El producto se purificó mediante columna de gel de sílice 60-120 (1% de metanol en cloroformo).

### Síntesis de 4-Bromo-5-fenil-1-pirazol-3-amina

20



25

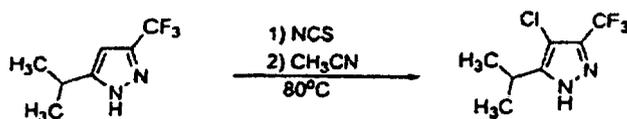
30

35

Seguindo el protocolo L, a 0,5 g (0,0031 moles, 1 eq) de 5-fenil-1-pirazol-3-amina en 25 mL de acetonitrilo seco se les añadieron 0,55 g (0,0031 moles, 1 eq) de N-bromosuccinimida en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró. El producto se purificó mediante columna de gel de sílice 60-120 (1% de metanol en cloroformo).

### Síntesis de 4-Cloro-5-isopropil-3-trifluorometilpirazol

40



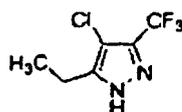
45

50

Seguindo el protocolo L, a la solución de 3-trifluorometil- 5-isopropil-pirazol (0,22 g, 1,23 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se le añadió NCS (0,19 g, 1,43 mmoles) en porciones con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 14 h, se enfrió y la reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con cloruro de metileno (2 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

### Síntesis de 4-cloro-5-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol

55



60

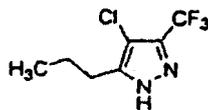
65

Seguindo el protocolo L, el 5-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol se trató con NCS en CH<sub>3</sub>CN para producir el compuesto del título.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 4-cloro-5-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol

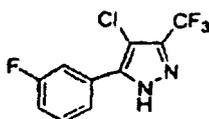
5



10 Siguiendo el protocolo L, el 5-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol se trató con NCS en CH<sub>3</sub>CN para producir el compuesto del título.

### Síntesis de 4-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

15



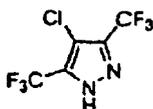
20

25 Siguiendo el protocolo L, el 5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol se trató con NCS en CH<sub>3</sub>CN para producir el compuesto del título.

25

### Síntesis de 4-cloro-3,5-bistrifluorometil-1H-pirazol

30

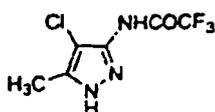


35

35 Siguiendo el protocolo L, 3,5-bistrifluorometil-1H-pirazol se trató con NCS en CH<sub>3</sub>CN para producir el compuesto del título.

### Síntesis de N-(4-Cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida

40



45

50 Siguiendo el protocolo L, la 2,2,2-Trifluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-acetamida se trató con NCS en CH<sub>3</sub>CN para producir el compuesto del título.

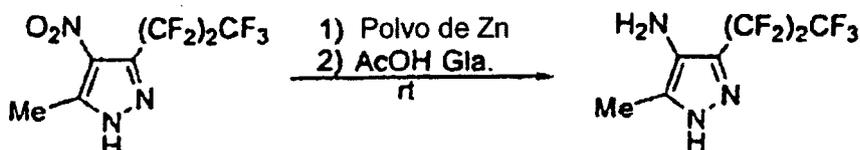
50

### Protocolo M

#### 55 Procedimiento general para la reducción de Nitropirazoles

#### Síntesis de 3-Heptafluoropropil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamina

60

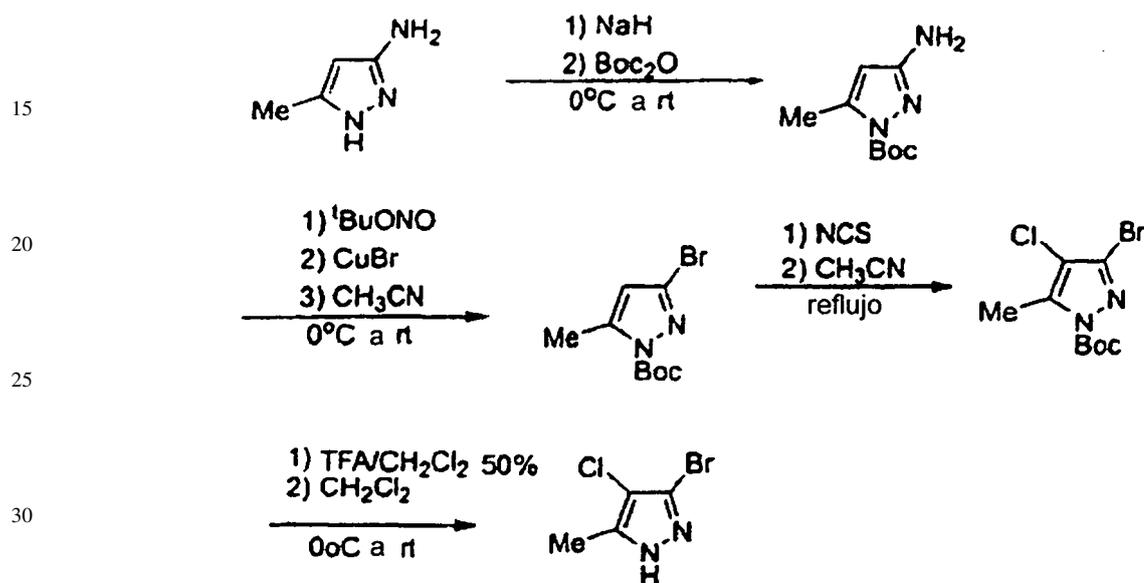


65

## ES 2 329 356 T3

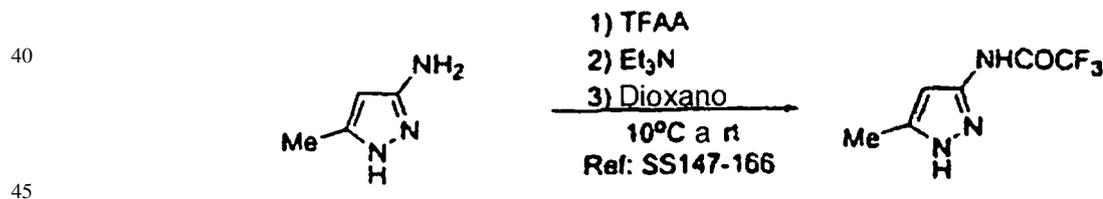
A una suspensión de polvo de cinc (1,5 g) en ácido acético glacial (10 mL) se le añadió gota a gota, una solución de 3-Heptafluoropropil-5-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,295 g, 1,0 mmoles) en ácido acético glacial (5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando después a temperatura ambiente durante 14 h. Las sales de cinc se eliminaron después mediante filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se concentró a vacío, se volvió a disolver en  $\text{CHCl}_3$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera. Finalmente la capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de Bromopirazoles para las reacciones de acoplamiento cruzado de aril-arilo y para las aminaciones mediadas por metal



35 Procedimientos generales para la trifluoroacetilación de aminopirazoles

Síntesis de 2,2,2-Trifluoro-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-acetamida

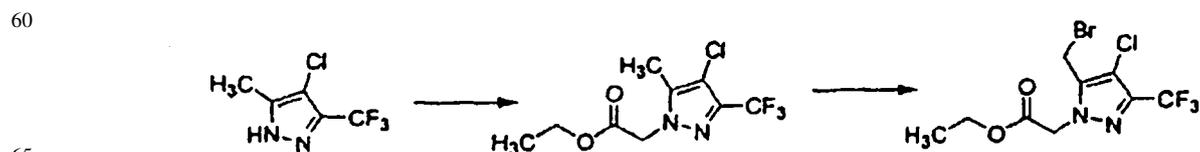


40 A una solución de 3-amino-5-metilpirazol (0,97 g, 10 mmoles) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,39 mL, 10 mmoles) en dioxano (25 mL) se le añadió Anhídrido trifluoroacético (TFAA) (1,39 mL, 10 mmoles) gota a gota a  $10^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h después se templó lentamente a temperatura ambiente a lo largo de la hora siguiente. Una vez finalizada la reacción se evaporó el dioxano, el residuo se disolvió en agua (20 mL), se lavó con cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se secó después con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

55 Protocolo N

Funcionalización de sistemas anulares heteroarílicos sustituidos con alquilo: aminometilación

Síntesis de Éster etílico de ácido (5-bromometil-4-cloro-3-metil-pirazol-1-il)-acético



Reactivos y Condiciones: i)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ ; ii) NBS/AIBN/ $\text{CCl}_4$ .

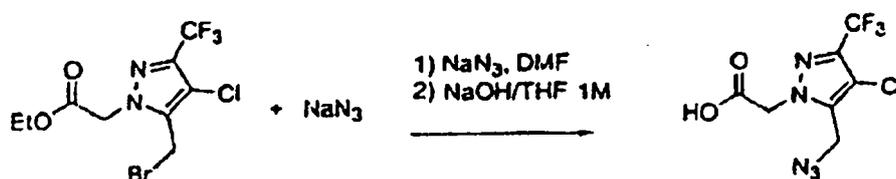
## ES 2 329 356 T3

El 4-Cloro-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol, (10 g, 54 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (100 mL) y se añadió carbonato de potasio (30 g, 0,215 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió bromoacetato de etilo (11 g, 65 mmoles). Al cabo de 14 h a 70°C, la mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se recrystalizó en éter de petróleo.

Este éster intermedio (5 g, 0,019 moles) se recogió en CCl<sub>4</sub> (100 mL) y se le añadió AIBN (0,053 g, 0,33 mmoles) en nitrógeno. La mezcla se irradió con una bombilla de luz regular. La mezcla se llevó a reflujo y después se añadió a la mezcla NBS (3,42 g, 0,019 moles), en cuatro porciones en intervalos de 15 min. Una vez completada la adición la mezcla se dejó a reflujo bajo la influencia de luz durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró después y el producto filtrado se lavó con agua y salmuera. El secado de la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) seguido de la evaporación del disolvente proporcionó éster etílico de ácido (5-Bromometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético.

### Protocolo O

#### Síntesis de Ácido (5-azidometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético

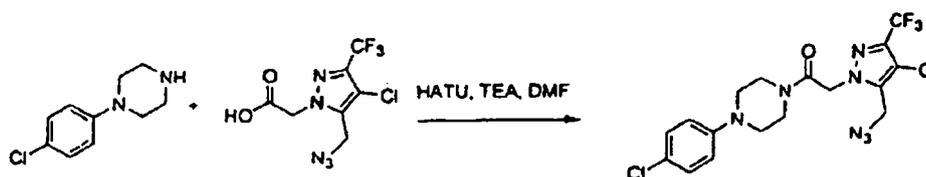


A 4,6 g (13,2 mmoles) de Éster etílico de ácido (5-bromometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético disueltos en 40 mL de dimetilformamida anhidra se les añadieron 1,03 g (15,8 mmoles) de azida sódica. Después de agitar durante 12 horas, la solución se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo y las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío para producir un aceite de color naranja.

El aceite se disolvió en 25 mL de tetrahidrofurano, se añadieron 25 mL de NaOH 1M, y la mezcla se agitó vigorosamente durante tres horas. El tetrahidrofurano se eliminó después a vacío, y la solución acuosa se lavó una vez con éter. La fase acuosa se aciduló después con HCl 1M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

### Protocolo P (ver más abajo)

#### Síntesis de 2-(5-Azidometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona

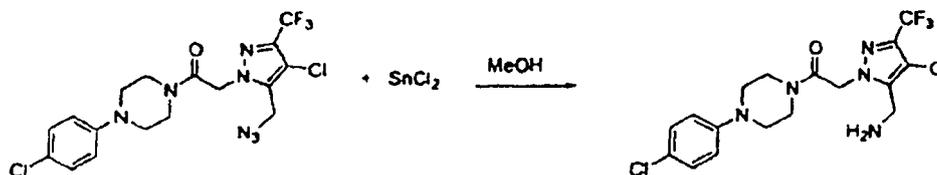


A 2,71 g (13,7 mmoles) de 1-(4-Clorofenil)piperazina y 3,58 g (12,5 mmoles) de Ácido (5-azidometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético en 40 mL de dimetilformamida anhidra se le añadieron 4,36 mL (31,2 mmoles) de trietilamina. La solución se enfrió a 0°C, y se añadieron 5,21 g (13,7 mmoles) de hexafluorofosfato O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Al cabo de 2 horas la reacción se diluyó con dos volúmenes de agua, y el disolvente se decantó del aceite resultante. El aceite se cristalizó disolviéndolo en metanol y añadiendo agua en pequeñas porciones. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco mediante filtración: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,23 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,12 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 462,1, encontrado = 462,0.

## ES 2 329 356 T3

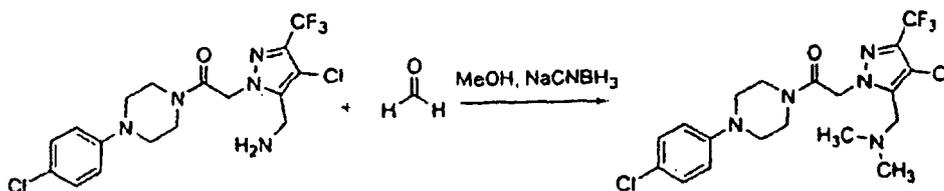
### Protocolo Q

#### Síntesis de 2-(5-Azidometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se disolvieron 2,85 g (6,2 mmoles) de 2-(5-Azidometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona en 80 mL metanol, y se añadieron 3,61 g (16,0 mmoles) de hidrato de  $\text{SnCl}_2$ . Al cabo de dos horas, la reacción se concentró a vacío para eliminar el metanol. El residuo se repartió entre NaOH 0,5M y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer una vez con acetato de etilo. Las fase en acetato de etilo combinadas se extrajeron dos veces con HCl 1M. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH 1M, y se extrajo una vez con acetato de etilo. La fase en acetato de etilo final se lavó una vez con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró hasta un aceite. El aceite se disolvió en metanol, se aciduló con HCl 2 M en éter, y el producto se aisló mediante filtración después de la precipitación: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8,58 (s, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,19 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 436,1, encontrado = 436,0.

#### Síntesis de 2-(5-N,N-Dimetilaminometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona

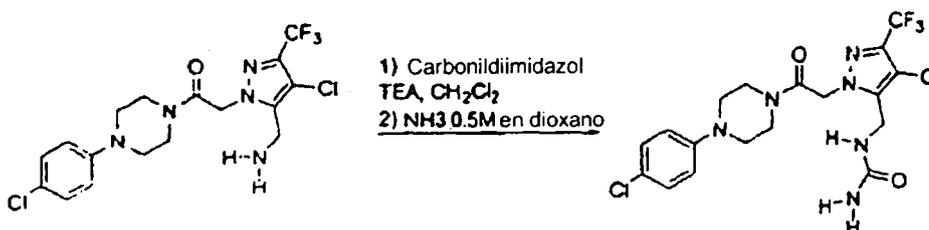


A una solución de 50 mg (0,1 mmoles) de Hidrocloruro de 2-(5-aminometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona y 13 mg (0,20 mmoles) de cianoborohidruro de sodio en 0,7 mL de metanol se le añadieron 0,025 mL (0,3 mmoles) de formaldehído acuoso al 37%. Después de agitar durante cuatro horas, la reacción se sofocó con 0,1 mL de 12h4 HCl. Una hora después, la solución se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y éter, y las fases se separaron. La fase etérica se volvió a extraer una vez con agua. Las fases acuosas combinadas se alcalinizaron con Lem NaOH, y se extrajeron una vez con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó una vez con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró hasta un aceite. El aceite se disolvió en metanol, se aciduló con HCl 2 M en éter, y el producto se aisló en forma de un sólido de color blanco mediante filtración: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 11,07 (ancho, 1 H), 7,26 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,81 (s, 6H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 464,1, encontrado = 464,0.

### Protocolo R

#### Derivatización con Urea de la funcionalidad aminometilo en el sistema anular de pirazol

#### Síntesis de 1-(4-Cloro-2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilmetil)-urea



## ES 2 329 356 T3

A una suspensión de 12 mg (0,07 mmoles) carbonildüimidazol y 25 mg (0,05 mmoles) de Hidrocloruro de 2-(5-aminometil-4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona en 1,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  se le añadieron 23 mg (0,22 mmoles) de trietilamina disueltos en 0,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a lo largo de cinco minutos. La mezcla se dejó templando a temperatura ambiente después de una hora, y se agitó durante una hora adicional.

5

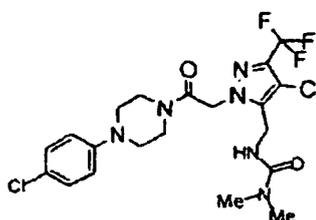
Se añadieron 1,0 mL (0,5 mmoles) de amoníaco 0,5M en dioxano, y la solución resultante se agitó durante 12 horas. La solución se concentró a vacío, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se volvió a extraer una vez con acetato de etilo. Las fases en acetato de etilo combinadas se lavaron una vez con cada uno de agua, NaOH 1M, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron hasta un residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo, y el producto se aisló en forma de un sólido de color blanco mediante filtración: RMN  $\text{H}^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,23 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,48 (t, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,14 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 479,1, encontrado = 479,0.

10

15 *Síntesis de 3-(4-Cloro-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilmetil)-1,1-dimetil-urea*

20

25



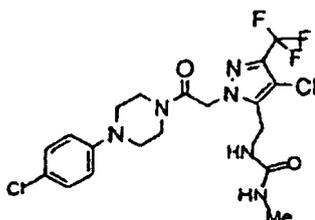
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo R, utilizando dimetilamina 2M en tetrahidrofurano como componente amínico en la segunda etapa, para dar el producto deseado en forma de un sólido: RMN  $\text{H}^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 7,23 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,81 (t, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,73 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 507,1, encontrado = 507,1.

30

35 *Síntesis de 1-(4-Cloro-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3-metil-urea*

40

45



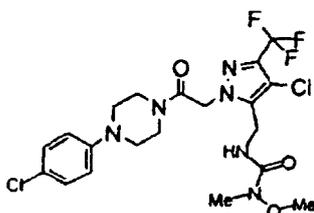
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo R, utilizando metilamina 2M en tetrahidrofurano como componente amínico en la segunda etapa, para dar el producto deseado en forma de un sólido: RMN  $\text{H}^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,23 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,45 (t, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 493,1, encontrado = 493,0.

50

55 *Síntesis de 3-(4-Cloro-2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilmetil)-1-metoxi-1-metil-urea*

60

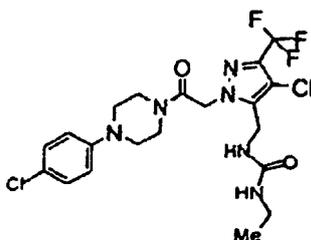
65



## ES 2 329 356 T3

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo R, utilizando N,O-dimetilhidroxilamina 1M en tetrahydrofurano como componente amínico en la segunda etapa, para dar el producto deseado en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,63 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,89 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 523,1, encontrado 523,0.

*Síntesis de 1-(4-Cloro-2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilmetil)-3-etil-urea*

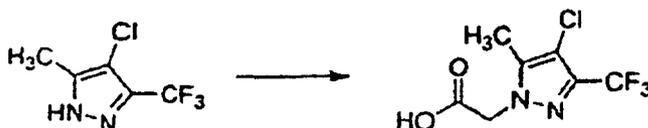


El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo R, utilizando etilamina 2M en tetrahydrofurano como componente amínico en la segunda etapa, para dar el producto deseado en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,26 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (ancho, 1H), 6,47 (br. 1H), 5,49 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (c, 2H), 0,93 (t, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 507,1, encontrado = 507,0.

*Acoplamiento de sistemas de pirazolilo con equivalentes ácido carboxílico*

La síntesis siguiente es un ejemplo de este tipo de química: se han descrito ejemplos adicionales (procedimiento N) en otra parte de esta patente.

*Síntesis de Ácido 4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético*



*Reactivos y Condiciones:*  $BrCH_2CO_2Et/K_2CO_3/CH_3CN$ , luego  $LiOH/THF$ .

El 4-Cloro-3-metil-5-trifluorometilpirazol (10 g, 0,0539 moles) se recogió en acetonitrilo (100 mL) y a esto se le añadió  $K_2CO_3$  (30 g, 0,213 moles). La mezcla se agitó a rt durante 1 h y a esto se le añadió lentamente bromoacetato de etilo (11 g, 0,065 moles). La mezcla se agitó después durante 12 h a  $70^\circ C$ . La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para dar una mezcla bruta. Este producto bruto se recrystalizó en éter de petróleo para obtener el éster correspondiente.

El éster (14,8 g, 0,0565 moles) se disolvió en THF (100 mL) y a esto se le añadió una solución de  $LiOH$  (6,9 g) en agua (50 mL). La mezcla se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. El THF en exceso se evaporó a presión reducida y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo para eliminar toda sustancia no disuelta. La capa acuosa se aciduló después con  $HCl$  1,5N y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó y se concentró para obtener el ácido bruto. Al recrystalizar en éter/pet, se obtuvo el producto en forma de cristales de color blanco.

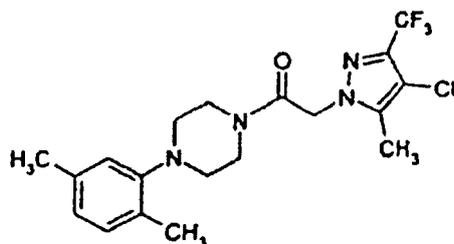
## ES 2 329 356 T3

### Acoplamiento de arilpiperazinas con derivados de ácido pirazolil-acético

#### Protocolo P

#### 5 Compuestos preparados mediante acoplamiento mediado por HATU

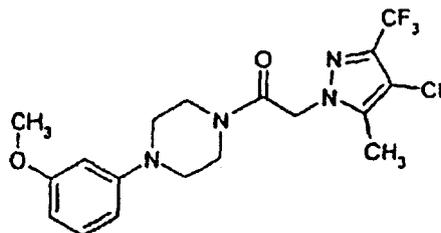
##### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]etanona



10  
15  
20  
25  
30  
35  
A 38 mg (0,20 mmoles) de 1-(2,5-Dimetilfenil)piperazina y 53 mg (0,22 mmoles) de Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético en 1,6 mL de dimetilformamida anhidra se les añadieron 62 mg (0,6 mmoles) de trietilamina, seguido de 84 mg (0,22 mmoles) de Hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Al cabo de 6 horas, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer una vez con acetato de etilo, y las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron una vez con cada uno de tampón fosfato 0,5M pH = 7, agua, NaOH 1M, agua, salmuera. La fase de acetato de etilo se secó después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró hasta un residuo a vacío. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de HCl 5M en isopropanol, y se precipitó diluyendo la solución con acetato de etilo. El producto se aisló mediante filtración para dar un sólido de color blanco: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,07 (d 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 415,1, encontrado 415,1.

#### 35 Ejemplos de compuestos adicionales preparados mediante acoplamiento mediado por HATU

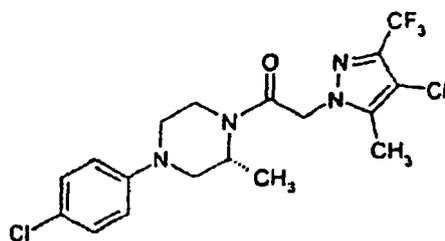
##### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]etanona



40  
45  
50  
55  
60  
65  
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P, donde la 1-(3-metoxifenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,15 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 417,1, encontrado = 417,1.

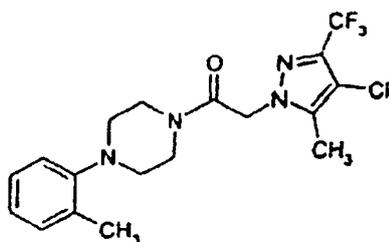
## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-2-(R)-metil-piperazin-1-il]-etano-  
na*



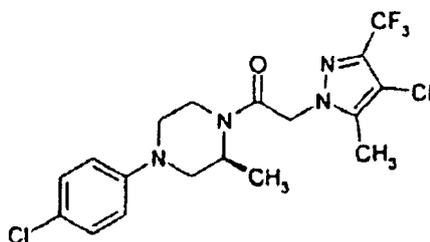
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-  
Clorofenil)-3-(R)-metilpiperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como  
componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300  
MHz) 7,25 (d 2H), 6,83 (d, 2H), 4,91 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 3,80-3,10 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,29 (s,  
3H), 1,40 (m, 3H) ppm; MS (ES) esperado M+H=435,1, encontrado 435,0.

*Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-(4-o-tolilpiperazin-1-il)-etanona*



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2-  
Metilfenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componen-  
tes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,14 (m, 2H), 6,98  
(m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H  
esperado = 401,1, encontrado =401,1.

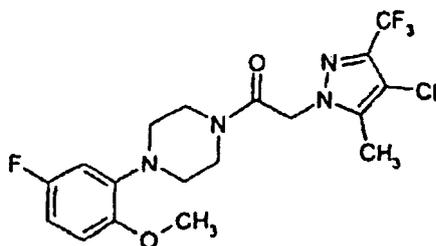
*Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-etano-  
na*



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-  
Clorofenil)-3-(S)-metilpiperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como  
componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,25 (d 2H),  
6,83 (d, 2H), 4,91 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 3,50-3,10 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,40 (m, 3H)  
ppm; MS (ES) M+H esperado = 435,1, encontrado = 435,0.

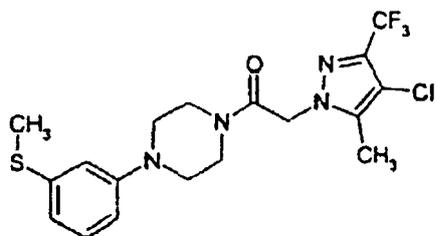
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



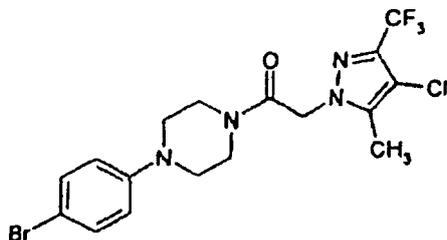
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2-Metoxi-5-fluorofenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético acid se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 6,93 (m, 1H), 6,77 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado 435,1, encontrado 435,0.

### Síntesis de 2-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3-Metilsulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Metiltiofenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,21 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado 433,1, encontrado 433,0.

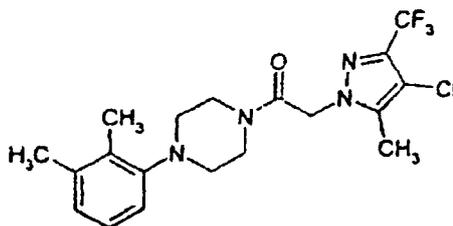
### Síntesis de 1-[4-(4-Bromo-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Bromofenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,36 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 465,0, encontrado = 465,0.

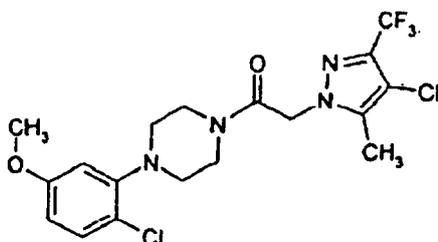
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(2,3-dimetil-fenil)piperazin-1-il]-etanona



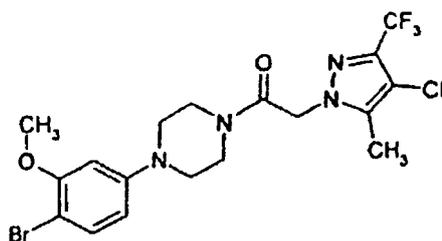
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2,3-Dimetilfenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,04 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,21 (m, 9H) ppm; MS (ES) M+H esperado 415,1, encontrado 415,1.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,31 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 451,1, encontrado = 451,0.

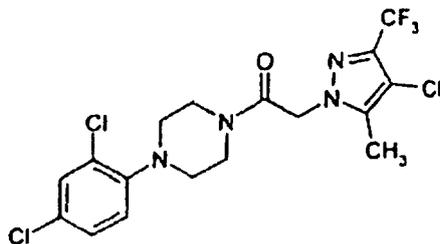
### Síntesis de 1-[4-(4-Bromo-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,34 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS. (ES) M+H esperado = 495,0, encontrado = 495,0.

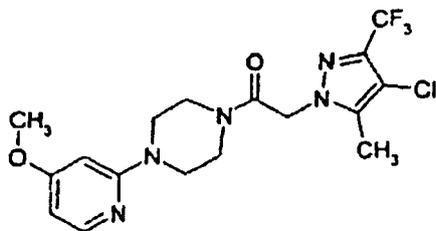
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(2,4-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etanona



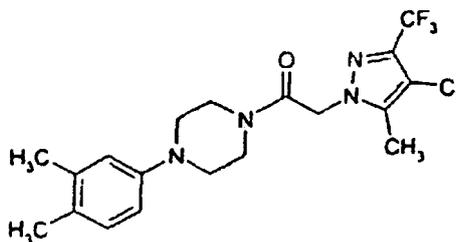
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2,4-Diclorofenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,6,1 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado 455,0, encontrado = 454,9.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-metoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Metoxi-piridin-2-il)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,92 (d, 1H), 6,67 (s 1H), 6,63 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado =418,1, encontrado =418,0.

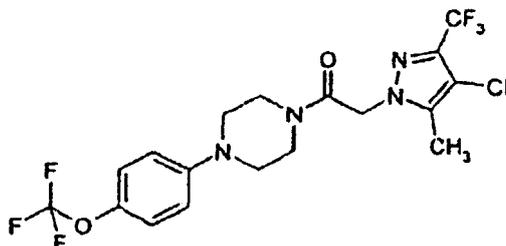
### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3,4-Dimetilfenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,03 (d, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,14 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 415,1, encontrado = 415,1.

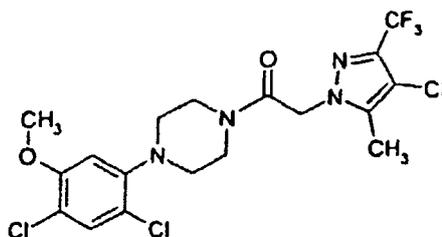
## ES 2 329 356 T3

### *Síntesis de 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



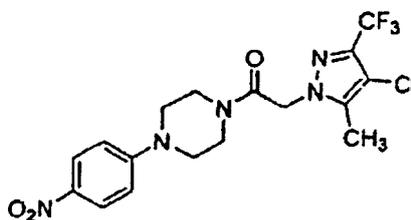
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Trifluorometoxifenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,20 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 471,1, encontrado = 471,0.

### *Síntesis de 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,50 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 485,1, encontrado = 485,0.

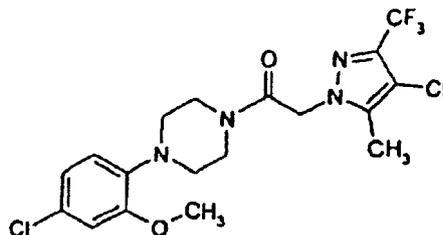
### *Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-etanona*



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Nitrofenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8,05 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,62 (m, 6H), 3,52 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) esperado M+H = 432,1, encontrado = 432,0.

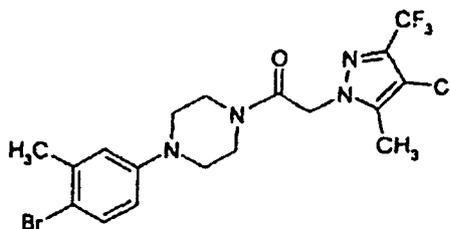
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-(4-[4-cloro-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il)-etanona



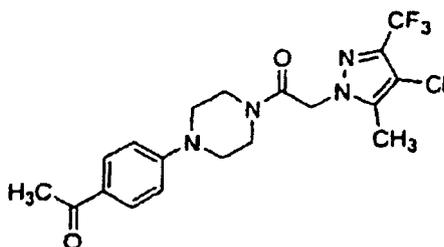
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Cloro-2-metoxifenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,02 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H. esperado = 451,1, encontrado = 451,0.

### Síntesis de 1-[4-(4-Bromo-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Bromo-3-metilfenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometilpirazolo-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,38 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 479,0, encontrado = 478,9.

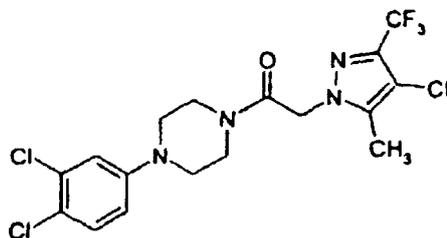
### Síntesis de 1-[4-(4-Acetil-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Acetil-fenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,80 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 429,1, encontrado = 429,0.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



5

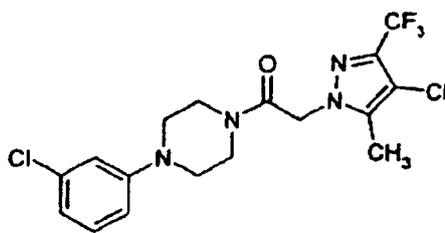
10

15

20

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3,4-Diclorofenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,40 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 455,0, encontrado = 455,0.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



25

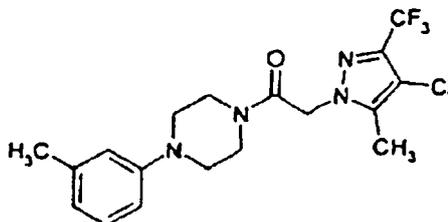
30

35

40

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Clorofenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,23 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 421,1, encontrado = 421,0.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-etanona



45

50

55

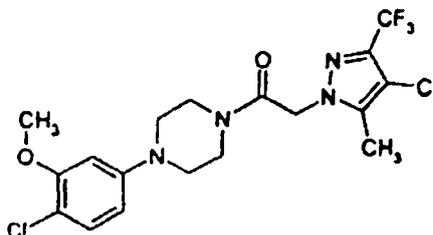
60

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Metilfenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3'-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,17 (t, 1H), 6,97 (ancho, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 401,1, encontrado = 401,1.

65

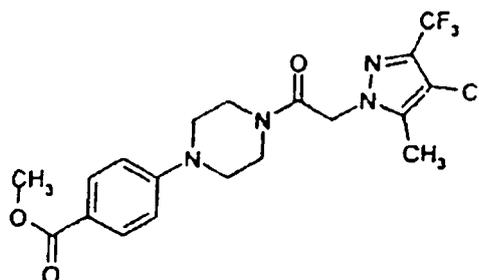
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



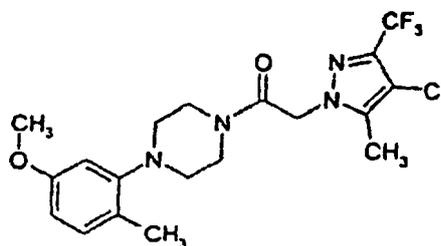
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético acid se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,21 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado =451,1, encontrado 451,0.

### Síntesis de Éster metílico de ácido 4-[4-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il]-benzoico



40 El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde el éster metílico de ácido 4-piperazin-1-il-benzoico y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,78 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) esperado M+H= 445,1, encontrado 445,0.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(5-metoxi-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

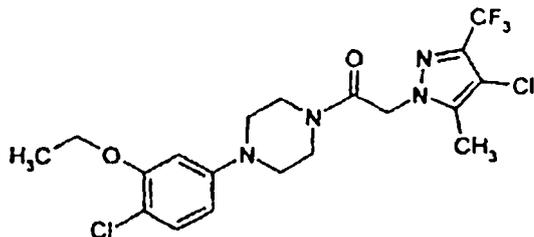


60 El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Metoxi-5-metilfenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,06 (d, 1H), 6,56 (m,2H), 5,38 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,20 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 431,1, encontrado = 431,1.

65

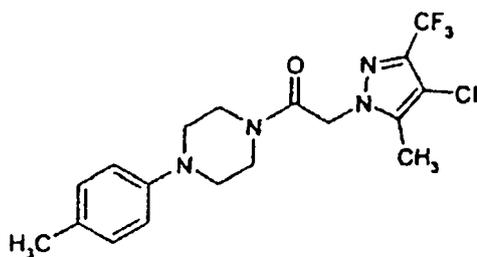
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



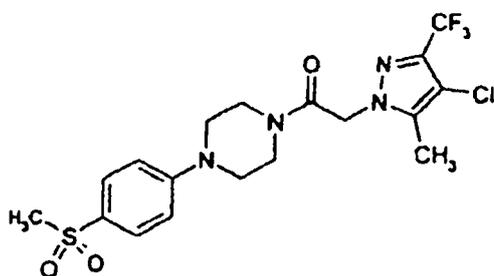
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Cloro-3-etoxifenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,20 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,08 (c, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,33 (t, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 465,1, encontrado 465,0.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-(4-p-tolil-piperazin-1-il)-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Metilfenil)piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,20 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 401,1, encontrado 401,0.

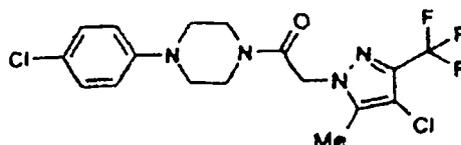
### Síntesis de 1-[4-(4-Metanosulfonyl-fenil)-piperazina-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Metanosulfonyl-fenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,69 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 465,1, encontrado = 465,0.

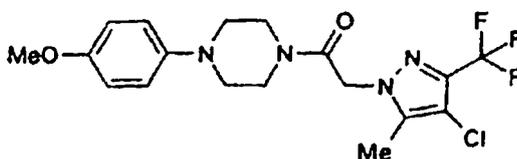
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



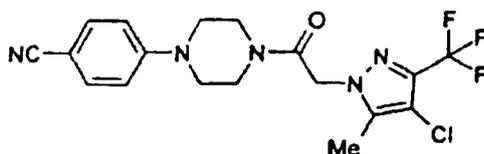
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Clorofenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,22 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+Na esperado = 443,0, encontrado 443,0.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-etanona



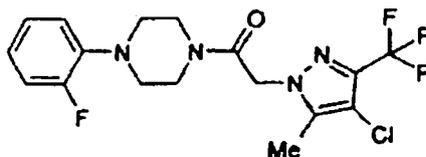
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Metoxifenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido:  $^1\text{H}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6,88 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+Na esperado = 439,0, encontrado 439,0.

### Síntesis de 4-{4-[2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Cianofenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,44 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,22 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+Na esperado = 434,0, encontrado 434,0.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

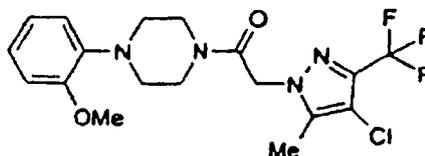


El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2-Fluorofenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,02 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+Na esperado = 427,0, encontrado 427,0.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

5



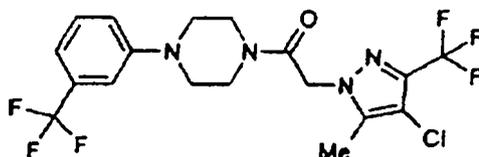
10

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(2-Metoxifenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 6,62 (m, 1H), 6,48 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 439,0, encontrado 439,1.

20

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

25



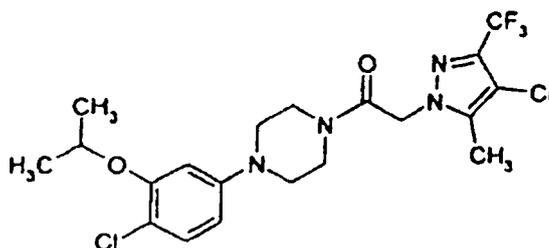
30

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Trifluorometilfenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto as a sólido RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 7,38 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 455,0, encontrado 455,0.

40

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanaona

45



50

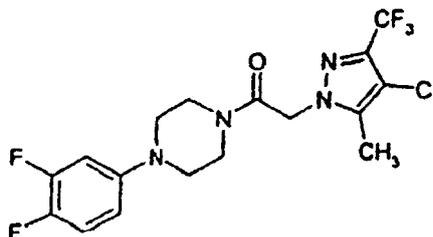
55

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Cloro-3-isopropoxi-fenil)-piperazina y el ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz) 7,21 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,26 (d, 6H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 479,1, encontrado = 479,0.

65

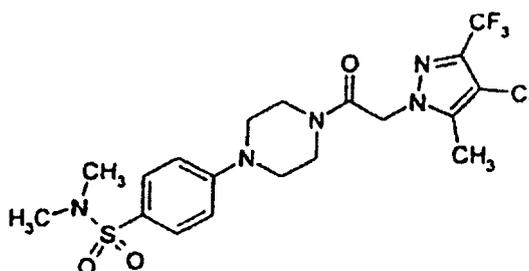
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3,4-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-etanona



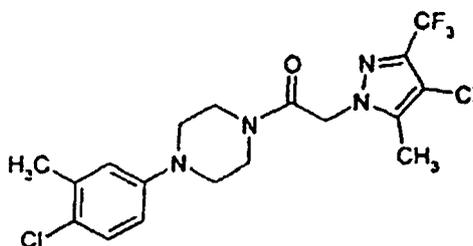
El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3,4-Difluorofenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, no desacoplado a F) 7,25 (c, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 423,1, encontrado 423,0.

### Síntesis de 4-[4-[2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde N,N-Dimetil-4-piperazin-1-il-bencenosulfonamida y el Ácido (4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,54 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 494,1, encontrado = 494,0.

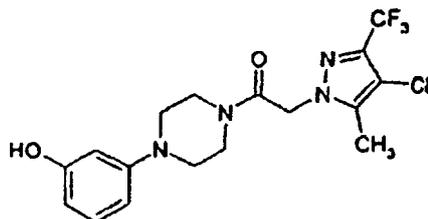
### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Cloro-3-metilfenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7,25 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 435,1, encontrado = 435,0.

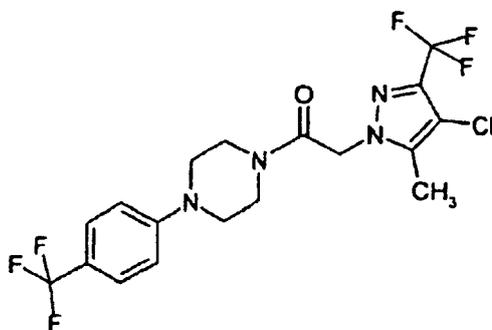
## ES 2 329 356 T3

### *Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



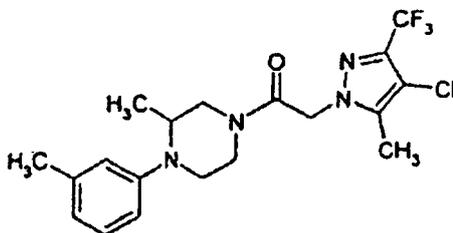
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Hidroxifenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,10 (t, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,33 (ancho, 2H), 3,24 (ancho, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 403,1, encontrado 403,0.

### *Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



40 El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(4-Trifluorometilfenil)-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,50 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 455,1, encontrado = 455,0.

### *Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-(3-metil-4-m-tolil-piperazin-1-il)-etanona*



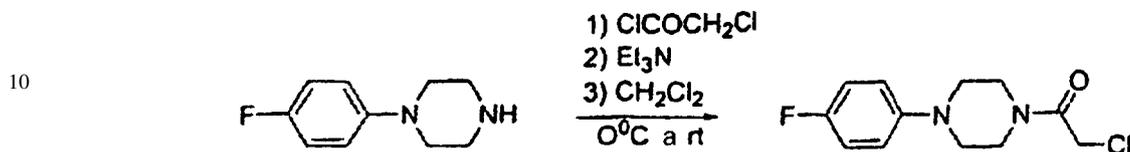
60 El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo P de acoplamiento mediado por HATU, donde la 1-(3-Metilfenil)-2-metil-piperazina y el Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acético se utilizaron como componentes de acoplamiento, para dar el producto en forma de un sólido: RMN H<sup>1</sup> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,68 (ancho, 1H), 7,17 (ancho, 1H), 6,71 (ancho, 2H), 5,41 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (br m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,01 (m, 3H) ppm; MS (ES) M + H esperado = 415,1, encontrado = 415,1.

## ES 2 329 356 T3

### Protocolo S

#### Preparación de cloroacetil-arilpiperazinas

##### 5 Síntesis de 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



15 La 1-(4-Fluorofenil)piperazina (2,8 mmoles) se disolvió en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esto se le añadió Trietilamina (5,5 mmoles) y la reacción se enfrió a 0°C. A esto se le añadió lentamente Cloruro de cloroacetilo (4,2 mmoles), y la reacción se templó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada, la reacción se sofocó con una solución de salmuera y mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1,5/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,9-7,2 (m, 2H), 6,82-6,92 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 6,62-3,8 (m, 4H), 3,46-3,6 (m, 4H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164, 158, 156,2, 148,5, 118,2, 116,8, 52,6, 52,2, 48, 46, 42,1, 40,6.

##### 25 Síntesis de 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



35 Se siguió el protocolo S utilizando 1-(4-cloro-fenil)piperazina, Et<sub>3</sub>N, cloruro de cloroacetilo y cloruro de metileno. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1,5/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

##### 40 Síntesis de 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



50 Se siguió el protocolo S utilizando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina, Et<sub>3</sub>N, cloruro de cloroacetilo y cloruro de metileno. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1,5/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

##### 55 Síntesis de 2-Cloro-1-[4-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

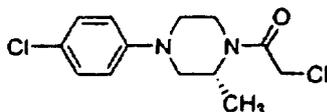


65 Se siguió el protocolo S utilizando 1-(4-bromo-3-metoxifenil)piperazina, Et<sub>3</sub>N, cloruro de cloroacetilo y cloruro de metileno. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1,5/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-(R)-piperazin-1-il]-etanona

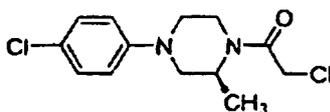
5



10 Se siguió el protocolo S utilizando 1-(4-Cloro-fenil)-3-(R)-metil-piperazina, Et<sub>3</sub>N, cloruro de cloroacetilo y cloruro de metileno. La cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título.

### Síntesis de 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-(S)-piperazin-1-il]-etanona

15



20

25 Se siguió el protocolo S utilizando 1-(4-Cloro-fenil)-3-(S)-metil-piperazina, Et<sub>3</sub>N, cloruro de cloroacetilo y cloruro de metileno. La cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título.

25

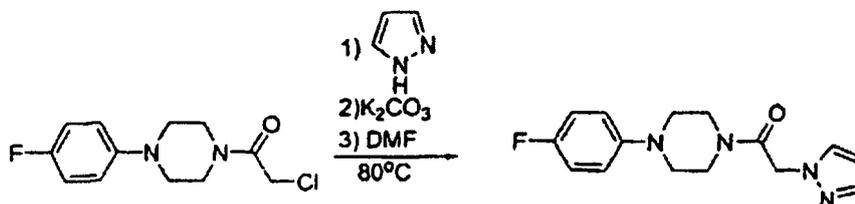
### Protocolo T

30 *Reacción de acoplamiento mediada por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> de cloroacetil-arilpiperazinas con pirazoles*

30

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazol-1-il-etanona

35



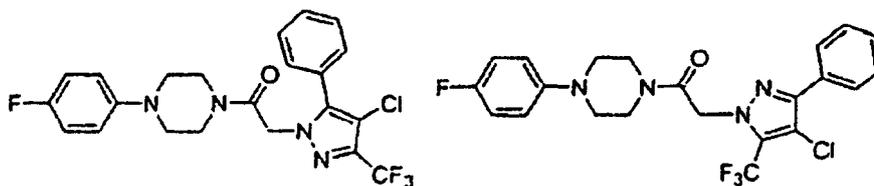
40

45 Se disolvió Pirazol (112,33 mg, 1,65 mmoles) en DMF (10 mL). A esto se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (228,05 mg, 1,65 mmoles) y 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (300 mg, 1,67 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 14 h. Una vez completada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2X 25 mL) y salmuera (2X 25 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,2-7,58 (d, 2H), 6,94-7,2 (t, 2H), 6,84-6,9 (dd, 2H), 6,32-6,36 (t, 1H), 5,6 (s, 2H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 3,04-3,1 (m, 2H), 3,0-3,04 (m, 2H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 165, 158, 146,5, 140, 130, 118,4, 118,2, 116, 115,8, 107, 54, 51, 50,8 45,8, 42,8.

50

55 *Síntesis de 2-(4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y 2-(4-Cloro-3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-3-il]-etanona*

60



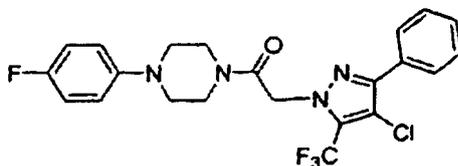
65

## ES 2 329 356 T3

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo= 1,5/1) proporcionó a mezcla de los compuestos del título, ambos en forma de un sólido de color blanco.

5

10

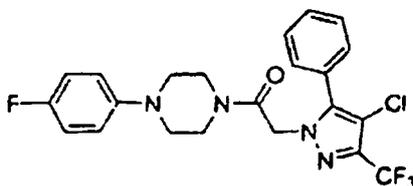


15

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,44-7,54 (m, 5H), 6,94-7,2 (t, 2H), 6,84-6,9 (dd, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,72-3,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 163,8, 158, 146,5, 130, 128,6, 128,2, 118,2, 114,5, 52, 50, 44,5, 42.

20

25



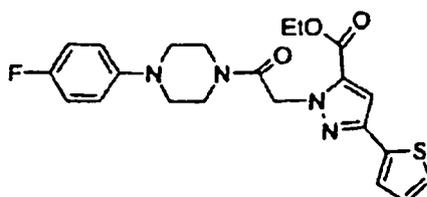
30

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,82-7,88 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 3H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,86-6,94 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 130, 128,4, 126, 118, 116,4, 52, 50, 43,8, 1,6.

35

*Síntesis de Éster etílico de ácido 2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-tiofen-2-il-2H-pirazolo-3-carboxílico*

40



45

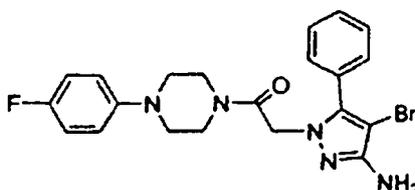
50

Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 5-tiofen-2-il-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1,5/1) proporcionó el compuesto del título. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,32-7,36 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02-7,08 (dd, 1H), 6,96-7,2 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 4,3-4,4 (c, 2H), 3,52-3,58 (m, 4H), 3,05-3,25 (m, 4H), 1,3-1,42 (m, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 130, 126,8, 126,4, 120, 118,2, 115,4, 62,3, 54, 50,5, 42, 44,5, 14,6.

55

*Síntesis de 2-(3-Amino-4-bromo-5-fenil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*

60

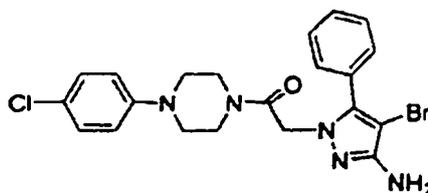


65

## ES 2 329 356 T3

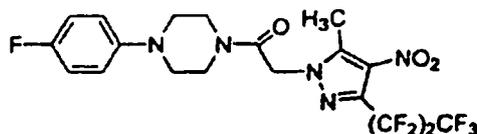
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-fenil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,74-7,78 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,64-3,74 (m, 4H), 2,86-3,04 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 146,2, 144,8, 128, 126,8, 118, 114,8, 60, 50,2, 50, 48,8, 46, 42, 20.

### Síntesis de 2-(3-Amino-4-bromo-5-fenil-pirazol-1-il)-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



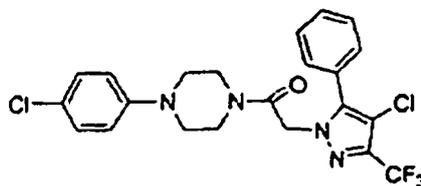
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-fenil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,7-7,8 (m, 2H), 7,24-7,3 (m, 3H), 6,8-6,92 (m, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,6-3,7 (m, 4H), 2,86-3,04 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 146, 145, 128, 127, 118, 114,8, 60,2, 50,4, 50, 48,8, 46, 42, 22.

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-heptafluoropropil-5-metil-4-nitro-pirazol-1-il)-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 3-Heptafluoropropil-5-metil-4-nitro-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,9-7,0 (m, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 5,06-5,14 (d, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 4H), 2,56-2,66 (d, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 160, 146,2, 144, 119,2, 118, 52,2, 50,8, 50,4, 46, 42,2, 12.

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona

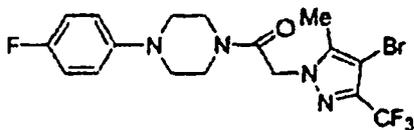


Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,82-7,84 (m, 2H), 7,4-7,48 (m, 3H), 6,9-7,04 (m, 2H), 6,88-6,94 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 3,76-3,88 (m, 2H), 3,6-3,68 (m, 2H), 3,1-3,22 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,2, 130,4, 128, 126, 118,2, 116,4, 52,2, 50, 44, 41,8.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona

5



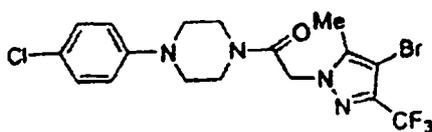
10

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,96-7 (m, 2H), 6,84-6,9 (m, 2H), 5 (s, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 3,02-3,16 (m, 4H), 2,3 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162,6, 146,5, 142, 118,5, 116, 52,2, 50,4, 46, 42,2, 15.

15

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona

20



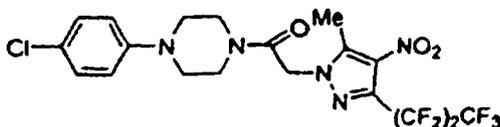
25

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,96-7,1 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 2H), 5,2(s, 2H), 3,6,2-3,8 (m, 4H), 3,0-3,16 (m, 4H), 2,32 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162, 146,4, 142,2, 118,5, 116,2, 52, 50,4, 46,2, 42,2, 15,2.

30

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-heptafluoropropil-5-metil-4-nitro-pirazol-1-il)-etanona

35



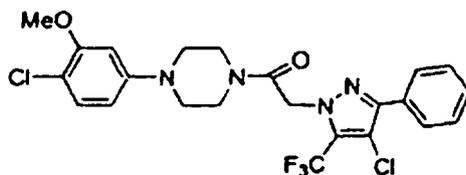
40

Se siguió el Protocolo T utilizando 3-Heptafluoropropil-5-metil-4-nitro-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4,  $R_f = 0,81$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,92-7,02 (m, 2H), 6,82-6,9 (m, 2H), 5,04-5,14 (m, 2H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 4H), 2,6-2,66 (d, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 160,4, 146, 144,2, 119,2, 118,2, 52, 50,8, 50,6, 46, 42, 12,2.

50

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona

55



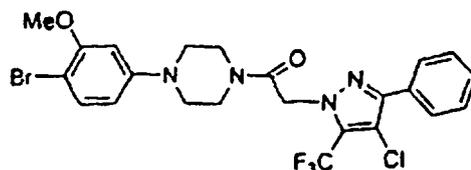
60

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,4-7,52 (m, 5H), 7,18-7,22 (d, 1H), 6,44-6,48 (d, 1H), 6,36-6,42 (dd, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,5-3,78 (m, 4H), 3,1 (s, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 164, 156,2, 150,4, 130,5, 130, 128,5, 110, 102,2, 56, 52, 50, 44,8, 42.

65

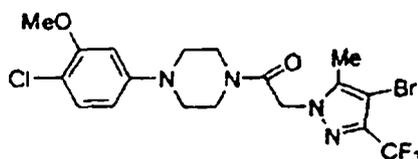
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Bromo-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



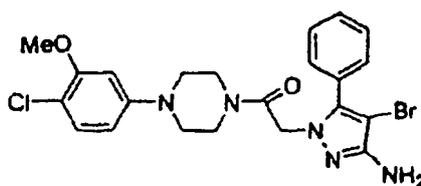
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,42-7,52 (m, 4H), 7,36-7,38 (d, 1H), 6,42-6,46 (d, 1H), 6,34-6,38 (dd, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 156,2, 152, 132,6, 130,2, 130, 128,8, 110, 102,2, 56, 52, 50, 44,8, 42.

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-piperazin-1-il)-2-(4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



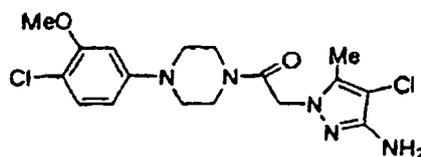
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,18-7,22 (d, 1H), 6,44-6,48 (d, 1H), 6,36-6,42 (dd, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,6,2-3,8 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 4H), 2,3 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162, 146,6, 142,2, 118,8, 116, 52,2, 50,4, 46,2, 42,2, 15,2.

### Síntesis de 2-(3-Amino-4-bromo-5-fenil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-fenil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,78-7,84 (d, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,18-7,22 (d, 1H), 6,44-6,48 (d, 1H), 6,36-6,42 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,86 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,6, 154,8, 150,2, 144,6, 130, 128,2, 128, 126,4, 109,2, 102, 56, 51, 50, 49,6, 45,6, 42.

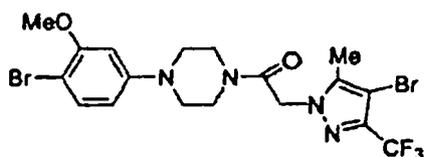
### Síntesis de 2-(3-Amino-4-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-etanona



## ES 2 329 356 T3

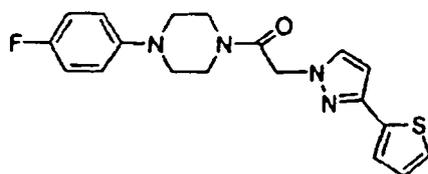
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-metil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,18-7,22 (d, 1H), 6,44-6,48 (d, 1H), 6,36-6,42 (dd, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,76-3,86 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,6, 154,8, 144,6, 130,2, 1,30, 128,8, 109,2, 102, 56, 51, 49,6, 45,6, 42.

### Síntesis de 1-[4-(4-Bromo-3-metoxi-piperazin-1-il)-2-(4-bromo-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



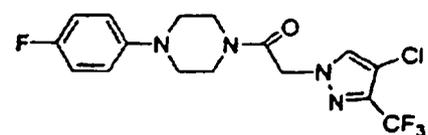
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,38-7,4 (d, 1H), 6,44-6,46 (d, 1H), 6,26-6,4 (dd, 2H), 5,0 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68-3,8 (m, 4H), 3,14-3,22 (m, 4H), 2,3 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,4, 158, 152,2, 144, 134, 110, 102,2, 56,6, 54,2, 50, 48,8, 46, 42,2, 12.

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-tiofen-2-il-pirazol-1-il)-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 3-(2-tienil)pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,48-7,52 (d, 1H), 7,24-7,28 (dd, 1H), 7,14-7,2 (dd, 1H), 6,98-7,2 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,46-6,52 (d, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,64-3,8 (m, 4H), 2,94-3,1 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,4, 158, 152,2, 144, 134, 132, 126, 124, 123,8, 118, 116, 115,8, 102,2, 54, 51,2, 50,8, 45,8, 42,2.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

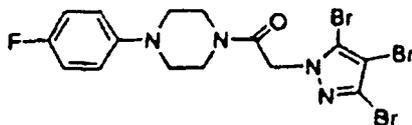


Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,64-7,68 (d, 1H), 6,98-7,4 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,98-7,2 (m, 1H), 5,4 (s, 2H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,68-3,92 (m, 2H), 3-3,1 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,4, 158, 152,2, 144, 132, 118,2, 116, 54, 50,2, 50,0, 46,0, 42,2.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3,4,5-tribromo-pirazol-1-il)-etanona

5



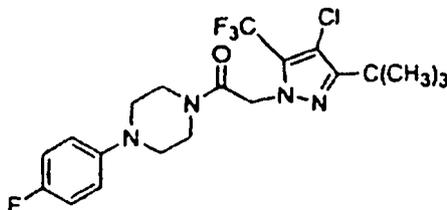
10

15 Se siguió el Protocolo T utilizando 3,4,5-Tribromo-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,96-7,2 (m, 2H), 6,84-6,9 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 3,74-3,8 (m, 2H), 3,6-3,68 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,4, 158, 156, 144,2, 128, 118,4, 118,2, 116, 100, 52,8, 50,2, 50,0, 46,0, 42,2.

20

### Síntesis de 2-(3-terc-Butil-4-cloro-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

25



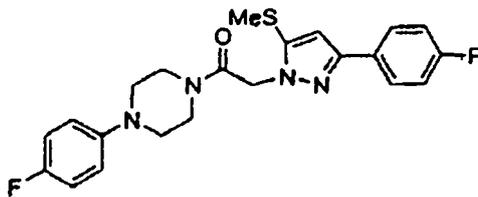
30

35 Se siguió el Protocolo T utilizando 5-terc-Butil-4-cloro-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,22 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 3,68-3,8 (m, 2H), 3,6-3,68 (m, 2H), 3,04-3,2 (m, 4H), 1,4 (s, 9H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,8, 119, 118,4, 118,2, 116,2, 116, 54, 51, 50,8, 45,4, 42,2, 30, 29, 27.

40

### Síntesis de 2-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-pirazol-1-il]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

45



50

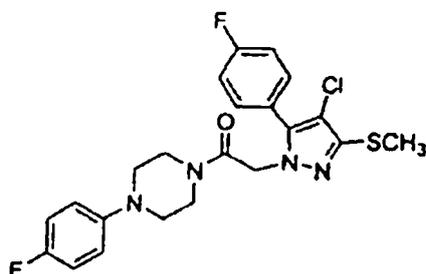
55 Se siguió el Protocolo T utilizando 3-(4-Fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,7-7,76 (m, 2H), 6,96-7,1 (m, 4H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 3,7-3,84 (m, 4H), 3,04-3,2 (m, 4H), 2,5 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,8, 152, 140, 127,4, 119, 118,4, 118,2, 116,2, 116, 108, 52,8, 52, 51,8, 45,4, 42,2, 20.

60

65

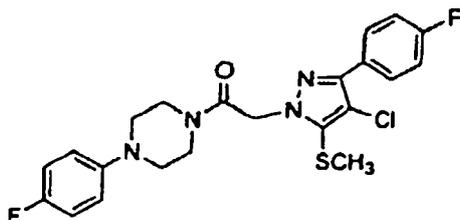
## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de 2-[4-Cloro-5-(4-Fluoro-fenil)-3-metilsulfanil-pirazol-1-il]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



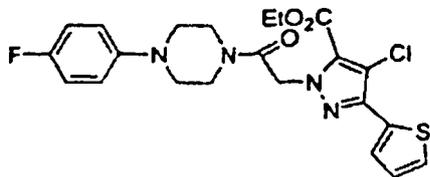
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-(4-Fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,82-7,88 (m, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,96-7,1 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,68-3,84 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 4H), 2,4 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,8, 158, 147, 135, 127,4, 127, 119, 112,4, 112,2, 110, 108,8, 52,8, 52, 51,8, 45,4, 42,2, 18,6.

*Síntesis de 2-[4-Cloro-3-(4-Fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-pirazol-1-il]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-(4-Fluoro-fenil)-5-metilsulfanil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,46-7,5 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,96-7,1 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,06-3,18 (m, 4H), 2,54 (s, 3H).

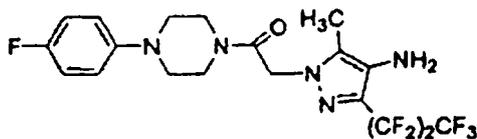
*Síntesis de Éster etílico de ácido 2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-4-cloro-3-tiofen-2-il-2H-pirazole-5-carboxílico*



Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 4-cloro-3-Tiofen-2-il-2H-pirazole-5-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1,5/1:  $R_f$  = 0,62) proporcionó el compuesto del título. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,06-7,36 (m, 1H), 6,96-7,2 (m, 3H), 6,84-6,92 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,3-4,4 (c, 2H), 3,6-3,82 (m, 4H), 3,05-3,25 (m, 4H), 1,3-1,42 (m, 3H).

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(4-Amino-3-heptafluoropropil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



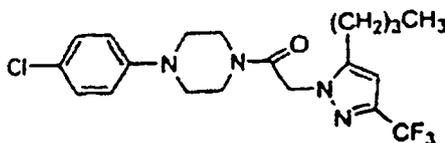
5

10

15

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Amino-3-heptafluoropropil-5-metil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,92-7,02 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,1-3,22 (m, 4H), 2,16 (s, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CD_6CO$ ): 160,4, 158, 146, 144,2, 119,8, 118,2, 52, 50,8, 50,6, 46, 42, 12,2.

### Síntesis de 2-(5-Butil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



20

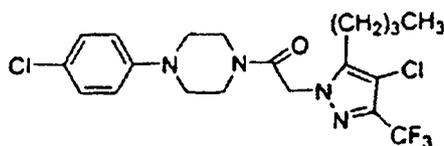
25

30

Se siguió el Protocolo T utilizando 5-n-Butil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,18-7,24 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 4H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,58-2,64 (t, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H), 0,6-1,0 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 160,4, 150, 148, 142, 130, 126, 119,8, 103,2, 52, 50,8, 50,6, 46, 42, 30, 26, 22, 14.

35

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-butil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



40

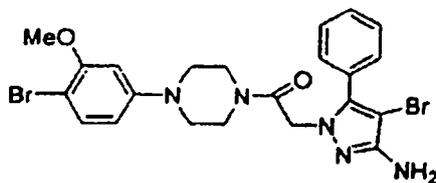
45

50

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-n-butil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,18-7,24 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 4H), 3,08-3,2 (m, 4H), 2,58-2,64 (t, 2H), 1,5-1,54 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H), 0,6-1,0 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 160,4, 148, 142, 130, 128, 119,8, 52, 50,8, 50,6, 46, 42, 30,4, 26, 23, 14.

55

### Síntesis de 2-(3-Amino-4-bromo-5-fenil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-bromo-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-etanona



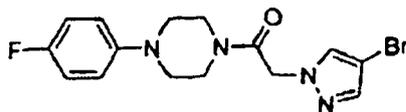
60

65

## ES 2 329 356 T3

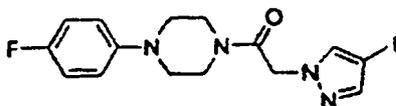
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-fenil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1,5) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,78-7,84 (d, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,18-7,22 (d, 1H), 6,44-6,52 (d, 1H), 6,36-6,42 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76-3,82 (m, 4H), 3,12-3,18 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,6, 154,8, 150,2, 144,6, 130, 128,8, 128,6, 126,4, 109,2, 102, 56, 51, 50, 49,6, 45,6, 42.

### Síntesis de 2-(4-Bromopirazol)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



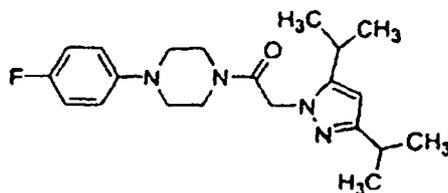
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,52-7,58 (d, 1H), 7,48-7,52 (d, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 6,82-6,92 (dd, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,72-3,80 (t, 2H), 3,64-3,72 (t, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,6, 158,2, 156,2, 146,6, 141,6, 140,2, 130,5, 129,6, 118,2, 118,0, 115,2, 116,4, 94,2, 53,5, 50,8, 50,2, 43,4, 42.

### Síntesis de 2-(4-Yodopirazol)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Yodo-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,58-7,62 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95-7,1 (m, 2H), 6,84-6,92 (dd, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,72-3,80 (t, 2H), 3,64-3,72 (t, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,6, 158,2, 156,2, 146,8, 140,8, 140,2, 130,5, 129,6, 118,2, 118,0, 115,4, 116,8, 96,0, 53,4, 51,2, 50,2, 45,2, 42.

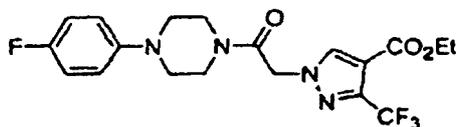
### Síntesis de 2-(3,5-Diisopropil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 3,5-Diisopropil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,92-7,0 (m, 2H), 6,80-6,88 (dd, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,74-3,80 (t, 4H), 2,90-3,10 (m, 4H), 1,40-1,60 (m, 12H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 160,6, 158,2, 150,2, 119,2, 118,0, 100,0, 50,8, 50,5, 50,2, 45,2, 42, 28,2, 26,0, 22,4.

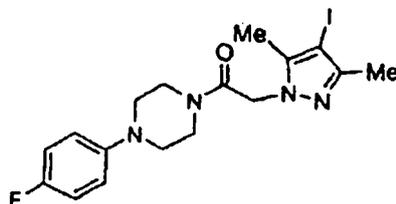
## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de Éster etílico de ácido 1-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-trifluorometil-1H-pirazolo-4-carboxílico*



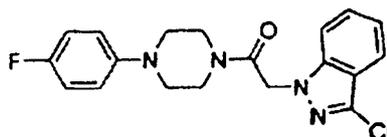
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazolo-4-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,15 (s, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 4,28-4,38 (c, 2H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,04-3,2 (m, 4H), 1,3-1,4 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 163,4, 160,5, 159,2, 156,2, 147, 137,2, 119, 118,8, 116, 115,8, 61, 54, 50,8, 50,0, 45,0, 42,2, 14,2.

*Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-yodo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona*



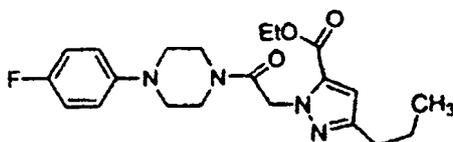
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Yodo-3,5-dimetil-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,95,7,1 (m, 2H), 6,84-6,92 (dd, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,02-3,12 (m, 4H), 2,22-2,32 (d, 6H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 158,2, 156,2, 150,2, 146,8, 141,8, 118,8, 115,4, 115,2, 52,8, 51,6, 50,2, 45,2, 42, 14,8, 12,6.

*Síntesis de 2-(3-Cloro-yodazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 3-Cloro-1H-indazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,64-7,70 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,82-6,88 (dd, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,72-3,82 (m, 4H), 3,02-3,08 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 158,2, 142,8, 134,8, 128,8, 128,4, 122, 121,6, 118,8, 118,6, 115,4, 115,2, 110,6, 110,0, 51,8, 50,6, 50,2, 45,2, 42.

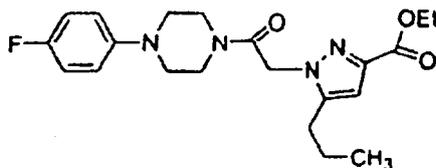
*Síntesis de Éster etílico de ácido 2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-propil-2H-pirazolo-3-carboxílico*



## ES 2 329 356 T3

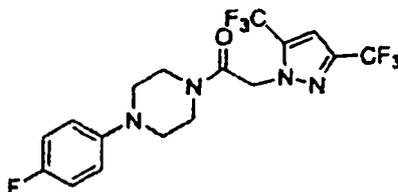
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 5-propil-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,0 (m, 2H), 6,82-6,90 (dd, 2H), 6,7 (s, 1H), 5,5 (s, 2H), 4,26-4,32 (c, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,04-3,18 (m, 4H), 2,58-2,64 (t, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,34-1,38 (t, 3H), 0,96-1,0 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 160, 156,2, 152,4, 146,8, 132,8, 118,2, 118,1, 115,8, 115,4, 110,2, 61, 53, 50,6, 50,2, 45, 42, 30, 22,8, 14,2, 14.

*Síntesis de Éster etílico de ácido 2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-propil-2H-pirazolo-5-carboxílico*



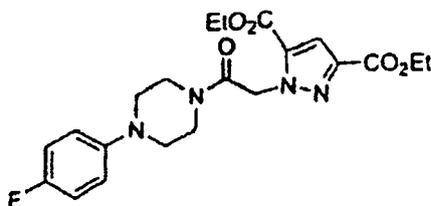
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 5-propil-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,0 (m, 2H), 6,82-6,90 (dd, 2H), 6,2 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,34-4,40 (c, 2H), 3,62-3,8, (m, 4H), 3,02-3,12 (m, 4H), 2,54-2,60 (t, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,34-1,38 (t, 3H), 0,98-1,4 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 160, 156,4, 152,2, 146,6, 132,8, 118,4, 118,2, 115,8, 115,4, 113,2, 61, 53, 50,6, 50,2, 45,2, 42, 28, 21,8, 14,2, 14.

*Síntesis de 2-(3,5-Bis-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 3,5-Bis-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,0 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,82-7,90 (dd, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,72-3,8 (t, 2H), 3,58-3,66 (t, 2H), 3,12-3,18 (t, 2H), 3,02-3,12 (t, 2H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162,2, 158,2, 156,4, 146,5, 118,4, 116,2, 115,8, 113,2, 60,4, 53,2, 50,6, 50,2, 45,2, 42,2, 21,2, 14,2.

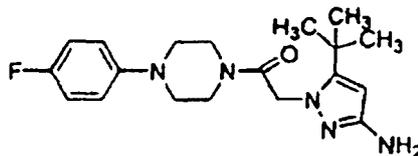
*Síntesis de Éster etílico de ácido 1-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo-3,5-dicarboxílico*



Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 1H-pirazolo-3,5-dicarboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,38 (s, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,82-7,90 (dd, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,36-4,42 (c, 2H), 4,26-4,32 (c, 2H), 3,60-3,80 (m, 4H), 3,02-3,20 (m, 4H), 1,22-1,42 (m, 6H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,2, 162,2, 158,2, 157,4, 156,2, 148,5, 144,4, 134,2, 118,4, 116,2, 115,8, 114,2, 62, 61,8, 54,2, 50,6, 50,2, 45,2, 42,2, 14,6, 14,2.

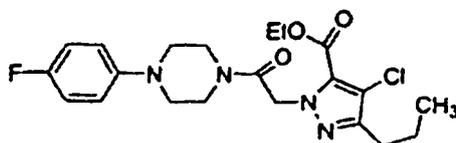
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 2-(3-Amino-4-*t*-butil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-etanona



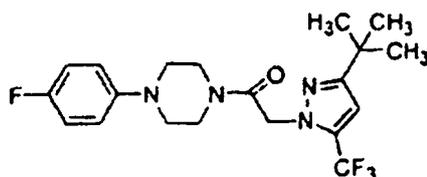
Se siguió el Protocolo T utilizando 5-*tert*-Butil-1H-pirazol-3-ilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7; R<sub>f</sub> = 0,49) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,92-7,98 (t, 2H), 6,82-6,88 (dd, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,70-3,90 (m, 4H), 2,95-3,10 (m, 4H), 1,25 (s, 9H).

### Síntesis de Éster etílico de ácido 2-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-4-cloro-5-propil-2H-pirazolo-3-carboxílico



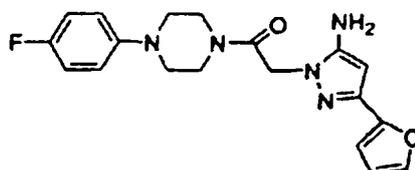
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 4-cloro-5-Propil-2H-pirazolo-3-carboxílico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,94-7,0 (m, 2H), 6,82-6,90 (dd, 2H), 5,0 (s, 2H), 4,36-4,40 (c, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,04-3,18 (m, 4H), 2,58-2,66 (t, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,34-1,38 (t, 3H), 0,94-1,0 (t, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 165, 160,2, 156,2, 152,4, 147, 133, 118,4, 118,2, 115,8, 115,4, 112,2, 61, 53, 50,6, 50,2, 45, 42, 30, 22,8, 14,4, 14,2.

### Síntesis de 2-(3-*tert*-Butil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 5-*tert*-Butil-3-trifluorometil-1H-pirazol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,92-7,08 (t, 2H), 6,82-6,88 (dd, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 4H), 1,3 (s, 9H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164, 161,2, 158,2, 156,4, 147,2, 118,4, 118,2, 115,8, 115,4, 108,2, 54, 50,6, 50,2, 45, 44, 30.

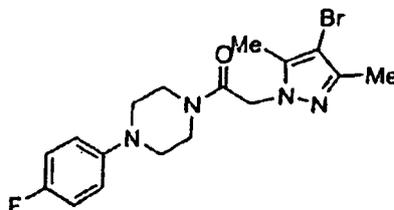
### Síntesis de 2-(5-Amino-3-furan-2-il-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



## ES 2 329 356 T3

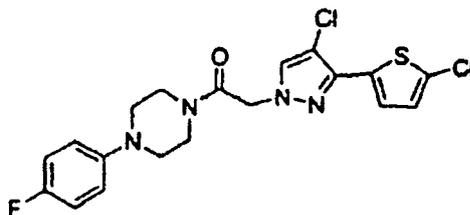
Se siguió el Protocolo T utilizando 3-Furan-1-il-2H-pirazol-5-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando 100% acetato de etilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_6CO$ ): 7,48-7,52 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,52-6,56 (m, 2H), 6,44-6,48 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,68-3,88 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 4H). MS (ES) M+H) esperado = 369,4, encontrado 3770,1.

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona



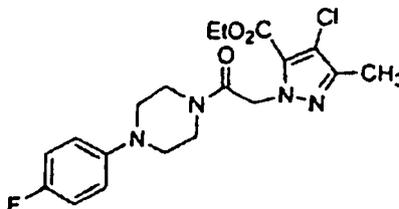
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-3,5-dimetil-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,95-7,1 (m, 2H), 6,84-6,92 (dd, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,02-3,12 (m, 4H), 2,24-2,34 (d, 6H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 158,4, 156,6, 150,6, 146,8, 141,4, 119, 115,6, 115,2, 52,6, 51,6, 50,4, 45,2, 42,2, 14,8, 12,6.

### Síntesis de 2-[4-Cloro-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-pirazol-1-il]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,58 (s, 1H), 7,38-7,42 (d, 1H), 6,94-7,1 (m, 2H), 6,84-6,88 (dd, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,62-3,81 (m, 4H), 3,02-3,14 (m, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 158,8, 156,8, 142,4, 131, 126,8, 124,8, 119, 116, 115,6, 54, 52, 51,6, 46, 42,6.

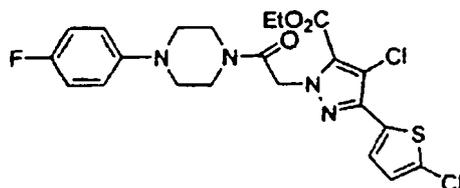
### Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-2-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-5-metil-2H-pirazolo-3-carboxílico



Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 4-cloro-5-metil-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,1 (m, 2H), 6,84-6,88 (dd, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,38-4,44 (c, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 3,02-3,14 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,36-1,42 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 182,165, 119, 116,2, 116, 61,4, 52,3, 51, 50,8,45,8, 42,6, 14,4, 10.

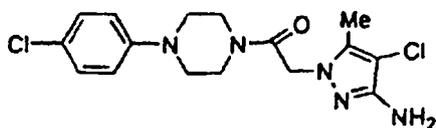
## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de Éster etílico de ácido 4-cloro-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-2H-pirazolo-3-carboxílico*



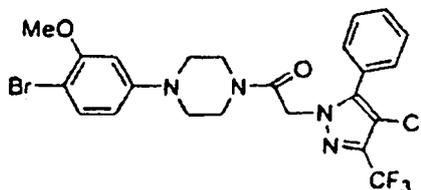
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 4-cloro-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,46-7,48 (m, 1H), 6,94-7,1 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 3H), 5,4 (s, 2H), 4,34-4,4 (c, 2H), 3,62-3,81 (m, 4H), 3,04-3,24 (m, 4H), 1,36-1,44 (m, 3H). MS (ES) M+H esperado = 511,41, encontrado 511.

*Síntesis de 2-(3-Amino-4-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-etanona*



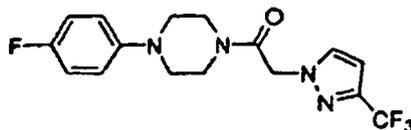
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-metil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,18-7,22 (d, 1H), 6,78-6,84 (d, 2H), 4,8 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,72-3,82 (m, 4H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).

*Síntesis de 1-[4-(4-Bromo-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3;  $R_f$  = 0,58) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,81-7,86 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 4H), 6,42-6,48 (d, 1H), 6,34-6,38 (dd, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 4H).

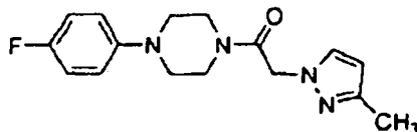
*Síntesis de 1-[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-2-(3-trifluorometil-pirazol)-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,54-7,60 (m, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,52-6,58 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,72-3,80 (t, 2H), 3,62-3,72 (t, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H). MS (ES) M+H esperado 356,33, encontrado 357,1.

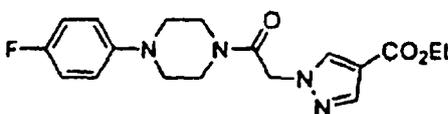
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol)-etanona



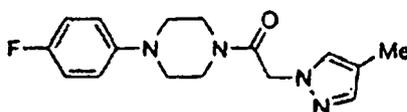
Se siguió el Protocolo T utilizando 3-metil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,38-7,41 (m, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,08-6,10 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,74-3,82 (t, 2H), 3,62-3,72 (t, 2H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). MS (ES) M+H esperado 302,05, encontrado 303,1.

### Síntesis de Éster etílico de ácido 1-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo-4-carboxílico



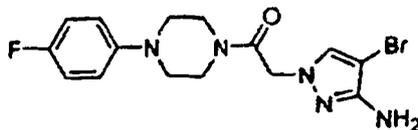
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 1H-pirazolo-4-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,2 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 4,1-4,2 (c, 2H), 3,74-3,82 (t, 2H); 3,62-3,72 (t, 2H), 3,0-3,12 (m, 4H), 1,28-1,42 (t, 3H). MS (ES) M+H esperado 360,39, encontrado 361,1.

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-2-(4-metil-pirazol)-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-metil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,26-7,32 (m, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,1 (s, 3H). MS (ES) M+H esperado 302,35, encontrado 303,1.

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-2-(3-amino-4-bromopirazolo)etanona

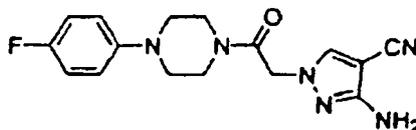


Se siguió el Protocolo T utilizando 4-bromo-3-aminopirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,23 (s, 1H), 6,94-7,0 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 4,9 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,72-3,82 (m, 4H), 3,0-3,14 (m, 4H). MS (ES) M+H esperado 382,24, encontrado 382.

## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-2-(3-amino-4-cianopirazolo)-etanona

5



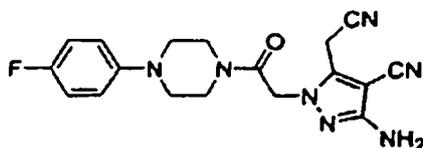
10

Se siguió el Protocolo T utilizando 3-amino-4-ciano-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,48 (s, 1H), 6,96-7,2 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,88 (s; 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,08-3,16 (m, 4H). MS (ES) M+H esperado 328,25, encontrado 329,1.

15

### Síntesis de 3-Amino-5-cianometil-1-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo-4-carbonitrilo

20



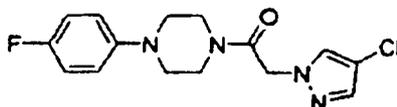
25

Se siguió el Protocolo T utilizando 5-amino-3-cianometil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,96-7,2 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 3,08-3,16 (m, 4H). MS (ES) M+H esperado 367,39, encontrado 368,1.

30

### Síntesis de 1-[4-(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazol)-etanona

35



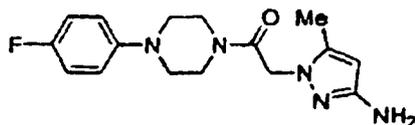
40

Se siguió el Protocolo T utilizando 4-cloro-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/2) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,54-7,56 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,94-7,2 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 4H). MS (ES) M+H esperado 322,77, encontrado 323,1.

45

### Síntesis de 2-(3-Amino-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-etanona

50



55

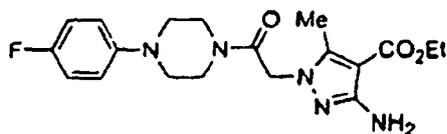
Se siguió el Protocolo T utilizando 5-metil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,12-7,18 (m, 3H), 7,0-7,08 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 5,1 (s, 2H), 3,78-3,88 (m, 4H), 3,18-3,38 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). MS (ES) M+H esperado 317,37, encontrado 318,1.

60

65

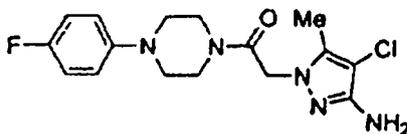
## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de Éster etílico de ácido 3-amino-1-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-metil-1H-pirazolo-4-carboxílico*



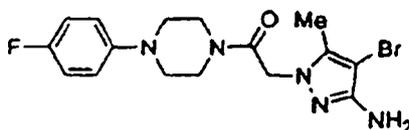
Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 3-amino-5-metil-1H-pirazolo-4-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,1 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,24-4,32 (c, 2H), 3,74-3,82 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,31-1,38 (t, 3H). MS (ES) M+H esperado 389,43, encontrado 390,1.

*Síntesis de 2-(3-Amino-4-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-etanona*



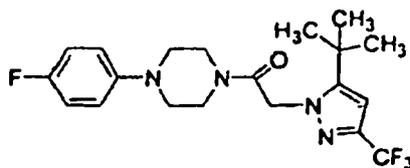
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-metil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,02-7,08 (m, 2H), 6,94-7,0 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 3,14-3,34 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). MS (ES) M+H esperado 317,37, encontrado 318,1, MS (ES) M+H esperado 351,81, encontrado 352,1.

*Síntesis de 2-(3-Amino-4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-3-ilamina,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna acetato de etilo proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94- 7,02 (m, 2H), 6,82-6,88 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,04-3,08 (m, 4H), 2,16 (s, 3H). MS (ES) M+H esperado 317,37, encontrado 318,1, MS (ES) M+H esperado 396,27, encontrado 396.

*Síntesis de 2-(5-terc-Butil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*

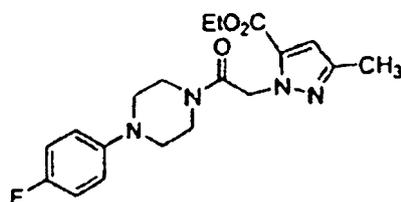


Se siguió el Protocolo T utilizando 5-terc-Butil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,08 (t, 2H), 6,82-6,88 (dd, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 3,05-3,18 (m, 4H), 1,35 (s, 9H). MS (ES) M+H esperado 412,43, encontrado 413,1.

## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de Éster etílico de ácido 2-[2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-metil-2H-pirazolo-3-carboxílico*

5



10

15

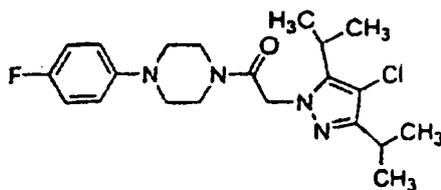
20

Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 5-metil-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,94-7,0 (m, 2H), 6,84-6,88 (dd, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,3-4,38 (c, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 3,02-3,14 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,32-1,38 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 180, 165, 119, 116,2, 116, 109, 61,8, 52, 51,5, 50,8, 45,8, 42,6, 14,4, 10,2.

25

*Síntesis de 2-(3,5-Diisopropil-4-cloro-pirazol-1-il)-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*

30



35

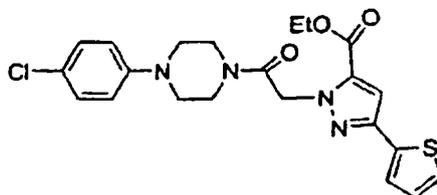
40

Se siguió el Protocolo T utilizando 3,5-Diisopropil-4-cloro-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1,  $R_f = 0,76$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ES) M+H esperado = 406,9, encontrado 407,1.

45

*Síntesis de Éster etílico de ácido 2-[2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-5-tiofen-2-il-2H-pirazolo-3-carboxílico*

50



55

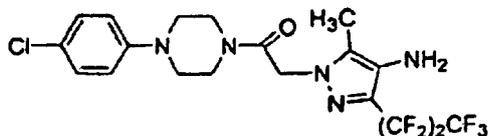
60

Se siguió el Protocolo T utilizando Éster etílico de ácido 5-tiofen-2-il-2H-pirazolo-3-carboxílico,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1,5/1) proporcionó el compuesto del título. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,34-7,38 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04-7,08 (dd, 1H), 6,96-7,2 (m, 2H), 6,88-6,94 (m, 2H), 4,32-4,42 (c, 2H), 3,52-3,58 (m, 4H), 3,05-3,35 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,2, 128, 126,8, 126,6, 120,2, 118,4, 115,2, 62,5, 54,2, 50,5, 42,6, 44, 14,6.

65

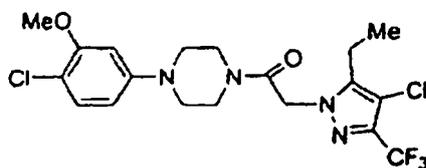
## ES 2 329 356 T3

### Síntesis de 1-(4-Amino-3-heptafluoropropil-5-metil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



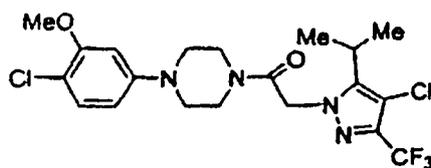
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Amino-3-heptafluoropropil-5-metil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/4,  $R_f = 0,42$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,88-6,94 (d, 2H), 7,22-7,26 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,1-3,22 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). MS (ES) M+H) esperado = 501,82, encontrado 502,1.

### Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-etil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona



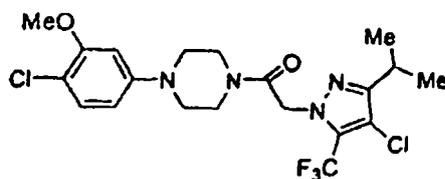
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-etil-3-trifluorometil-1-H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3,  $R_f = 0,53$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,18-7,22 (d, 2H), 6,38-6,48 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 4H), 2,66-2,74 (c, 2H), 1,18-1,28 (m, 3H). MS (ES) M+H) esperado = 464,82, encontrado 465.

### Síntesis de 2-(4-Cloro-5-isopropil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-isopropil-3-trifluorometil-1-H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 5,5/4,5,  $R_f = 0,52$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,19-7,22 (d, 2H), 6,42-6,48 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,56-3,78 (m, 4H), 3,22-3,44 (m, 4H), 3,04-3,14 (m, 1H), 1,44-1,48 (d, 6H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164,2, 154,8, 151, 130, 109,8, 102, 56,2, 54, 50,5, 50, 45,2, 42,6, 26,2, 22,1.

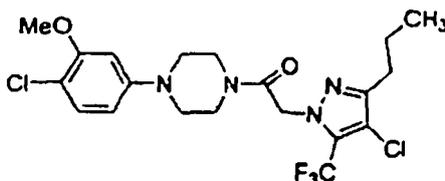
### Síntesis de 2-(4-Cloro-3-isopropil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



## ES 2 329 356 T3

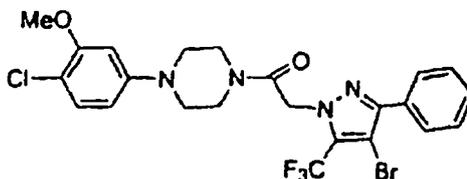
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-isopropil-5-trifluorometil-1-H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3,  $R_f = 0,45$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,19-7,22 (d, 2H), 6,38-6,48 (m, 2H), 5 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 4H), 3,08-3,18 (m, 4H), 2,98-3,04 (m, 1H), 1,35-1,41 (d, 6H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 163,8, 154,8, 150,5, 130, 109,8, 102, 56,4, 52,8, 50, 49,8, 45,2, 42,6, 26,8, 20,

10 *Síntesis de 2-(4-Cloro-3-n-propil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etana*  
*nona*



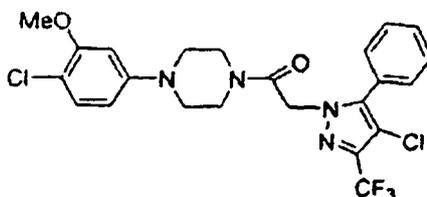
25 Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-n-propil-5-trifluorometil-1-H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 3/7,  $R_f = 0,78$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,22-7,24 (d, 2H), 6,42-6,48 (m, 2H), 5,7 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,22-3,42 (m, 4H), 2,66-2,72 (t, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 0,98-1,02 (t, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 154,8, 150,5, 130, 109,8, 102,2, 56,4, 52,8, 50, 49,8, 45,2, 42,6, 26, 21,8, 14.

30 *Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-bromo-3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona*



45 Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Bromo-3-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 1/1,  $R_f = 0,51$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,42-7,52 (m, 5H), 7,18-7,22 (d, 1H), 6,38-6,42 (dd, 1H), 6,46-6,48 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,5-3,78 (m, 4H), 3,18 (s, 4H).

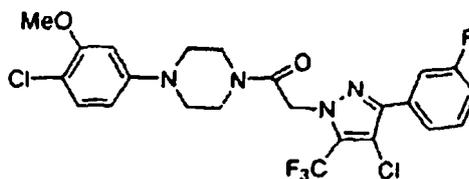
50 *Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-fenil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona*



65 Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3,  $R_f = 0,92$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,78-7,84 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H), 6,38-6,48 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 4H), 3,18-3,26 (s, 4H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 164,4, 156, 150,4, 130,4, 130, 128,6, 110,2, 102,4, 56,4, 52, 50,4, 44,6, 42.

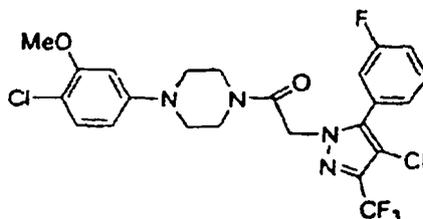
## ES 2 329 356 T3

*Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-3-[3-Fluoro-fenil]-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona*



Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-3-[3-Fluorofenil]-5-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3,  $R_f = 0,51$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,44-7,52 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 4H), 6,38-6,48 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52-3,78 (m, 4H), 3,12 (s, 4H).

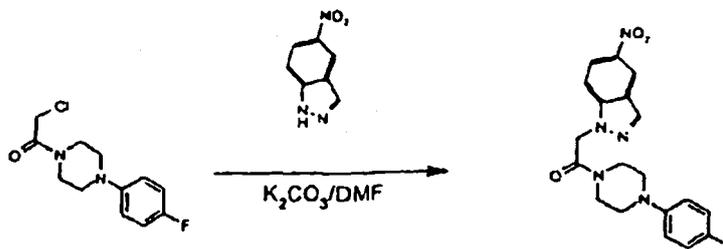
*Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-5-[3-Fluorofenil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etanona*



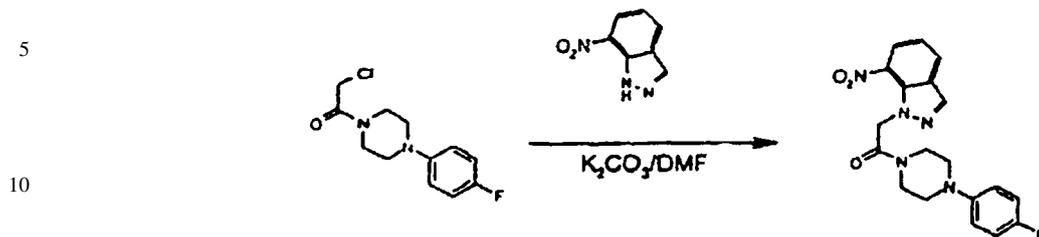
Se siguió el Protocolo T utilizando 4-Cloro-5-[3-Fluorofenil]-3-trifluorometil-1H-pirazol,  $K_2CO_3$ , 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona y DMF. La cromatografía en columna utilizando una mezcla disolvente (hexano/acetato de etilo = 2/3,  $R_f = 0,59$ ) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,64-7,68 (d, 1H), 7,56-7,62 (d, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 4H).

Protocolo U: para la reacción de acoplamiento mediada por  $K_2CO_3$  de arilpiperazinas sustituidas con cloroacetilo con sistemas anulares heteroarílicos novedosos

*Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[5-nitro-indazol-1-il]-etanona*

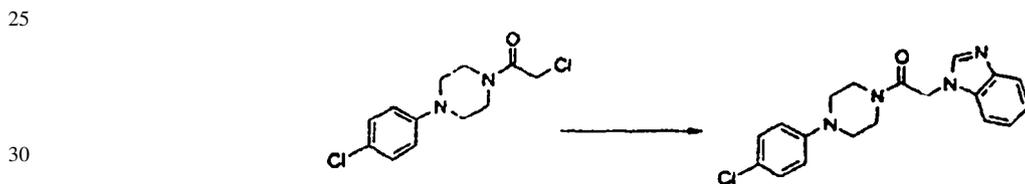


La 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (0,834 g, 3,3 mmoles) se recogió en DMF seca (15 mL) y a esto se le añadió carbonato de potasio seco (1,6 g, 11,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla 5-Nitro-1H-indazol (0,5 g, 2,9 mmoles) en DMF (2 mL) a través de una jeringa. La reacción se calentó a 70°C durante 14 h, se enfrió y después se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica con  $Na_2SO_4$  seguido de concentración proporcionó una sustancia que al purificarla en una columna de alúmina neutra (éter de petróleo/acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

*Síntesis de 1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[7-nitro-indazol-1-il]-etanona*

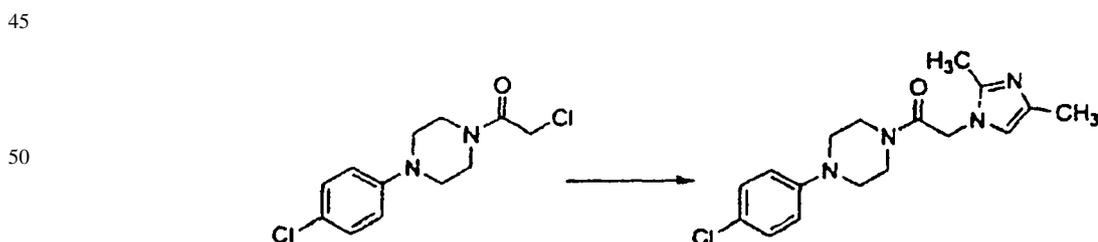
15 La 2-Cloro-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (0,834 g, 3,3 mmoles) se recogió en DMF seca (15 mL) y a esto se le añadió carbonato de potasio seco (1,6 g, 11,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla 7-Nitro-1H-indazol (0,5 g, 2,9 mmoles) en DMF (2 mL) a través de una jeringa. La reacción se calentó después a 70°C durante 14 h, se enfrió y después se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica con  $Na_2SO_4$  seguido de concentración proporcionó material que se purificó en una columna de alúmina neutra (éter de petróleo/acetato de etilo). El sólido resultante se

20

*Síntesis de 2-Benzimidazol-1-il-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona*

35 El Benzimidazol (0,785 g, 0,7 mmoles) se recogió en DMF seca (15 ml) y a esto se le añadieron carbonato de potasio seco (340 mg) y KI (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (200 mg, 1,1 mmoles) en DMF (5 ml) a través de una jeringa. La reacción se calentó después a 140°C durante 14 h, se enfrió y después se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica con  $Na_2SO_4$  seguido de concentración produjo una sustancia que al purificarla mediante cromatografía instantánea ( $CHCl_3/MeOH$ ) proporcionó el producto puro: RMN  $H^1$  (300 MHz),  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,10-7,65 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,79-3,66 (m, 4H), 3,14 (ancho, 4H).

40

*Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-etanona*

55 El 2,4-dimetilimidazol (0,633 g, 0,7 mmoles) se recogió en DMF seca (15 ml) y se añadieron carbonato de potasio seco (340 mg) y KI (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (200 mg, 1,1 mmoles) en DMF (5 ml) a través de una jeringa. La reacción se calentó después a 140°C durante 14 h, se enfrió y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica con  $Na_2SO_4$  seguido de concentración produjo una sustancia que se purificó en una columna de gel de sílice ( $CHCl_3/MeOH$ ): RMN  $H^1$  (300 MHz),  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,25 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,78 (ancho, 2H), 3,59 (ancho, 2H), 3,21 (ancho, 4H), 2,31 (s,  $^3H$ ), 2,17 (s, 1H).

60

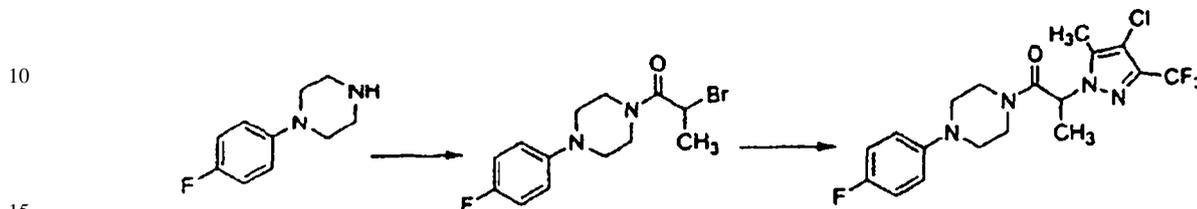
65

## ES 2 329 356 T3

Preparación de compuestos con regiones conectoras modificadas

Conectores acetilados sustituidos en  $\alpha$

5 Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

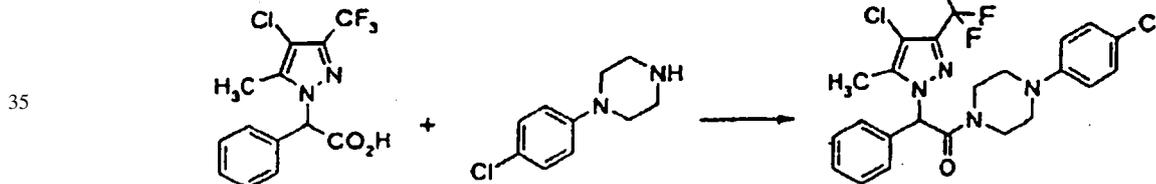


20 La 1-(4-Fluorofenil)-piperazina (1 g, 5,5 mmoles) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y a esto se le añadió trietilamina (1,66 g, 16,5 mmoles). Se añadió lentamente cloruro de 2-bromopropionilo (1,14 g, 6,6 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a la misma temperatura. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico y salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La evaporación del disolvente proporcionó el bromuro de alquilo intermedio (0,68 g, 3,7 mmoles) que se recogió en DMF seca (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (2,1 g). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente en nitrógeno, se añadió después a la mezcla 3-Metil-4-cloro-5-trifluorometil-(1H)-pirazol (1,3 g, 4,1 mmoles) en DMF (5 ml) a través de una jeringa. La reacción se calentó después a  $70^\circ\text{C}$  durante 14 h, se enfrió y se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El secado de la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seguido de concentración proporcionó una sustancia que se purificó en una columna de alúmina neutra (cloroformo/metanol).

25

Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-fenil-etanona

30

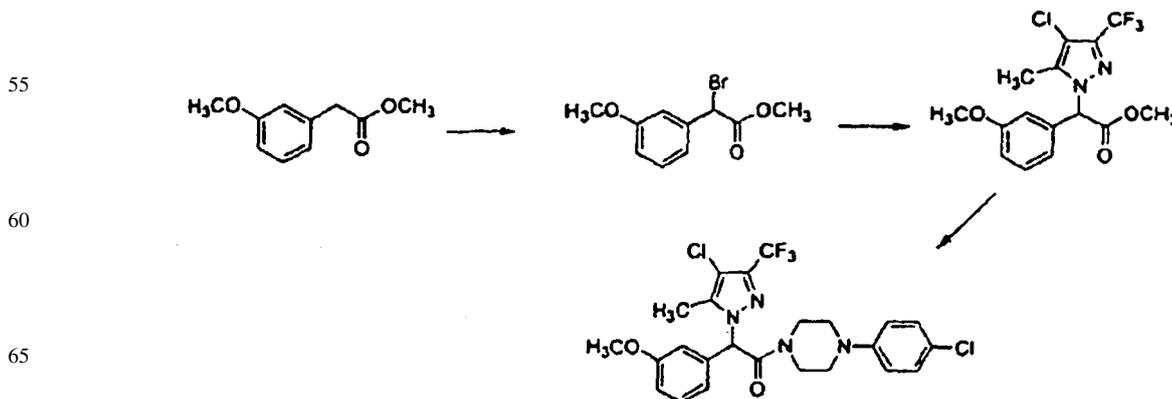


40 A Ácido 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilacético (0,1 g, 0,00036 moles) y 1-(4-clorofenil)piperazina (0,060 g, 0,00031 moles) en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se le añadieron 0,2 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió TBTU (0,1 g, 0,00031 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado ( $2 \times 50$  ml), salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El producto bruto obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7,40-6,61 (m, 10H), 3,99 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,50-2,81 (m, 6H), 1,90 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H esperado = 497,1, encontrado 497,2.

45

50 Síntesis de 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metoxi-fenil)-etanona

55



## ES 2 329 356 T3

Se añadió AIBN (10 mg) a una solución de Éster metílico de ácido (3-metoxi-fenil)-acético (2 g, 11 mmoles) en CCl<sub>4</sub> (30 ml). La solución se calentó después a reflujo y se añadió NBS (2-3 g, 13 mmoles) en porciones. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, el residuo sólido se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para producir el Éster metílico de ácido bromo-(3-metoxi-fenil)-acético producto, que se lavó repetidamente con éter de petróleo.

El 4-Cloro-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol (610 mg, 3,3 mmoles) se recogió en CH<sub>3</sub>CN seco (15 ml), a esto se le añadió carbonato de potasio seco (1,15 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla Éster metílico de ácido bromo-(3-metoxi-fenil)-acético (900 mg, 2,8 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) a través de una jeringa. La reacción se calentó después a reflujo durante 10 h, se enfrió y después se filtró a través de un lecho de filtro de celite. El producto filtrado se concentró para obtener Éster etílico de ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-(3-metoxi-fenil)-acético que se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/acetato de etilo).

El Éster metílico de ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-(3-metoxi-fenil)-acético se disolvió después en THF (20 ml) y se añadió LiOH (0,39 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este período el THF se evaporó completamente de la mezcla de reacción a vacío. La capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y se descartó la capa orgánica. La capa acuosa se enfrió sobre hielo y se neutralizó utilizando HCl concentrado. Esta capa acuosa neutra se extrajo con acetato de etilo (3x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para producir Ácido (4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-(3-metoxi-fenil)-acético.

Este compuesto (90 mg, 0,275 mmoles) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) y se enfrió a 0°C. A esta mezcla fría se le añadió primero 4-clorofenil-piperazina (0,059 g, 0,31 mmoles) seguido de la adición de T3P (0,35 g, 0,55 mmoles, solución al 50% en EtOAc). La reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y después se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de alúmina neutra proporcionó 2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-1-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metoxi-fenil)-etanona: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,21 (m, 3H), 6,96-6,79 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la actividad asociada con los compuestos representativos de la invención.

#### *Materiales y Métodos*

#### A. Células

##### *Células que expresan CCR1*

##### a. Células THP-1

Las células THP-1 se obtuvieron de la ATCC y se cultivaron como una suspensión en medio RPMI-1640 con un suplemento de L-glutamina 2 mM, bicarbonato sódico de 1,5 g/L, glucosa de 4,5 g/L, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,05% y FBS al 10%. Las células se desarrollaron en CO<sub>2</sub> al 5%/aire al 95%, 100% de humedad a 37°C y se subcultivaron dos veces a la semana a 1:5 y se cosecharon a 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Las células THP-1 expresan CCR1 y se pueden utilizar en análisis de unión a CCR1 y funcionales.

##### b. Monocitos humanos aislados

Los monocitos se aislaron de capas leucoplaquetarias humanas utilizando el sistema de aislamiento con cuentas de Miltenyi (Miltenyi, Auburn, CA). En resumen, siguiendo una separación por gradiente de Ficoll para aislar las células mononucleares de sangre periférica, las células se lavaron con PBS y los glóbulos rojos se lisaron utilizando procedimientos normalizados. Las células restantes se marcaron con anticuerpos anti-CD14 acoplados a cuentas magnéticas (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Las células marcadas se pasaron a través de AutoMACS (Miltenyi, Auburn, CA) y se recogió la fracción positiva. Los monocitos expresan CCR1 y se pueden utilizar en análisis de unión a CCR1 y funcionales.

## B. Análisis

*Inhibición de la unión al ligando de CCR1*

5 Las células que expresan CCR1 se centrifugaron y resuspendieron en tampón de análisis (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 1,40 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y con seralbúmina bovina al 0,2%) a una concentración de 2,2 x 10<sup>5</sup> células/ml para las células THP-1 y 1,1 x 10<sup>6</sup> para los monocitos. Los análisis de unión se establecieron como sigue. Primero, se añadieron 0,09 ml de células (1 x 10<sup>5</sup> células THP-1/pocillo o 5 x 10<sup>5</sup> monocitos) a las placas de análisis que contenían los compuestos, produciendo una concentración final ~2-10 μM de cada compuesto para el  
 10 escrutinio (o parte de una respuesta a la dosis para las determinaciones de la CI<sub>50</sub> del compuesto). Después se añadieron 0,09 ml de MIP-1α marcado con I<sup>125</sup> (obtenido de Amersham; Piscataway, NJ) diluido en tampón de análisis hasta una concentración final de ~50 pM, dando ~30.000 cpm por pocillo, las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4°C en una plataforma con movimiento oscilatorio. Las reacciones se aspiraron sobre  
 15 filtros de vidrio GF/B empapados previamente en una solución de polietilenimina (PEI) al 0,3%, en una cosechadora celular de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió líquido de centelleo (50 μl; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radiactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Los pocillos de control que contenían sólo diluyente (para los recuentos totales) o MIP-1α o MIP-1β (1 μg/ml, para la unión no específica) en exceso se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. Se utilizó el programa de ordenador Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular los  
 20 valores de CI<sub>50</sub>. Los valores de CI<sub>50</sub> son las concentraciones requeridas para reducir la unión de MIP-1α marcado al receptor en 50%.

*Movilización de calcio*

25 Para detectar la liberación de las reservas de calcio intracelular, las células (THP-1 o monocitos) se incubaron con 3 μM de colorante INDO-1AM (Molecular Probes; Eugene, OR) en un medio celular durante 45 minutos a temperatura ambiente y se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Después de la carga de INDO-1AM, las células se resuspendieron en tampón de flujo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). La  
 30 movilización de calcio se midió utilizando un espectrofotómetro Photon Technology International (Photon Technology International; New Jersey) con excitación a 350 nm y un registro simultáneo dual de emisión de fluorescencia a 400 nm y 490 nm. Los niveles de calcio intracelular relativos se expresaron como la razón de emisión a 400 nm/490 nm. Los experimentos se realizaron a 37°C con mezclado constante en cubetas que contenían cada una 10<sup>6</sup> células en 2 ml de tampón de flujo. Los ligandos de quimiocinas se pueden utilizar a lo largo de un intervalo de 1 a 100 nM. La  
 35 razón de emisión se trazó a lo largo del tiempo (típicamente 2-3 minutos). Los compuestos candidato que bloquean el ligando (hasta 10 μM) se añadieron a los 10 segundos, seguido de las quimiocinas a los 60 segundos (es decir, MIP-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) y las quimiocinas de control (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) a los 150 segundos.

40

*Análisis de quimiotaxis*

Los análisis de quimiotaxis se realizaron utilizando filtros de policarbonato con poro de 5 μm recubiertos de polivinilpirrolidona, en cámaras de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) utilizando tampón de  
 45 quimiotaxis (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). Los ligandos de quimiocinas CCR1 (esto es, MIP-1α, Leucotactina; R&D Systems; Minneapolis, MN) se utilizan para evaluar la inhibición mediada por el compuesto de la migración mediada por CCR1. Otras quimiocinas (esto es, SDF-1α, R&D Systems; Minneapolis, MN) se utilizan como controles de especificidad. La cámara inferior se cargó con 29 μl de quimiocinas (esto es, MIP-1α 0,1 nM) y cantidades variables de compuesto; la cámara superior contenía 100.000 células THP-1 o monocitos en  
 50 20 μl. Las cámaras se incubaron 1-2 horas a 37°C, y el número de células de la cámara inferior se cuantificó mediante recuentos celulares directos en cinco campos de alta potencia por pocillo o mediante el análisis CyQuant (Molecular Probes), un método con colorante fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y observación microscópica.

55 *Identificación de inhibidores de CCR1*

## A. Análisis

60 Para evaluar moléculas orgánicas pequeñas que evitan la unión del receptor CCR1 al ligando, se empleó un análisis que detectaba la unión de ligandos radiactivos (esto es, MIP-1α o leucotactina) a células que expresan CCR1 sobre la superficie celular (por ejemplo, células THP-1 o monocitos humanos aislados). Para los compuestos que inhibían la unión, de manera competitiva o no, se observan menos recuentos radiactivos cuando se compararon con los controles no inhibidos.

65 Las células THP-1 y los monocitos carecen de otros receptores de quimiocinas que se unen al mismo grupo de ligandos de quimiocinas que CCR1 (esto es, MIP-1α, MIP-1, Leucotactina, etc.). Se añadió un número igual de células a cada pocillo de la placa. Las células se incubaron después con MIP-1α radiomarcado. El ligando no unido se eliminó lavando las células, y el ligando unido se determinó cuantificando los recuentos radiactivos. Las células

## ES 2 329 356 T3

que se incubaron sin ningún compuesto orgánico produjeron los recuentos totales; la unión no específica se determinó incubando las células con ligando no marcado y ligando marcado. El porcentaje de inhibición se determinó mediante la ecuación:

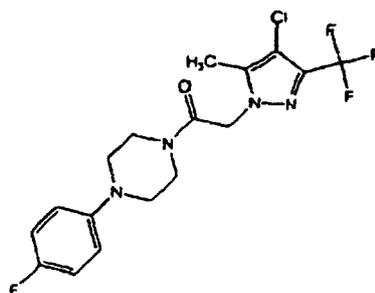
$$\% \text{inhibición} = (1 - [(\text{cpm muestra}) - (\text{cpm no específica})] / [(\text{cpm totales}) - (\text{cpm no específica})]) \times 100$$

### B. Inhibidores de una quimioteca identificada utilizando células que expresan CCR1

En un escrutinio de un grupo de compuestos, la desviación típica normalizada fue de 17%, indicando que fue significativa la actividad inhibidora de 34% o más; de nuevo, se utilizó un umbral de 40%. Estas placas de compuestos reunidos proporcionaron 39 pocillos que exhibieron una inhibición mayor de 40% de la unión de MIP-1 $\alpha$ . Cuando se escrutó una segunda vez como placas de compuestos reunidos, 14 de estos pocillos redujeron el ligando en más de 40%. Para determinar qué compuestos de cada pocillo inhibían la unión a CCR1 de MIP-1 $\alpha$ , las reservas se sometieron a desconvolución analizando cada uno de los compuestos individualmente en busca de la actividad inhibidora en el análisis. Puesto que algunos compuestos pueden actuar juntos inhibiendo los análisis de unión y desconvolución sólo se analizaron los compuestos individualmente, no se encontraron en este experimento compuestos que fueran eficaces combinados pero no individualmente. El análisis individual de los compuestos identificó los candidatos inhibidores:

### C. Inhibidor de la quimioteca identificada utilizando células que expresan CCR1

El CCX-105 se identificó a partir del esfuerzo de rastreo del compuesto.



### Curvas Dosis-Respuesta

Para establecer la afinidad de un compuesto candidato por CCR1 así como para confirmar su capacidad para inhibir la unión al ligando, se tituló la actividad inhibidora a lo largo de un intervalo  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M de concentraciones de compuesto. En el análisis, se varió la cantidad de compuesto; mientras que el número de células y la concentración de ligando se mantuvieron constantes. El compuesto CCX-105 se tituló y se encontró que era un potente inhibidor de la unión de CCR1 a quimiocinas específicas (véase la Tabla, para el compuesto 1.001).

### Análisis funcionales de CCR1

El CCR1 es un receptor unido a proteína G de siete dominios transmembrana. Un rasgo distintivo de las cascadas de señalización inducidas por la ligación de algunos de tales receptores es la liberación pulsada de iones calcio desde las reservas intracelulares. Los análisis de movilización de calcio se realizaron para determinar si los compuestos inhibidores de CCR1 candidato fueron capaces de bloquear también aspectos de la señalización de CCR1. Se deseaban compuestos candidato capaces de inhibir la unión al ligando y la señalización con un aumento de especificidad sobre otros receptores de quimiocinas y de no quimiocinas.

La liberación de iones calcio en respuesta a ligandos de quimiocinas CCR1 (esto es, MIP-1 $\alpha$ , MPIF-1, Leucotactina, etc.) se midió utilizando el indicador de calcio INDO-1. Se cargaron células THP-1 o monocitos con INDO-1/AM y se sometieron a ensayo en busca de la liberación de calcio en respuesta a la adición del ligando de quimiocina CCR1 (esto es, MIP-1 $\alpha$ ). Se añadió un control para la especificidad, ligandos no de CCR1, específicamente bradicinina, que también señala a través de un receptor transmembrana de siete dominios. Sin compuesto, se observará un pulso de señal fluorescente tras la adición de MIP-1 $\alpha$ . Si un compuesto inhibe específicamente la señalización CCR1-MIP-1 $\alpha$ , se observará un o pulso de señal pequeño o nulo tras la adición de MIP-1 $\alpha$ , pero se observará un pulso tras la adición de bradicinina. No obstante, si un compuesto inhibe no específicamente la señalización, no se observará ningún pulso tras la adición de MIP-1 $\alpha$  y bradicinina.

## ES 2 329 356 T3

Como se muestra más abajo, CCX-105 fue capaz de inhibir significativamente y específicamente la señalización de CCR1.

TABLA 2

*Inhibición de la señalización de calcio*

Compuesto	MIP-1 $\alpha$ <sup>1</sup>	Bradiquinina <sup>1</sup>	Comentarios
CCX-105	-	+	Inhibición específica
<sup>1</sup> +, se observó pulso, -, no se observó pulso, n.s., señal no específica (véase el texto principal)			

Una de las funciones primordiales de las quimiocinas es su capacidad para mediar la migración de las células que expresan los receptores de quimiocinas, tales como los glóbulos blancos. Para confirmar que CCX-105 inhibía no sólo la unión específica a CCR1 y la señalización (al menos según se determinó mediante los ensayos de movilización de calcio), sino también la migración mediada por CCR1, se empleó un análisis de quimiotaxis. Se utilizaron células de leucemia mielomonocítica THP-1, que parecen monocitos, así como monocitos recién aislados, como dianas para la quimioatracción mediante ligandos de quimiocinas CCR1 (esto es, MIP-1 $\alpha$ , CCL15/leucotactina). Las células se colocaron en el compartimento superior de una cámara de migración con micropocillos, mientras que se cargaron MIP-1 $\alpha$  (u otro ligando de quimiocinas CCR1 potente) y concentraciones crecientes de CCX-105 u otro compuesto candidato en la cámara inferior. En ausencia de inhibidor, las células migrarán a la cámara inferior en respuesta al agonista de quimiocinas; si un compuesto inhibe la función de CCR1, la mayoría de las células permanecerá en la cámara superior. Para establecer la afinidad de los compuestos candidato por CCR1 así como para confirmar su capacidad para inhibir la migración celular mediada por CCR1, se tituló la actividad inhibidora a lo largo de un intervalo  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M de concentraciones de compuesto en este análisis de quimiotaxis. En este análisis, se varió la cantidad de compuesto; mientras que el número de células y las concentraciones de agonista de quimiocinas se mantuvieron constantes. Después de incubar las cámaras de quimiotaxis 1-2 horas a 37°C, se cuantificaron las células que respondían en la cámara inferior mediante marcaje con el análisis CyQuant (Molecular Probes), un método con colorante fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico, y mediante medición con Spectrafluor Plus (Tecan). El programa de ordenador Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI<sub>50</sub>. Los valores de CI<sub>50</sub> son las concentraciones de compuesto requeridas para inhibir el número de células que responden a un agonista de CCR1 en 50%.

### *Eficacia In Vivo*

#### *Modelo de conejo de inflamación destructiva de la articulación*

Se llevó a cabo un estudio para evaluar los efectos de CCX-105 sobre la inhibición de la respuesta inflamatoria de conejos a una inyección intra-articular del lipopolisacárido (LPS) componente de la membrana bacteriana. Este diseño de estudio imita la inflamación destructiva de la articulación observada en la artritis. La inyección intraarticular de LPS ocasiona una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas, muchas de las cuales han sido identificadas en las articulaciones con artritis reumatoide. Se producen aumentos notables de leucocitos en el líquido sinovial y en la membrana sinovial en respuesta a la elevación de estos mediadores quimiotácticos. Los antagonistas selectivos de los receptores de quimiocinas han mostrado eficacia en este modelo (véase Podolin, *et al.*, J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002)).

En un estudio de LPS de conejo realizado esencialmente como describen Podolin, *et al. ídem.*, se trataron conejos New Zealand hembra (de aproximadamente 2 kilogramos) intraarticularmente en una rodilla con LPS (10 ng) junto con vehículo solo (solución salina tamponada con fosfato con DMSO al 1%) o con la adición de CCX-105 (dosis 1 = 50  $\mu$ M o dosis 2 = 100  $\mu$ M) en un volumen total de 1,0 mL. Dieciséis horas después de la inyección de LPS, las rodillas se lavaron y se determinaron los recuentos de células que desempeñaban efectos de tratamiento beneficiosos mediante evaluación histopatológica de la inflamación sinovial. Se utilizaron las siguientes puntuaciones de inflamación para la evaluación histopatológica: 1 - mínima, 2 - suave, 3 - moderada, 4 - moderada-notable. Como se muestra más abajo, CCX-105 fue capaz de inhibir significativamente y específicamente la respuesta inflamatoria en este análisis *in vivo*.

## ES 2 329 356 T3

TABLA 3

Eficacia de CCX-105 en un modelo de conejo de inflamación destructiva de la articulación	
puntuación de inflamación de la membrana sinovial	
Vehículo	3
CCX-105 (dosis 1)	2
CCX-105 (dosis 2)	1

### *Evaluación del compuesto 1.028 en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno*

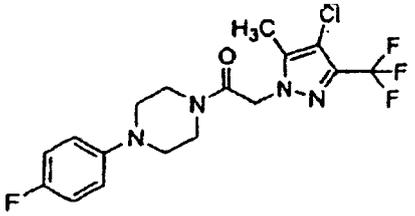
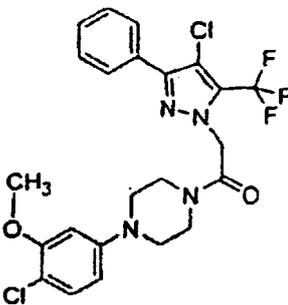
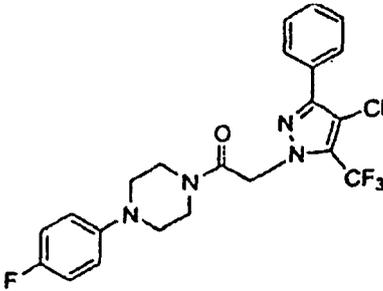
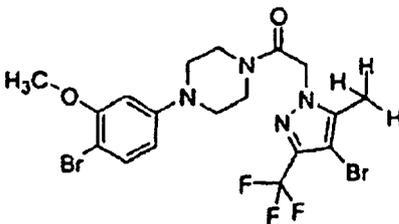
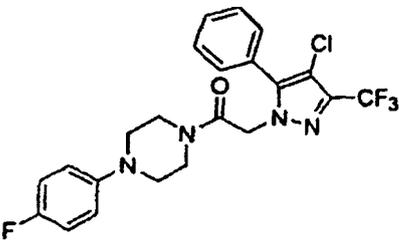
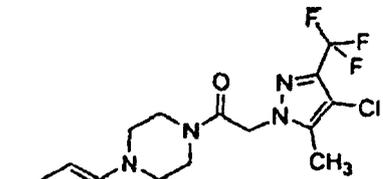
Se llevó a cabo un estudio de artritis por colágeno de tipo II desarrollada en 17 días para evaluar los efectos del compuesto 1.028 sobre la hinchazón clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartrosis que se ha utilizado ampliamente para el análisis preclínico de numerosos agentes antiartríticos (véase Trentham, *et al.*, J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendele, *et al.*, Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, *et al.*, Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiables de inflamación poliarticular fácilmente medible, robusta, una notable destrucción del cartílago asociada con formación de pannus y resorción de hueso de suave a moderada y proliferación de hueso periosteal.

Se anestesiaron ratas Lewis hembra (de aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyectó Coadyuvante Incompleto de Freund que contenía 2 mg/ml de colágeno de tipo II bovino en la base de la cola y dos sitios en el dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. El compuesto 1.028 se dosificó diariamente de una manera subcutánea del día 0 al día 17 a una dosis de 25 mg/kg y un volumen de 1 ml/kg en el vehículo siguiente (N,N-dimetilacetamida al 20%, aceite de maíz al 75%, Tween-80 al 5%). Se hicieron mediciones con un calibre del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la hinchazón de la articulación se tomó como una medida de la eficacia. Como se muestra más abajo, el compuesto 1.028 fue capaz de inhibir significativamente y específicamente la hinchazón del tobillo inducida por artritis en este análisis *in vivo*.

TABLA 4

Eficacia del compuesto 1.028 en el análisis de artritis inducida por colágeno en rata	
cambio del diámetro de la articulación del día 9 al día 17	
Vehículo	15,7% +/- 2,0%
Normal	0% +/- 0,3%
Compuesto 1.028	9,1% +/- 1,8%

En la tabla de más abajo, se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos descritos en la presente memoria. La actividad se proporciona a continuación para cualquiera o ambos del análisis de quimiotaxis y/o el análisis de unión, descritos antes: +,  $CI_{50} > 12,5 \mu M$ ; ++,  $2500 \text{ nM} < CI_{50} < 12,5 \mu M$ ; +++,  $500 \text{ nM} < CI_{50} < 2500 \text{ nM}$ ; y +++,  $CI_{50} < 500 \text{ nM}$ .

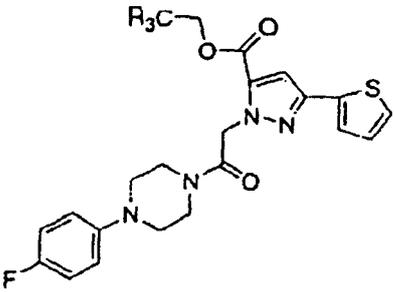
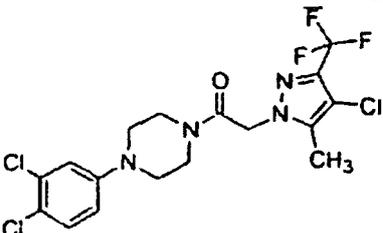
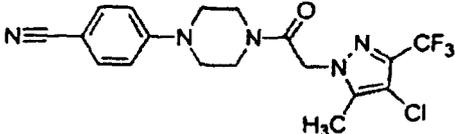
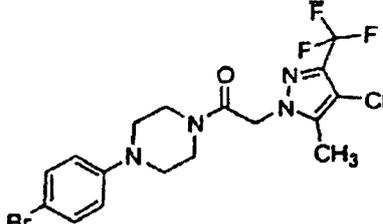
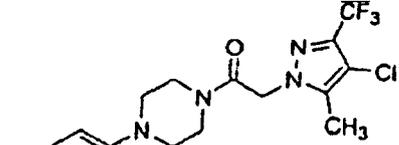
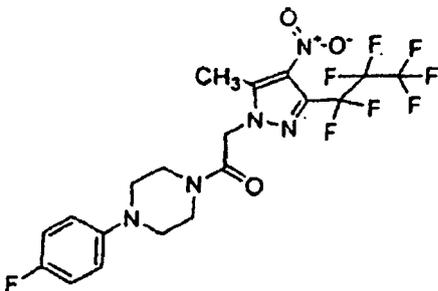
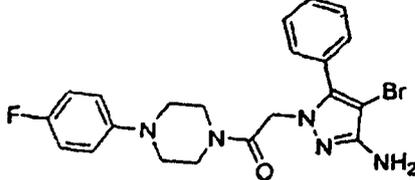
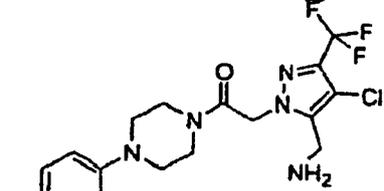
Estructura	Estructura
<p data-bbox="135 344 161 371">5</p>  <p data-bbox="406 571 566 649"><b>CCX 105</b> <b>1.001 / +++++</b></p>	 <p data-bbox="933 660 1093 694"><b>1.002 / +++++</b></p>
<p data-bbox="135 757 161 784">20</p>  <p data-bbox="391 1086 550 1120"><b>1.003 / +++++</b></p>	 <p data-bbox="965 1019 1125 1052"><b>1.004 / +++++</b></p>
<p data-bbox="135 1153 161 1180">35</p>  <p data-bbox="375 1422 534 1456"><b>1.005 / +++++</b></p>	 <p data-bbox="957 1422 1117 1456"><b>1.006 / +++++</b></p>

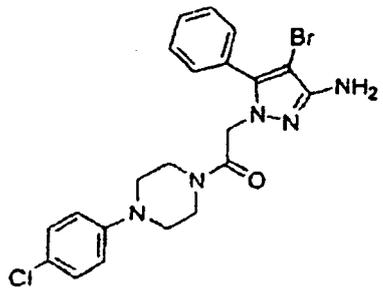
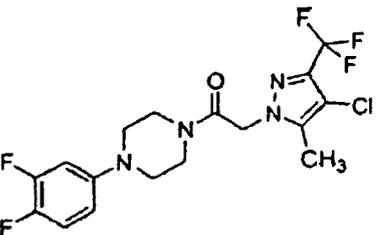
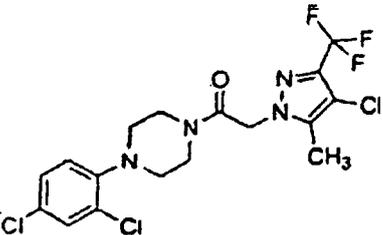
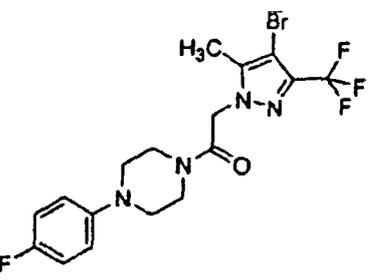
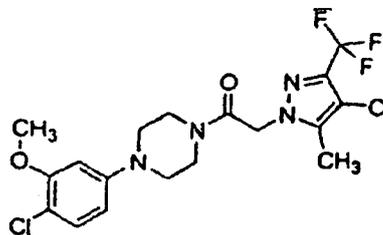
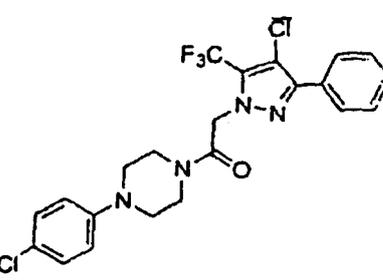
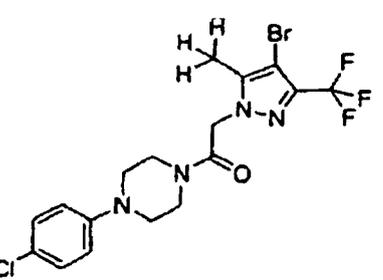
50

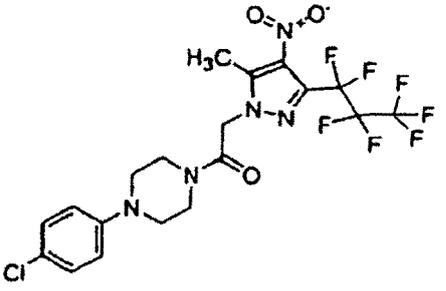
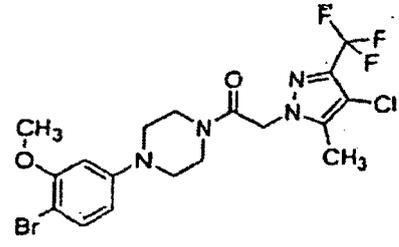
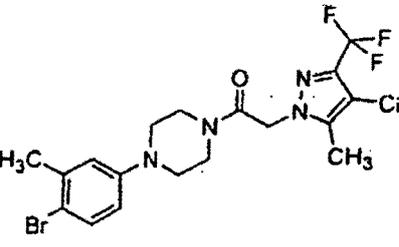
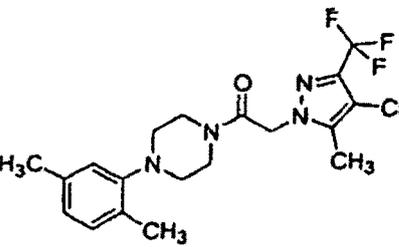
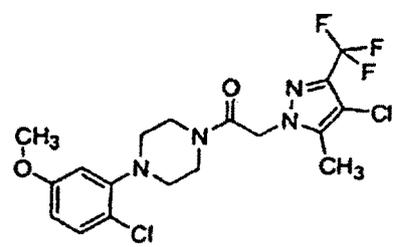
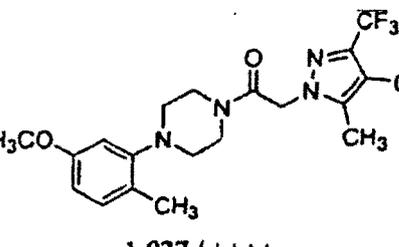
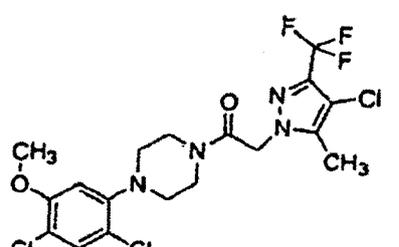
55

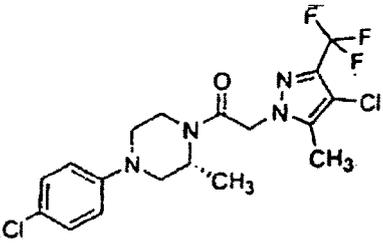
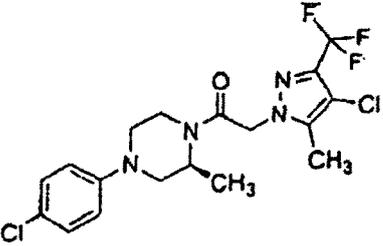
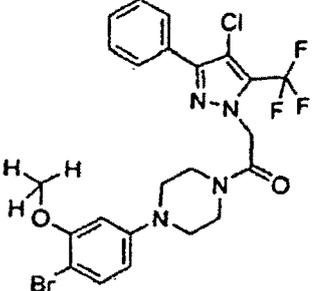
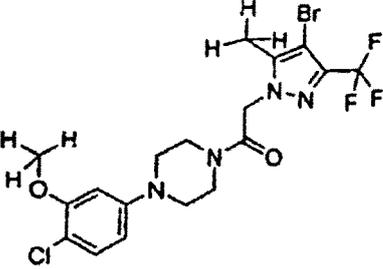
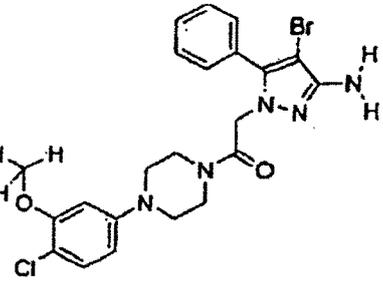
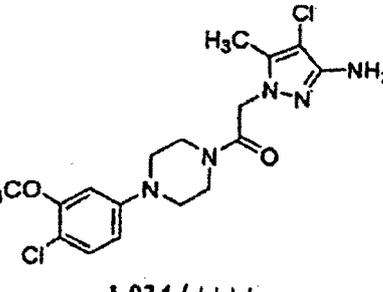
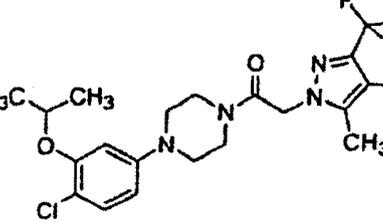
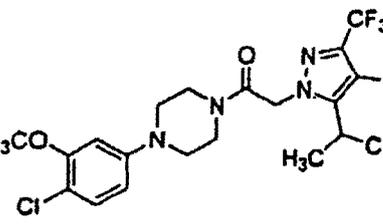
60

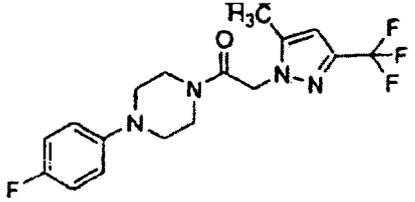
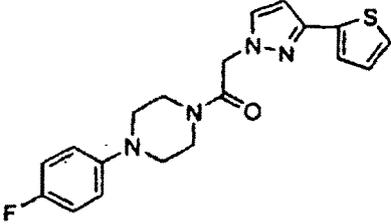
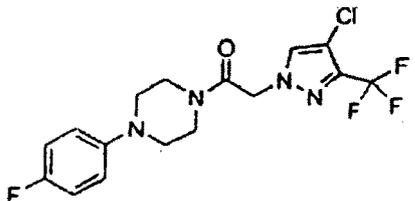
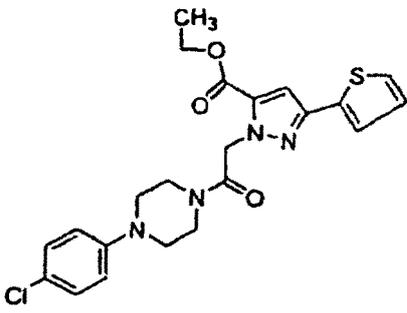
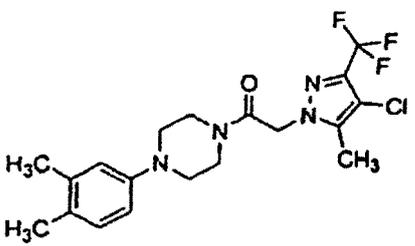
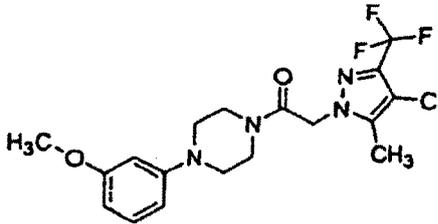
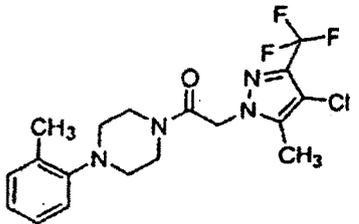
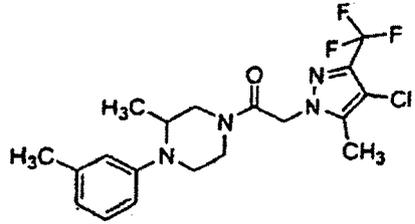
65

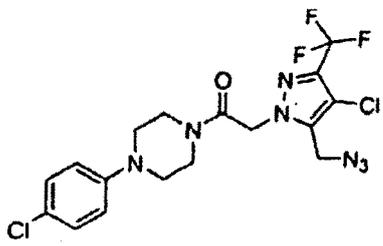
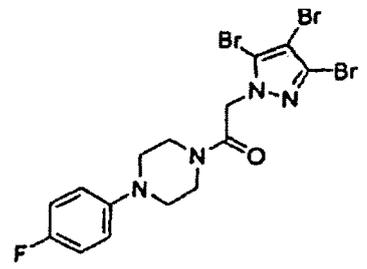
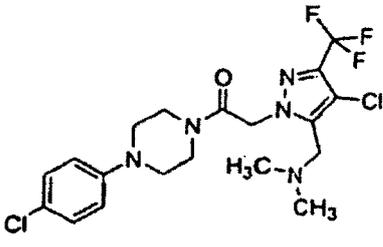
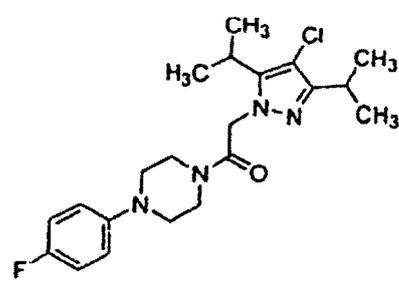
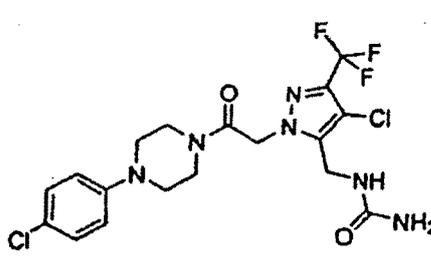
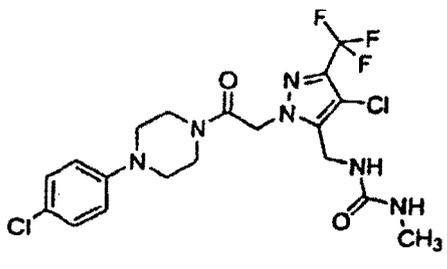
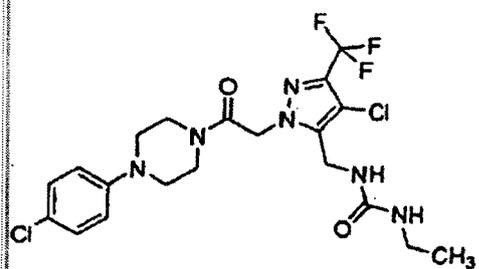
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.007 / ++++</p>	<p>10</p>  <p>1.008 / ++++</p>
<p>20</p>  <p>1.009 / ++++</p>	<p>25</p>  <p>1.010 / ++++</p>
<p>35</p>  <p>1.011 / ++++</p>	<p>40</p>  <p>1.012 / ++++</p>
<p>50</p>  <p>1.013 / ++++</p>	<p>55</p>  <p>1.014 / +++</p>

Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.015 / +++++</p>	 <p>1.016 / +++++</p>
<p>20</p>  <p>1.017 / +++++</p>	<p>25</p>  <p>1.018 / +++++</p>
<p>35</p>  <p>1.019 / +++++</p>	<p>40</p>  <p>1.020 / +++++</p>
<p>50</p>  <p>1.021 / +++++</p>	

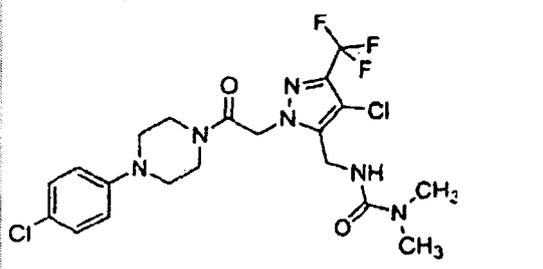
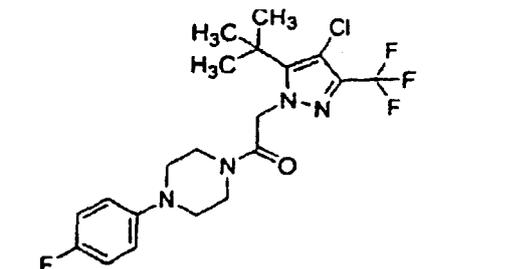
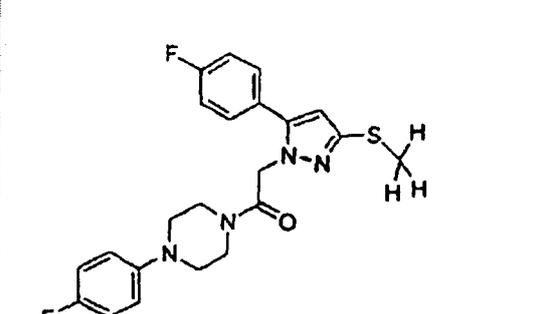
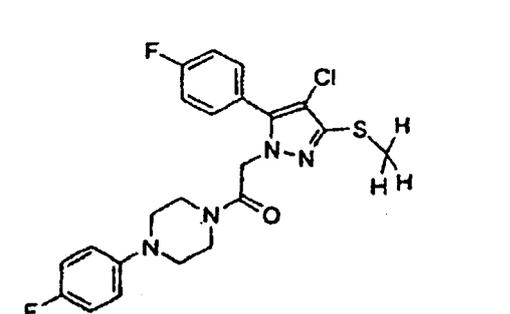
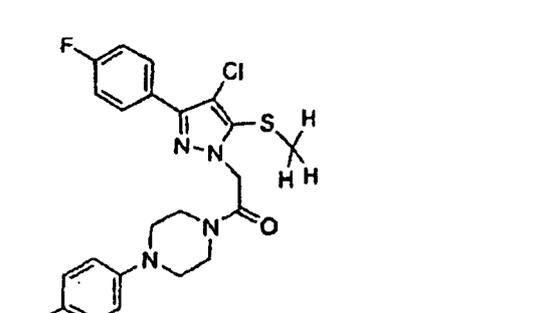
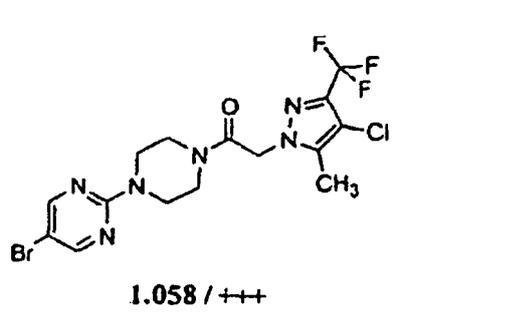
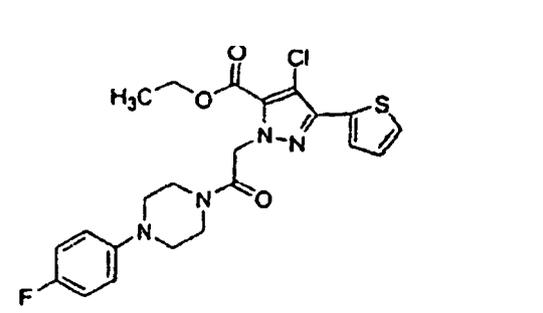
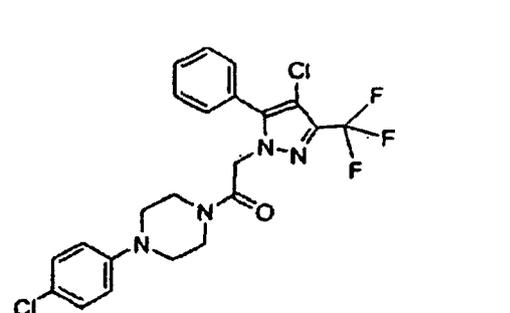
Estructura	Estructura
	 <p>1.022 / ++++</p>
 <p>1.023 / ++++</p>	 <p>1.024 / ++++</p>
 <p>1.025 / ++++</p>	 <p>1.026 / ++++</p>
 <p>1.027 / ++++</p>	 <p>1.028 / ++++</p>

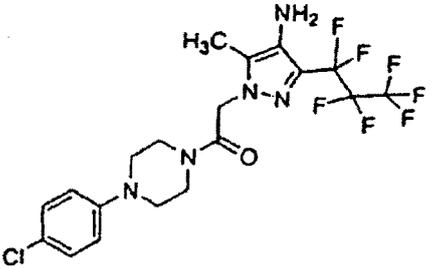
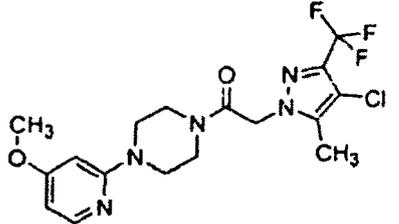
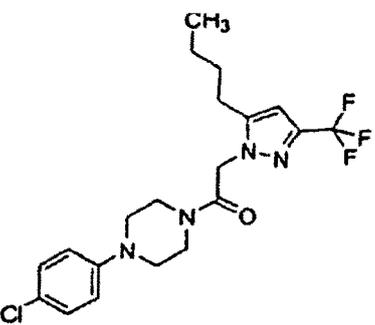
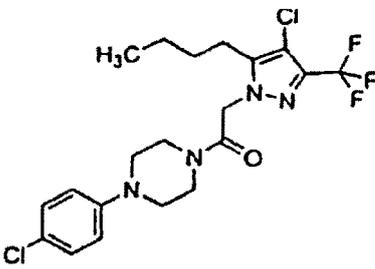
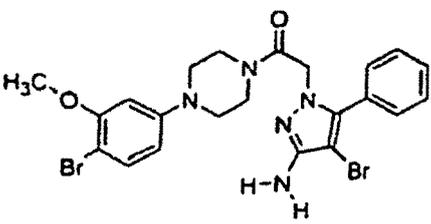
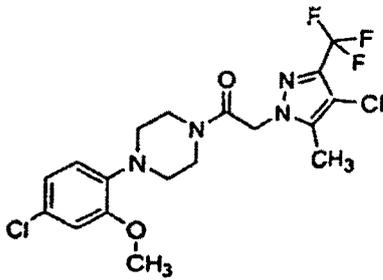
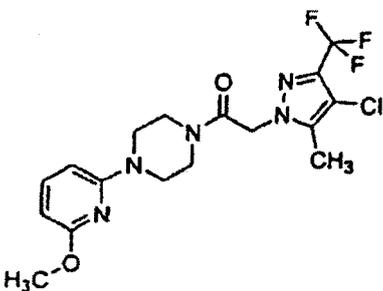
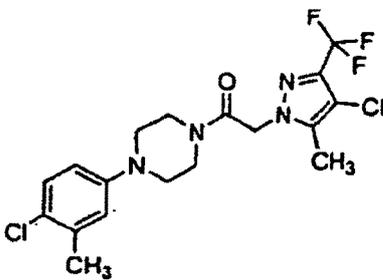
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.029 / ++++</p>	<p>10</p>  <p>1.030 / ++++</p>
<p>15</p> <p>20</p>  <p>1.031 / ++++</p>	<p>25</p>  <p>1.032 / ++++</p>
<p>35</p> <p>40</p>  <p>1.033 / ++++</p>	<p>45</p>  <p>1.034 / ++++</p>
<p>50</p> <p>55</p>  <p>1.035 / ++++</p>	<p>60</p>  <p>1.036 / ++++</p>

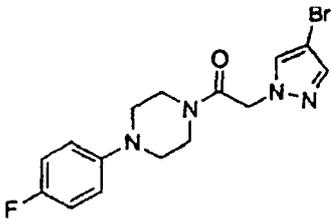
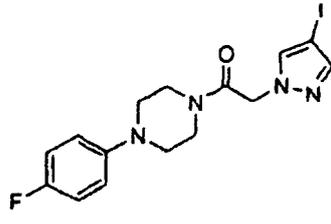
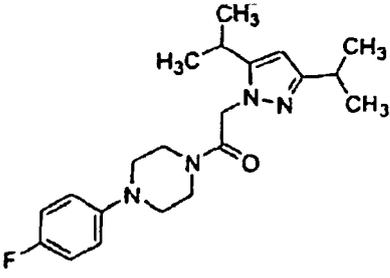
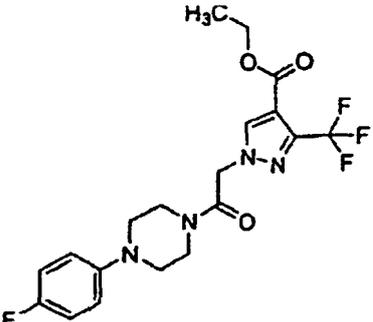
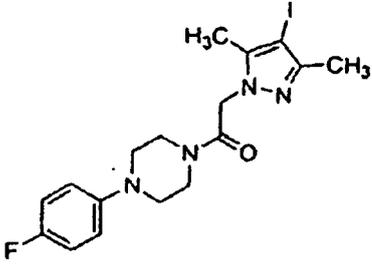
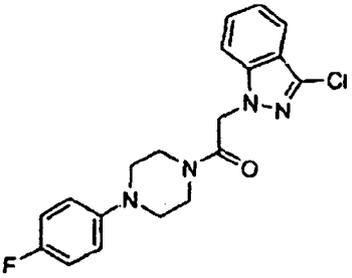
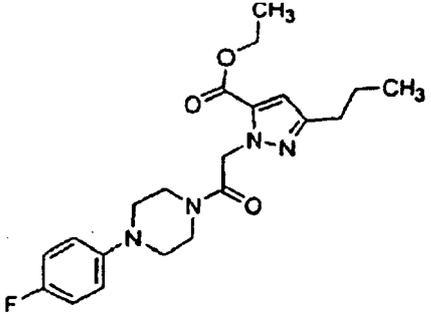
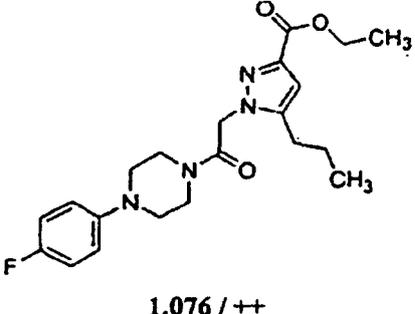
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.037 / +++</p>	<p>10</p>  <p>1.038 / +++</p>
<p>15</p>  <p>1.039 / +++</p>	<p>20</p>  <p>1.040 / +++</p>
<p>25</p>  <p>1.041 / +++</p>	<p>30</p>  <p>1.042 / +++</p>
<p>35</p>  <p>1.043 / +++</p>	<p>40</p>  <p>1.044 / +++</p>

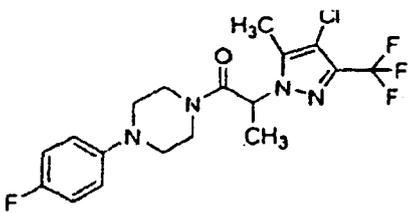
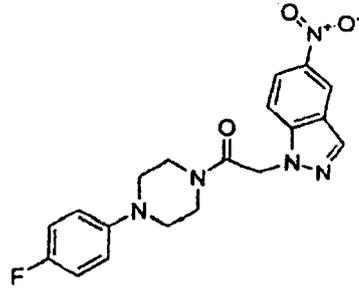
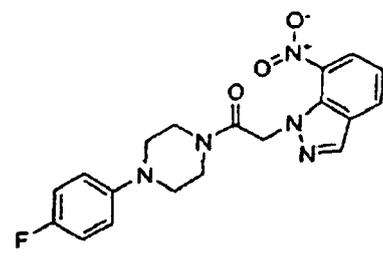
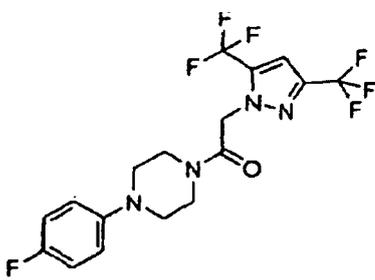
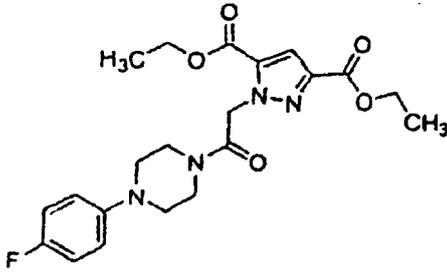
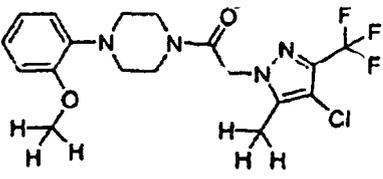
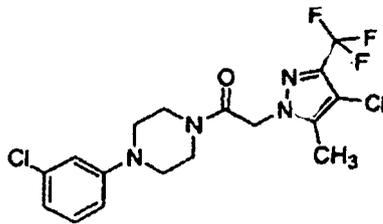
Estructura	Estructura
	 <p>1.046 / +++</p>
 <p>1.047 / +++</p>	 <p>1.048 / +++</p>
 <p>1.049 / +++</p>	 <p>1.050 / +++</p>
 <p>1.051 / +++</p>	 <p>1.052 / +++</p>

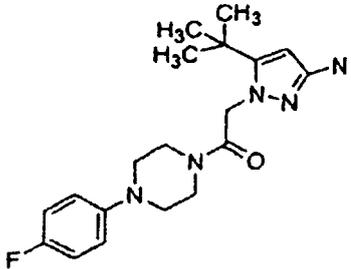
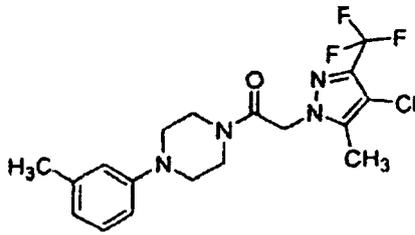
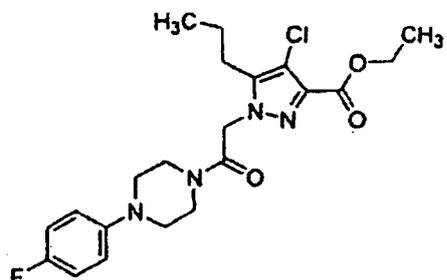
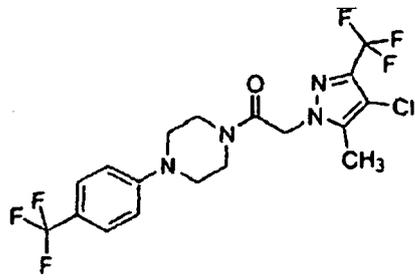
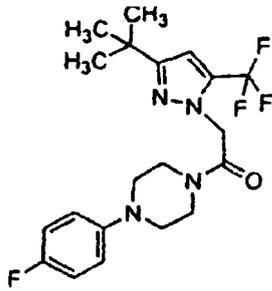
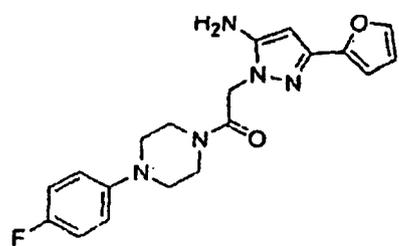
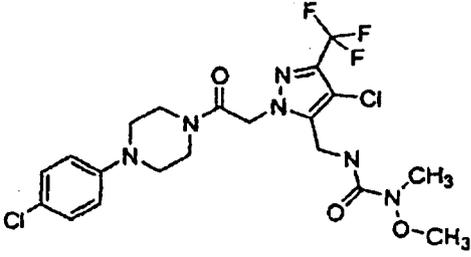
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>10</p> <p>1.053 / +++</p>	 <p>1.054 / +++</p>
<p>20</p>  <p>25</p> <p>1.055 / +++</p>	 <p>30</p> <p>1.056 / +++</p>
<p>35</p>  <p>40</p> <p>1.057 / +++</p>	 <p>45</p> <p>1.058 / +++</p>
<p>50</p>  <p>55</p> <p>1.059 / +++</p>	 <p>60</p> <p>1.060 / +++</p>

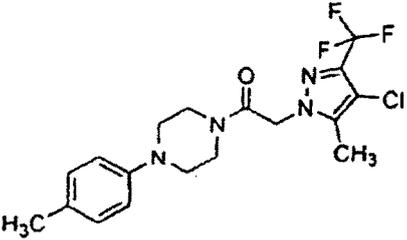
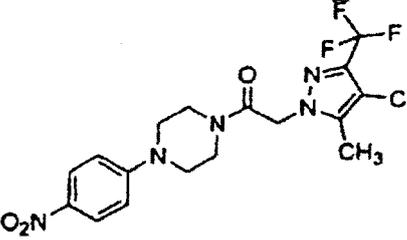
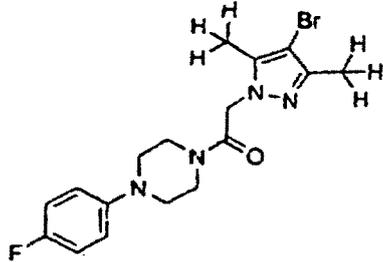
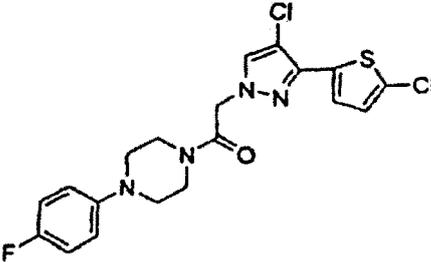
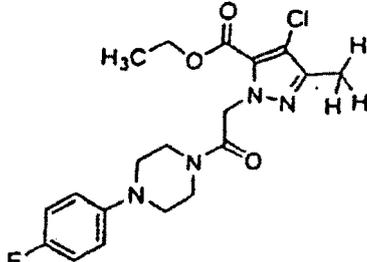
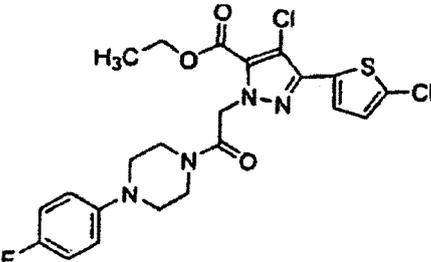
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.061 / +++</p>	<p>10</p>  <p>1.062 / +++</p>
<p>20</p>  <p>1.063 / +++</p>	<p>25</p>  <p>1.064 / +++</p>
<p>35</p>  <p>1.065 / +++</p>	<p>40</p>  <p>1.066 / +++</p>
<p>50</p>  <p>1.067 / +++</p>	<p>55</p>  <p>1.068 / +++</p>

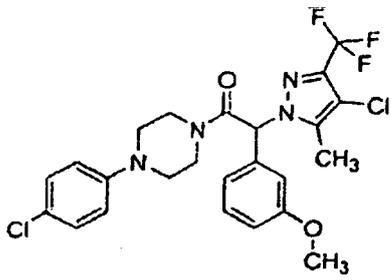
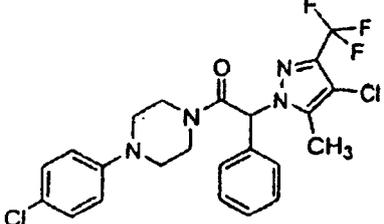
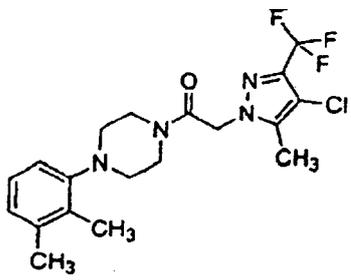
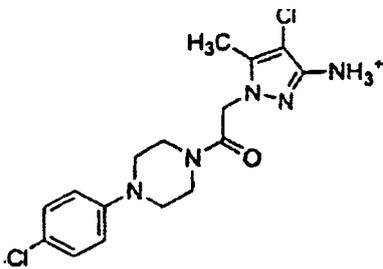
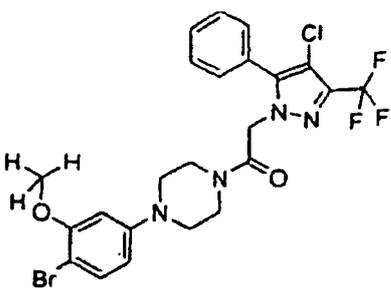
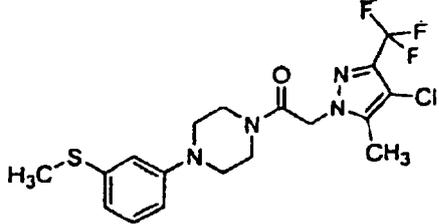
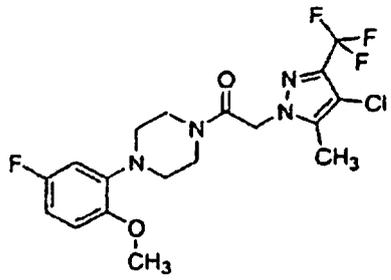
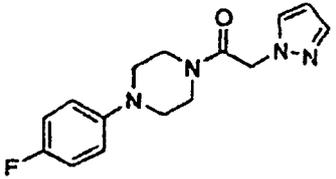
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.069 / ++</p>	<p>10</p>  <p>1.070 / ++</p>
<p>15</p>  <p>1.071 / ++</p>	<p>20</p>  <p>1.072 / ++</p>
<p>25</p>  <p>1.073 / ++</p>	<p>30</p>  <p>1.074 / ++</p>
<p>35</p>  <p>1.075 / ++</p>	<p>40</p>  <p>1.076 / ++</p>

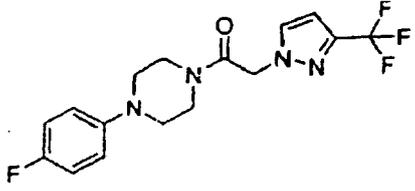
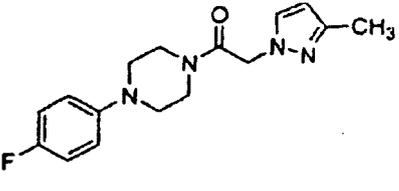
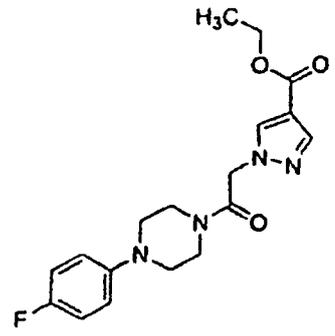
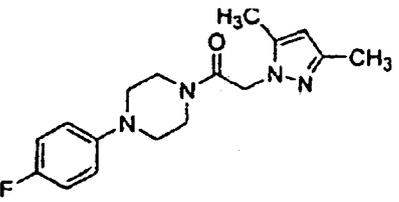
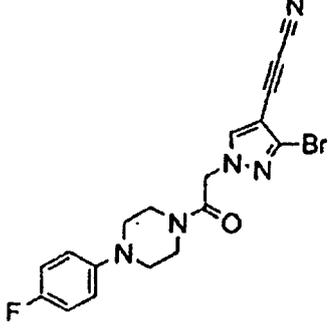
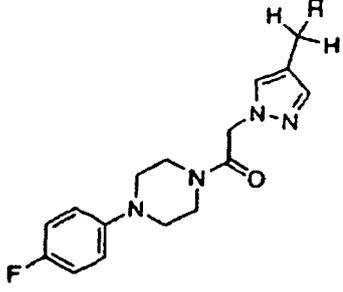
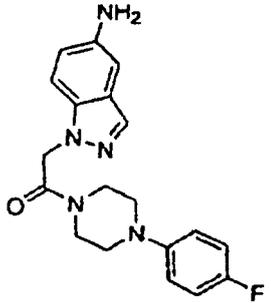
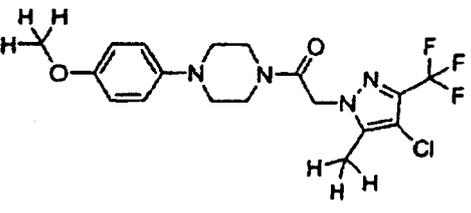
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.077 / ++</p>	<p>10</p>  <p>1.078 / ++</p>
<p>15</p>  <p>1.079 / ++</p>	<p>20</p>  <p>1.080 / ++</p>
<p>25</p>  <p>1.081 / ++</p>	<p>30</p>  <p>1.082 / ++</p>
<p>35</p>  <p>1.084 / ++</p>	<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>

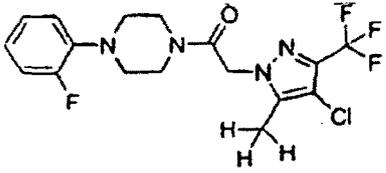
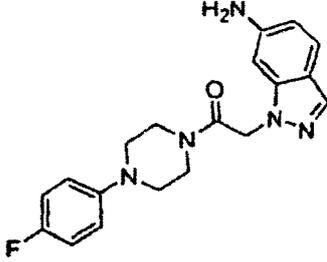
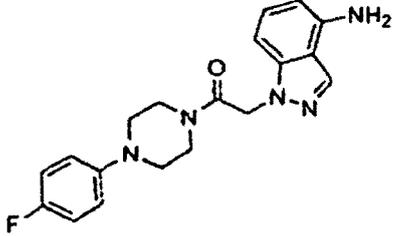
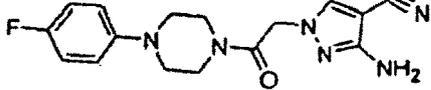
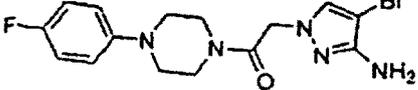
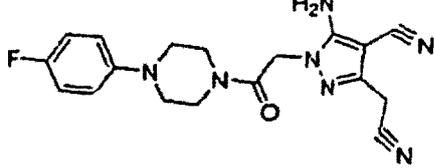
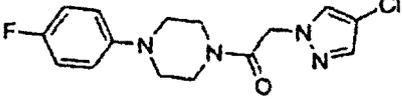
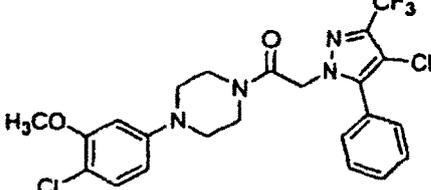
Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.085 / ++</p>	<p>10</p>  <p>1.086 / ++</p>
	<p>20</p>  <p>1.088 / ++</p>
<p>35</p>  <p>1.089 / ++</p>	<p>40</p>  <p>1.090 / ++</p>
<p>50</p>  <p>1.091 / ++</p>	<p>55</p>  <p>1.092 / ++</p>

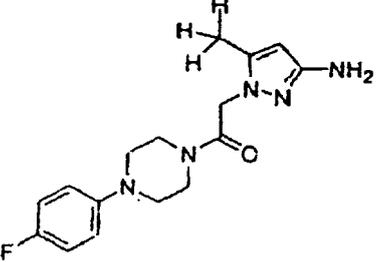
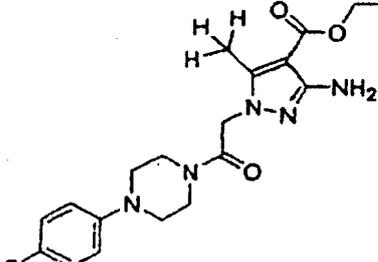
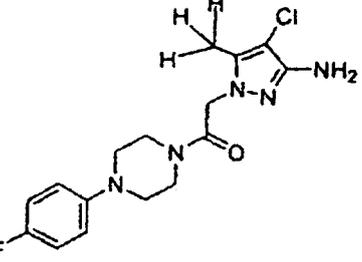
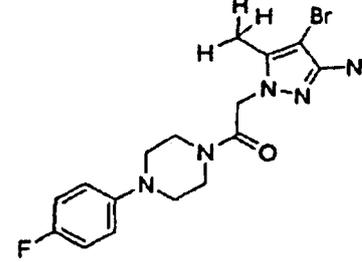
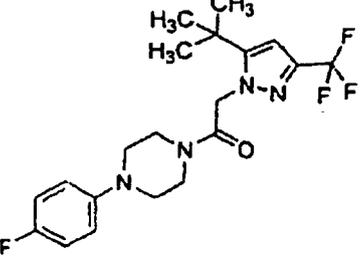
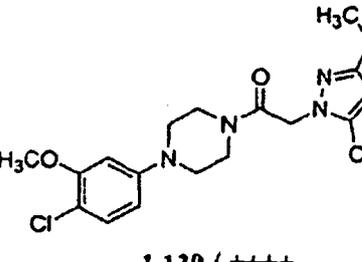
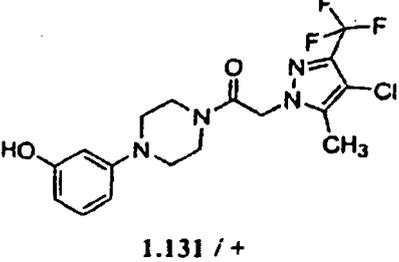
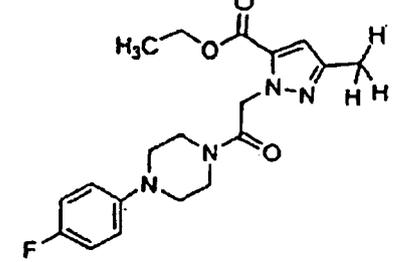
65

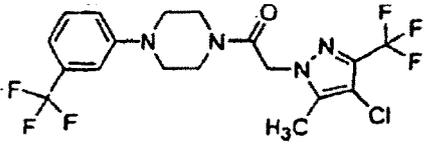
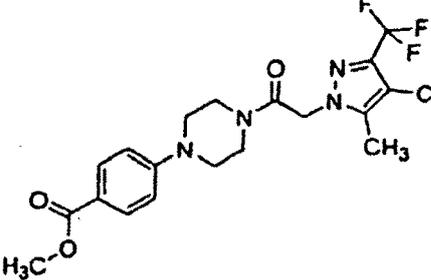
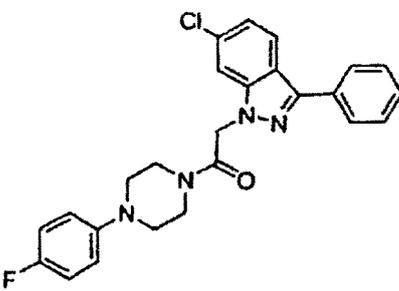
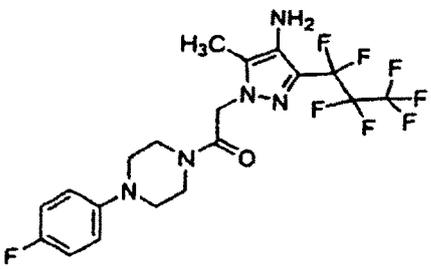
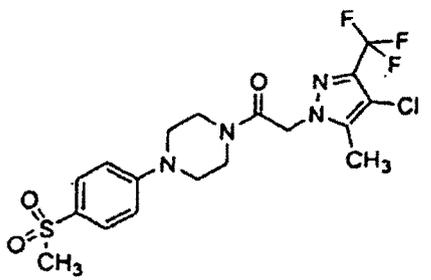
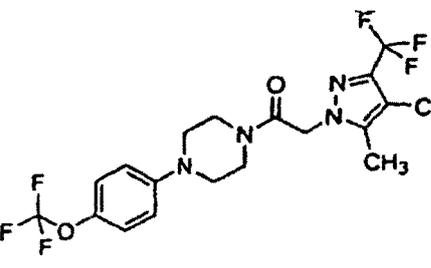
Estructura	Estructura
<p data-bbox="135 344 167 367">5</p>  <p data-bbox="438 582 558 616">1.093 / ++</p>	<p data-bbox="135 479 167 501">10</p>  <p data-bbox="1013 582 1133 616">1.094 / ++</p>
<p data-bbox="135 748 167 770">20</p>  <p data-bbox="430 985 550 1019">1.095 / ++</p>	<p data-bbox="135 882 167 904">25</p>  <p data-bbox="1005 985 1125 1019">1.096 / ++</p>
<p data-bbox="135 1160 167 1182">35</p>  <p data-bbox="422 1400 542 1433">1.097 / ++</p>	
<p data-bbox="135 1572 167 1594">50</p> <p data-bbox="135 1706 167 1729">55</p> <p data-bbox="135 1841 167 1863">60</p>	 <p data-bbox="997 1814 1117 1848">1.100 / ++</p>

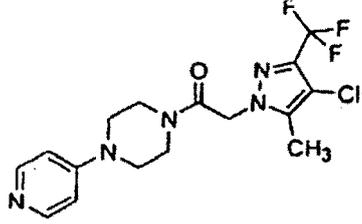
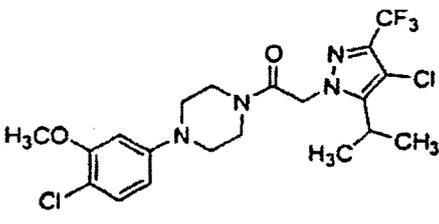
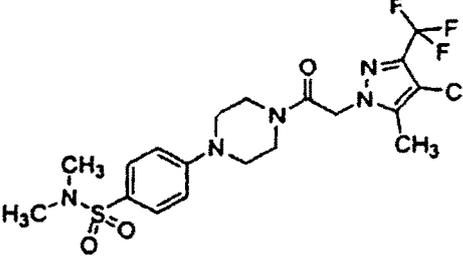
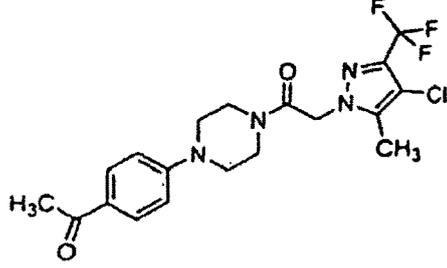
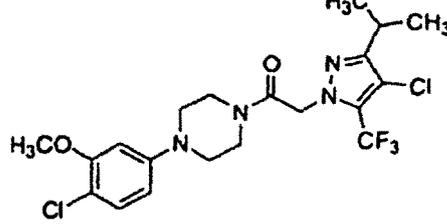
Estructura	Estructura
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>  <p><b>1.101 / ++</b></p>	 <p><b>1.102 / ++</b></p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>  <p><b>1.103 / ++</b></p>	 <p><b>1.104 / ++</b></p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>  <p><b>1.105 / ++</b></p>	 <p><b>1.106 / ++</b></p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>  <p><b>1.107 / ++</b></p>	 <p><b>1.108 / +</b></p>

Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.109 / +</p>	<p>5</p>  <p>1.110 / +</p>
<p>15</p>  <p>1.111 / +</p>	<p>15</p>  <p>1.112 / +</p>
<p>25</p>  <p>1.113 / +</p>	<p>25</p>  <p>1.114 / +</p>
<p>35</p>  <p>1.115 / +</p>	<p>35</p>  <p>1.116 / +</p>

Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.117 / +</p> <p>10</p>	 <p>1.118 / +</p>
<p>20</p>  <p>1.119 / +</p> <p>25</p>	 <p>1.120 / +</p>
<p>35</p>  <p>1.121 / +</p> <p>40</p>	 <p>1.122 / +</p>
<p>45</p>  <p>1.123 / +</p> <p>50</p>	 <p>1.124 / +++</p> <p>55</p>

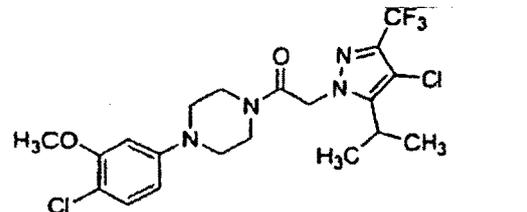
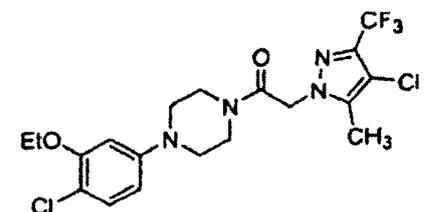
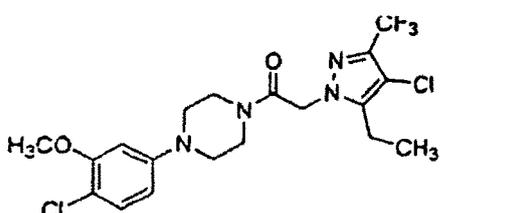
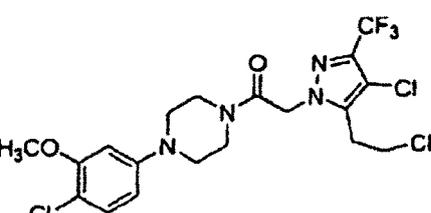
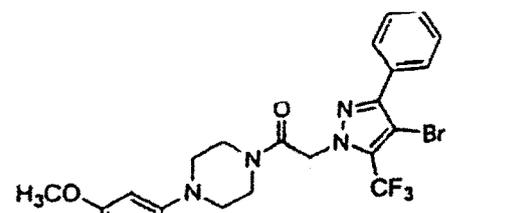
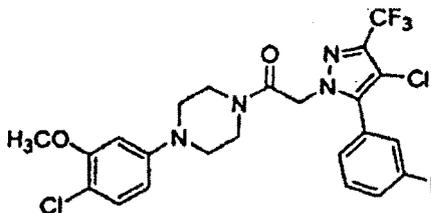
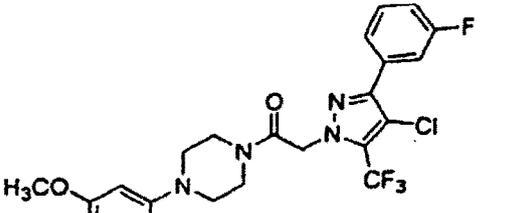
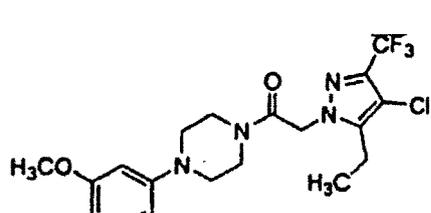
Estructura	Estructura
 <p data-bbox="427 607 539 640">1.125 / +</p>	 <p data-bbox="1002 622 1114 656">1.126 / +</p>
 <p data-bbox="416 1039 528 1072">1.127 / +</p>	 <p data-bbox="995 1039 1107 1072">1.128 / +</p>
 <p data-bbox="421 1487 533 1520">1.129 / +</p>	 <p data-bbox="986 1464 1145 1498">1.130 / ++++</p>
 <p data-bbox="437 1823 549 1856">1.131 / +</p>	 <p data-bbox="995 1868 1107 1901">1.132 / +</p>

Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.133 / +</p> <p>10</p>	 <p>1.134 / +</p> <p>15</p>
<p>20</p>  <p>1.135 / +</p> <p>25</p> <p>30</p>	
<p>35</p>  <p>1.137 / +</p> <p>40</p> <p>45</p>	
<p>50</p>  <p>1.139 / +</p> <p>55</p> <p>60</p>	 <p>1.140 / +</p>

Estructura	Estructura
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>  <p>1.141 / +</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>  <p>1.145 / +++++</p>	
<p>35</p> <p>40</p>  <p>1.148 / +</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>  <p>1.149 / +</p>	 <p>1.150 / +++++</p>

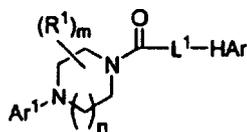
60

65

Estructura	Estructura
<p>5</p>  <p>1.151 / ++++</p>	<p>10</p>  <p>1.152 / ++++</p>
<p>15</p>  <p>1.153 / ++++</p>	<p>20</p>  <p>1.154 / ++++</p>
<p>25</p>  <p>1.155 / ++++</p>	<p>30</p>  <p>1.156 / ++</p>
<p>35</p>  <p>1.157 / ++++</p>	<p>40</p>  <p>1.158 / ++++</p>

## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto que tiene la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

el subíndice n es un número entero de 1 a 2;

el subíndice m es un número entero de 0 a 10;

cada uno de R<sup>1</sup> es un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, -COR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, donde X<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están sustituidas opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>;

Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con uno a tres R<sup>2</sup> sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>c</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -N<sub>3</sub> donde cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y cada uno de R<sup>e</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y donde la porción alifática de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está sustituida adicionalmente opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>;

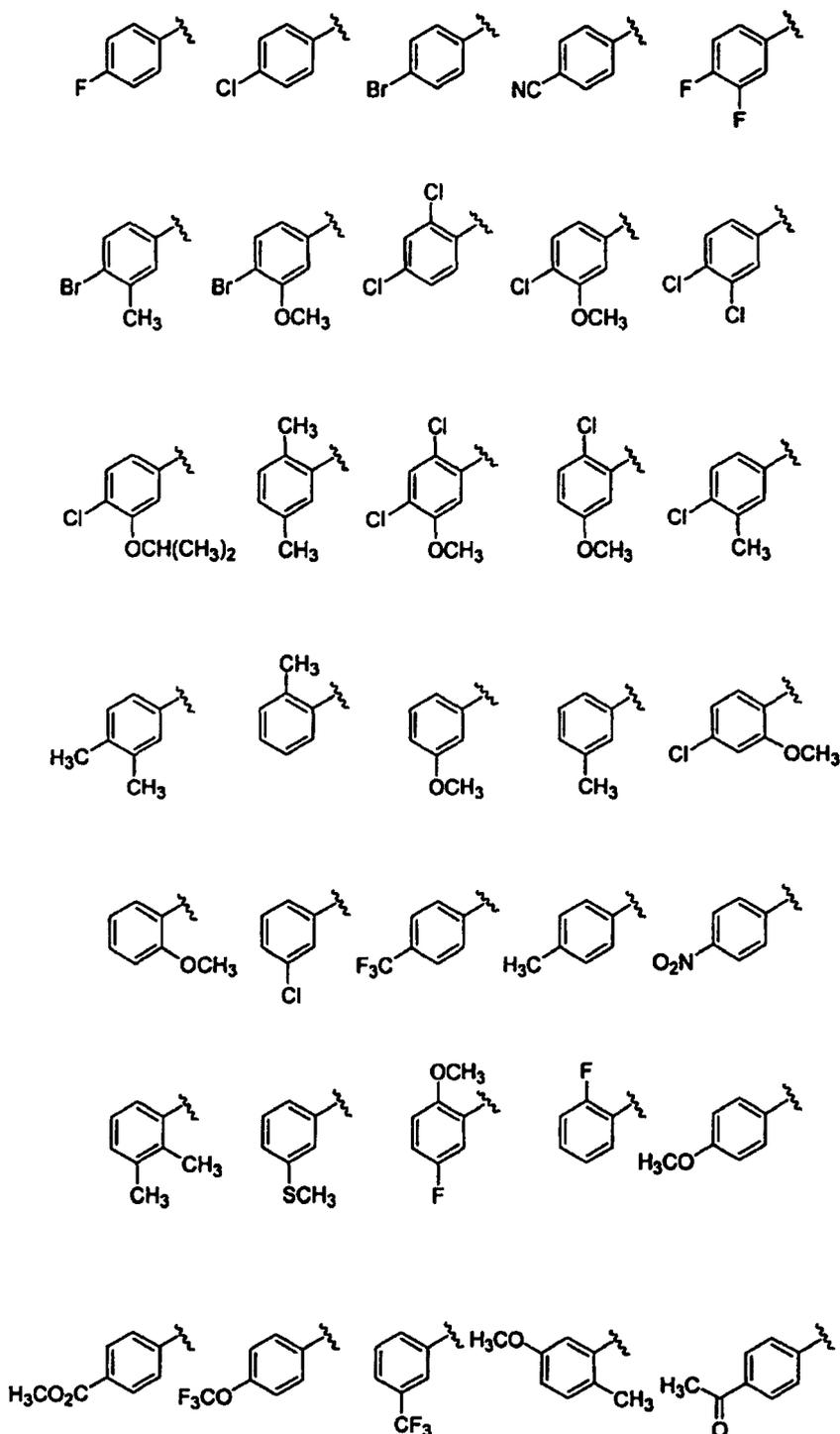
HAr es a heteroarilo grupo seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo y benzopirazolilo y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo de pirazolilo o a través de un átomo de nitrógeno de la porción pirazólica del sistema anular fusionado respectivamente, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a cinco R<sup>3</sup> sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>-X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub> donde X<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cada uno de R<sup>h</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, donde las porciones alifáticas de R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), SH, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)<sub>2</sub>; y donde cualquiera de los grupos fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridizinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o oxadiazolilo grupos presentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> L<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- y está sustituido opcionalmente con fenilo, -R<sup>k</sup>, -X<sup>4</sup>OR<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>OC(O)R<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, -X<sup>4</sup>SR<sup>i</sup>, -X<sup>4</sup>CN o -X<sup>4</sup>NO<sub>2</sub> donde X<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueniileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de R<sup>i</sup> y R<sup>j</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cada uno de R<sup>k</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar enfermedades o condiciones mediadas por CCR1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

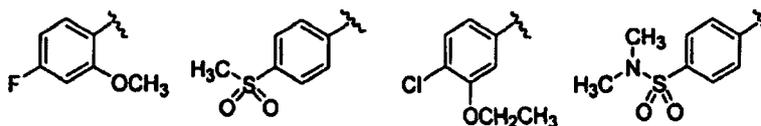
## ES 2 329 356 T3

2. El uso de la reivindicación 1, donde HAR es pirazolilo que está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R^3$  seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-N_3$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3OC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3CN$ ,  $-X^3NO_2$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$  y  $-X^3N_3$  donde  $R^f$  y  $R^g$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$  y haloalquilo  $C_1-C_8$ , y cada uno de  $R^h$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$  y haloalquilo  $C_1-C_8$ .

3. El uso de la reivindicación 2, donde n es 1, m es 0-2, HAR es pirazolilo que está sustituido con tres grupos  $R^3$  y  $L^1$  es  $-CH_2-$ .

4. El uso de la reivindicación 3, donde  $Ar^1$  se selecciona del grupo que consiste en:



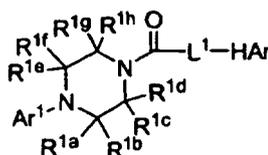


5

5. El uso de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula:

10

15



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$ ,  $R^{1g}$  y  $R^{1h}$  representa un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_8$  y alquinilo  $C_2$ - $C_8$ .

25

6. El uso de la reivindicación 5, donde dichos uno a tres sustituyentes  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$  y  $-N_3$ , donde cada uno de  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_8$  y alquinilo  $C_2$ - $C_8$ , y cada uno de  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_8$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_8$  y alquinilo  $C_2$ - $C_8$ .

30

7. El uso de la reivindicación 6, donde  $L^1$  es  $-CH_2-$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_4$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  y fenilo.

35

8. El uso de la reivindicación 7, donde dichos uno a cinco grupos  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3OC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3CN$ ,  $-X^3NO_2$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$  donde  $X^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo  $C_1$ - $C_4$ , alquenileno  $C_2$ - $C_4$  y alquinileno  $C_2$ - $C_4$  y cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_8$  y alquinilo  $C_2$ - $C_8$ , y cada uno de  $R^h$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_8$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , alquenilo  $C_2$ - $C_8$ , alquinilo  $C_2$ - $C_8$ , y donde cualquiera de los grupos fenilo o tienilo presentes está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ .

40

45

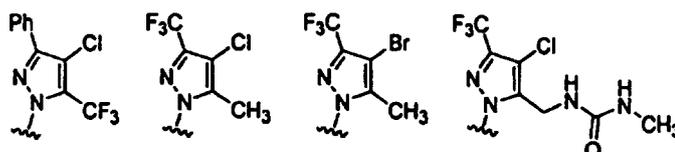
9. El uso de la reivindicación 8, donde HAr está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R^3$  seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo,  $-OR^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-COR^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-SR^f$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$  y  $-NR^fR^g$ , donde cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1$ - $C_8$  y haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ , y cada uno de  $R^h$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_8$  y haloalquilo  $C_1$ - $C_8$ .

50

10. El uso de la reivindicación 9, donde HAr se selecciona del grupo que consiste en:

55

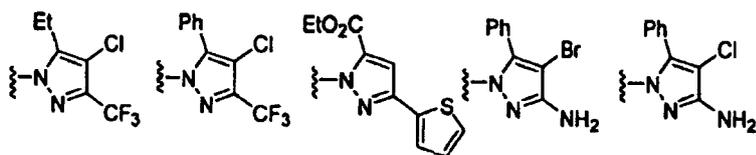
60



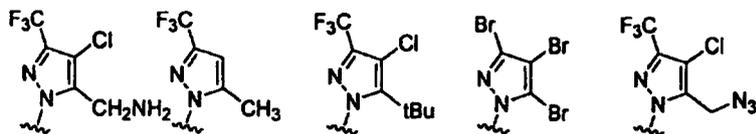
65

ES 2 329 356 T3

5

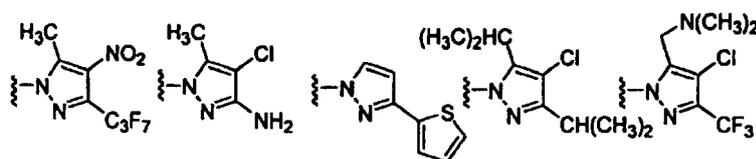


10



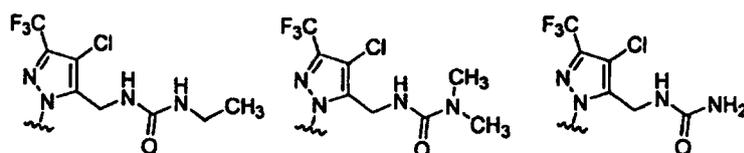
15

20

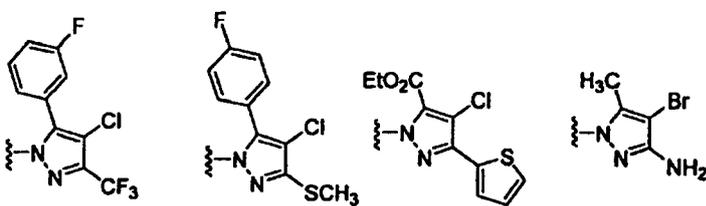


25

30

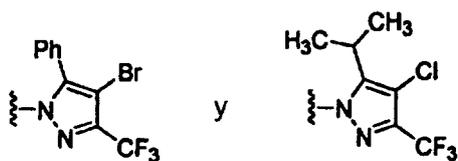


35



40

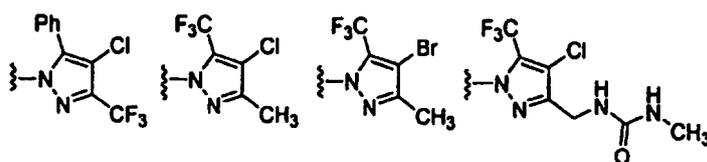
45



50

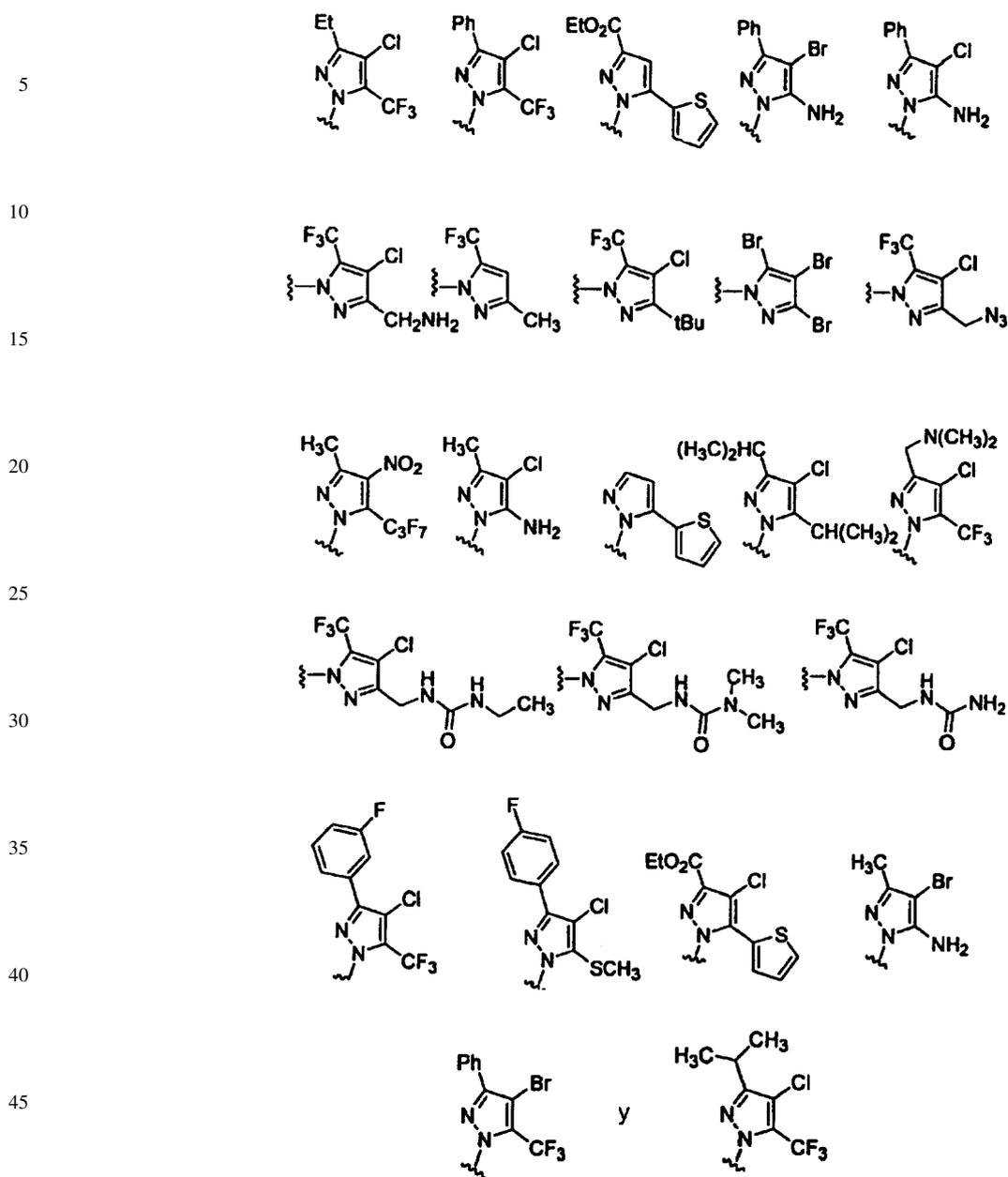
11. El uso de la reivindicación 8, donde HAR se selecciona del grupo que consiste en:

55



60

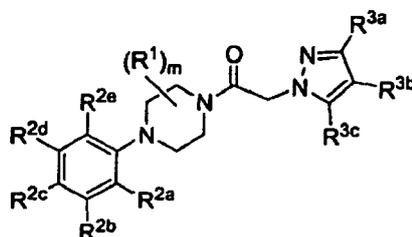
65



12. El uso de la reivindicación 9, donde  $L^1$  es  $-CH_2-$ .

13. El uso de la reivindicación 5, donde  $Ar^1$  es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes  $R^2$  seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$  y  $-N_3$ , donde cada uno de  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , y alquinilo  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_8$  y alquinilo  $C_2-C_8$ , donde las porciones alquílicas de los sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o amino;  $L^1$  es  $-CH_2-$ ; HAR es pirazolilo o benzopirazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R^3$  seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, fenilo, tienilo,  $OR^f$ ,  $CO_2R^f$ ,  $CONR^fR^g$ ,  $NO_2$ ,  $R^h$ ,  $CN$ ,  $SR^f$ ,  $S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$  y  $NR^fR^g$ , donde cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$  y haloalquilo  $C_1-C_8$ , y cada uno de  $R^h$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$  y haloalquilo  $C_1-C_8$ ; y cada uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1f}$ ,  $R^{1g}$  y  $R^{1h}$  son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ , donde al menos seis de  $R^{1a}$  a  $R^{1h}$  son H.

14. El uso de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula:



donde el subíndice m es un número entero de 0 a 2;

cada uno de  $R^1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$  y  $R^{2e}$  son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-OC(O)NR^cR^d$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^c$ ,  $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-NR^c(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$  y  $-N_3$ , donde cada uno de  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_8$ ) y  $N$ (alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>; seleccionados del grupo que consiste en OH, O(alquilo  $C_1-C_8$ ), SH, S(alquilo  $C_1-C_8$ ), CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_8$ ) y  $N$ (alquilo  $C_1-C_8$ )<sub>2</sub>

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, fenilo, tienilo,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $-S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3OC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3CN$ ,  $-X^3NO_2$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$  donde  $X^3$  es alqueno  $C_1-C_4$ , cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y cada uno de  $R^h$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$  y alquino  $C_2-C_8$ , y donde cualquiera de los grupos fenilo o tienilo presentes está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ .

15. El uso de la reivindicación 14, donde m es 0 o 1 y al menos uno de  $R^{2a}$  y  $R^{2c}$  es hidrógeno.

16. El uso de la reivindicación 15, donde al menos uno de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo  $C_1-C_4$ .

17. El uso de la reivindicación 16, donde  $R^{2d}$  es hidrógeno y al menos dos de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  se seleccionan del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo  $C_1-C_4$ .

18. El uso de la reivindicación 17, donde  $R^{2c}$  se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $C(O)CH_3$  y  $S(O)_2CH_3$ , y cada uno de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  es diferente de hidrógeno.

19. El uso de la reivindicación 14, donde m es 0 o 1 y  $R^{2a}$  y  $R^{2e}$  son cada uno hidrógeno.

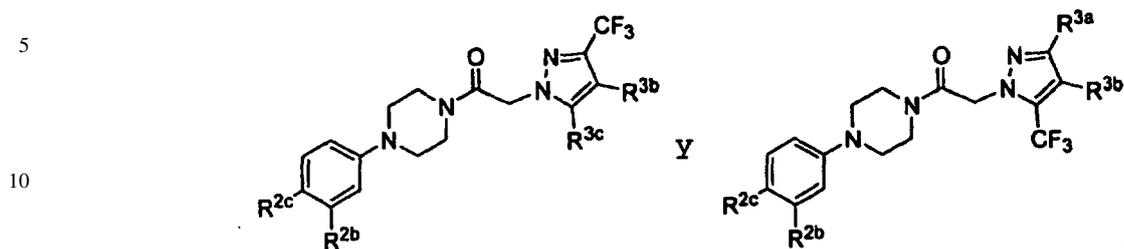
20. El uso de la reivindicación 19, donde al menos uno de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo  $C_1-C_4$ .

21. El uso de la reivindicación 20, donde cada uno de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  es diferente de hidrógeno.

22. El uso de la reivindicación 14, donde m es 0 o 1 y  $R^{2b}$  y  $R^{2e}$  son cada uno hidrógeno.

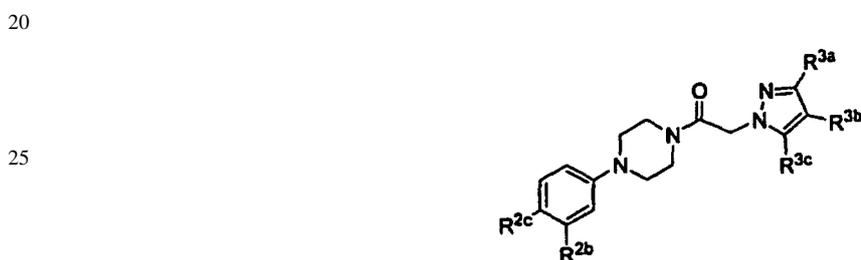
ES 2 329 356 T3

23. El uso de la reivindicación 14, donde el compuesto tiene la fórmula:



15 24. El uso de la reivindicación 23, donde R<sup>3c</sup> y R<sup>3a</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

25. El uso de la reivindicación 14, donde el compuesto tiene la fórmula:



30 donde R<sup>2c</sup> es halógeno, ciano o nitro; R<sup>2b</sup> es R<sup>e</sup> o -OR<sup>c</sup>; R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, Ph y tienilo; R<sup>3b</sup> es cloro o bromo; y R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

35 26. El uso de la reivindicación 14, donde el compuesto tiene la fórmula:



50 donde R<sup>2c</sup> es halógeno, ciano o nitro; R<sup>2b</sup> es R<sup>e</sup> o -OR<sup>c</sup>; R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, Ph y tienilo; y R<sup>3b</sup> es cloro o bromo.

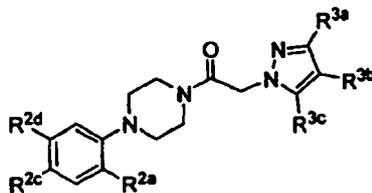
55 27. El uso de la reivindicación 14, donde el compuesto tiene la fórmula:



65 donde R<sup>2a</sup> es diferente de hidrógeno; R<sup>2c</sup> es halógeno, ciano o nitro; R<sup>2d</sup> es R<sup>e</sup> o -OR<sup>c</sup>; R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>3b</sup> es cloro o bromo; y R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, Ph y tienilo.

## ES 2 329 356 T3

28. El uso de la reivindicación 14, donde el compuesto tiene la fórmula:



donde R<sup>2a</sup> es diferente de hidrógeno; R<sup>2c</sup> es halógeno, ciano o nitro; R<sup>2d</sup> es R<sup>e</sup> o -OR<sup>e</sup>; R<sup>3a</sup> se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, Ph y tienilo; R<sup>3b</sup> es cloro o bromo; y R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

29. El uso de la reivindicación 22, donde al menos uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

30. El uso de la reivindicación 29, donde cada uno de R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> es diferente de hidrógeno.

31. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 donde dicha enfermedad o condición mediada por CCR1 es una condición inflamatoria.

32. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, donde dicha enfermedad o condición mediada por CCR1 es un trastorno inmunorregulador.

33. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, donde dicha enfermedad o condición mediada por CCR1 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, dermatitis, eczema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia alimentaria y encefalomiélitis.

34. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, donde dicha administración es oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

35. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, donde dicho compuesto se administra combinado con un agente anti-inflamatorio o analgésico.

36. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para su uso en un método para tratar enfermedades o condiciones mediadas por CCR1 como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 31 a 35.

37. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 con la condición de que el compuesto es distinto del Núm. Reg. CAS 492422-98-7, 1-[[4-bromo-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina; Núm. Reg. CAS 351986-92-0, 1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina o Núm. Reg. CAS 356039-23-1, 1-[(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina.

38. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 con la condición de que el compuesto es distinto del Núm. Reg. CAS 492422-98-7, 1-[[4-bromo-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina; Núm. Reg. CAS 351986-92-0, 1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina; o Núm. Reg. CAS 356039-23-1, 1-[(3,5-dimetil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina.

Figura 1

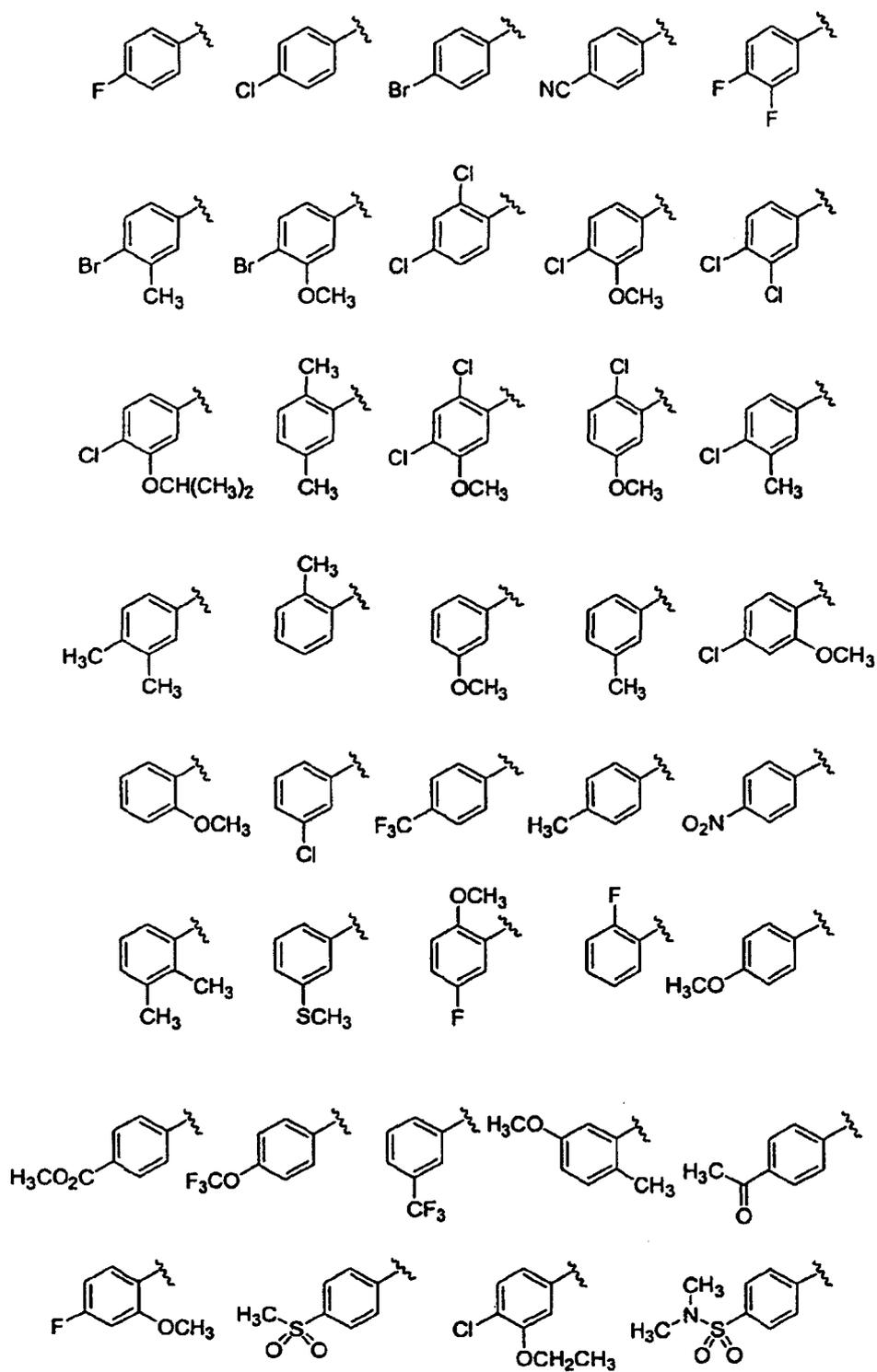


Figura 2

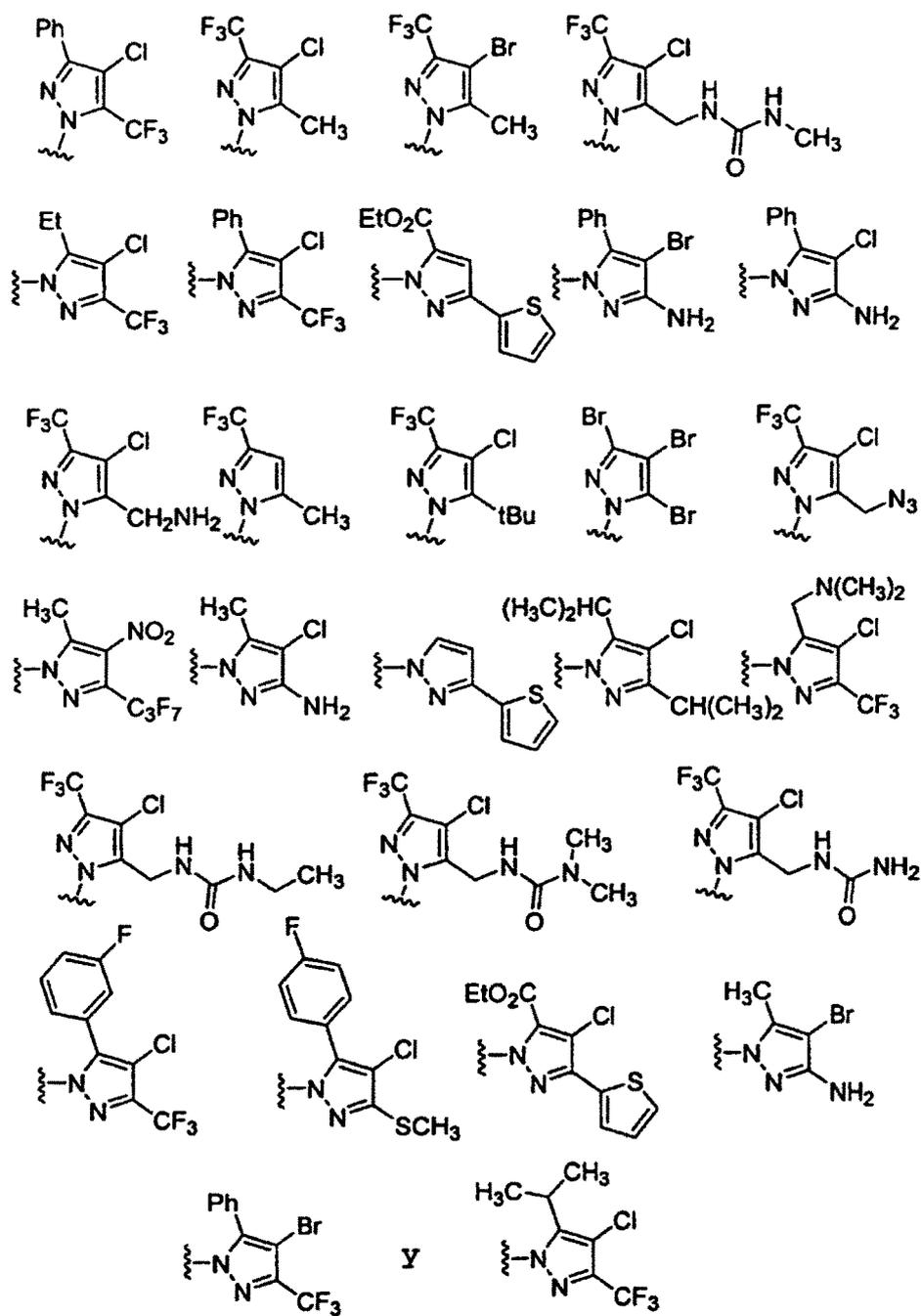


Figura 3

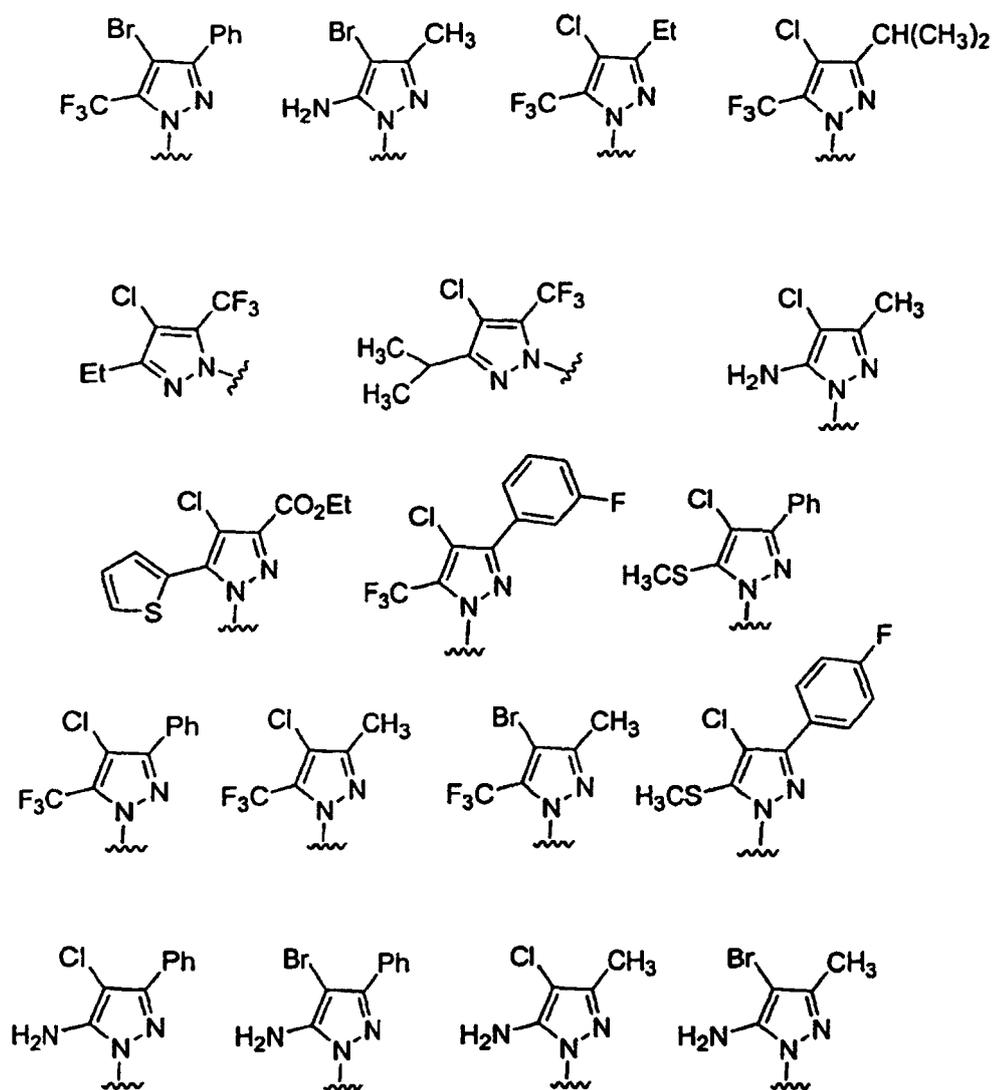


Figura 4A

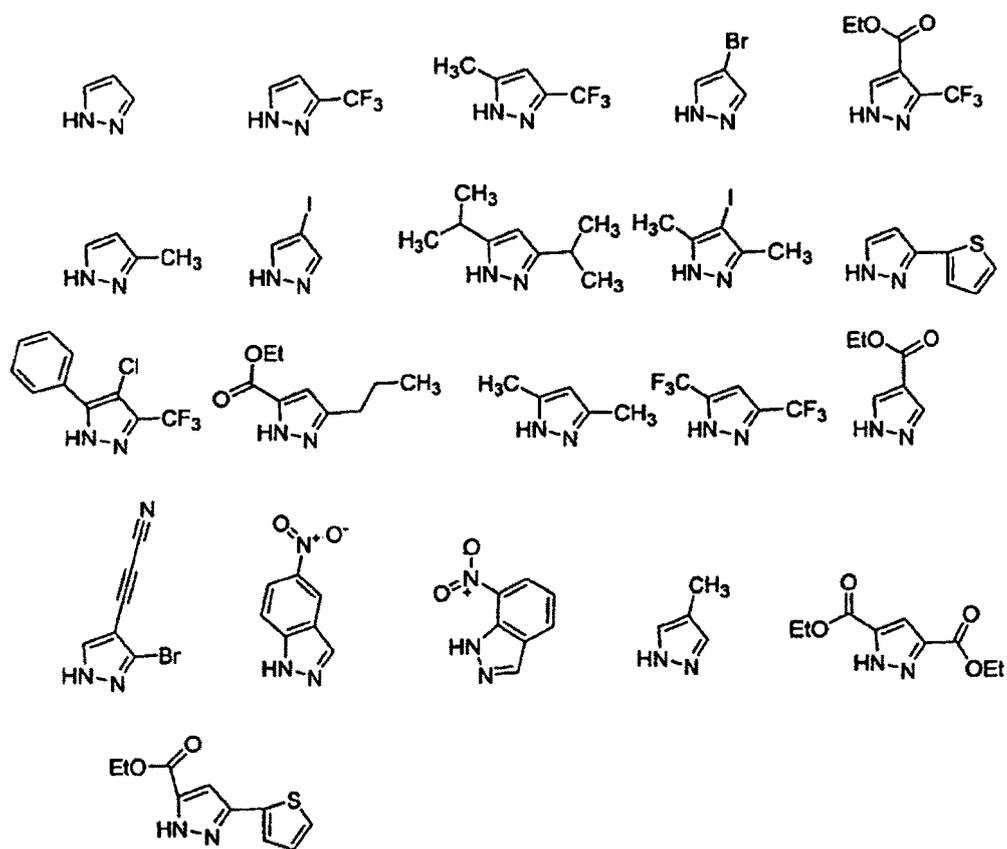


Figura 4B

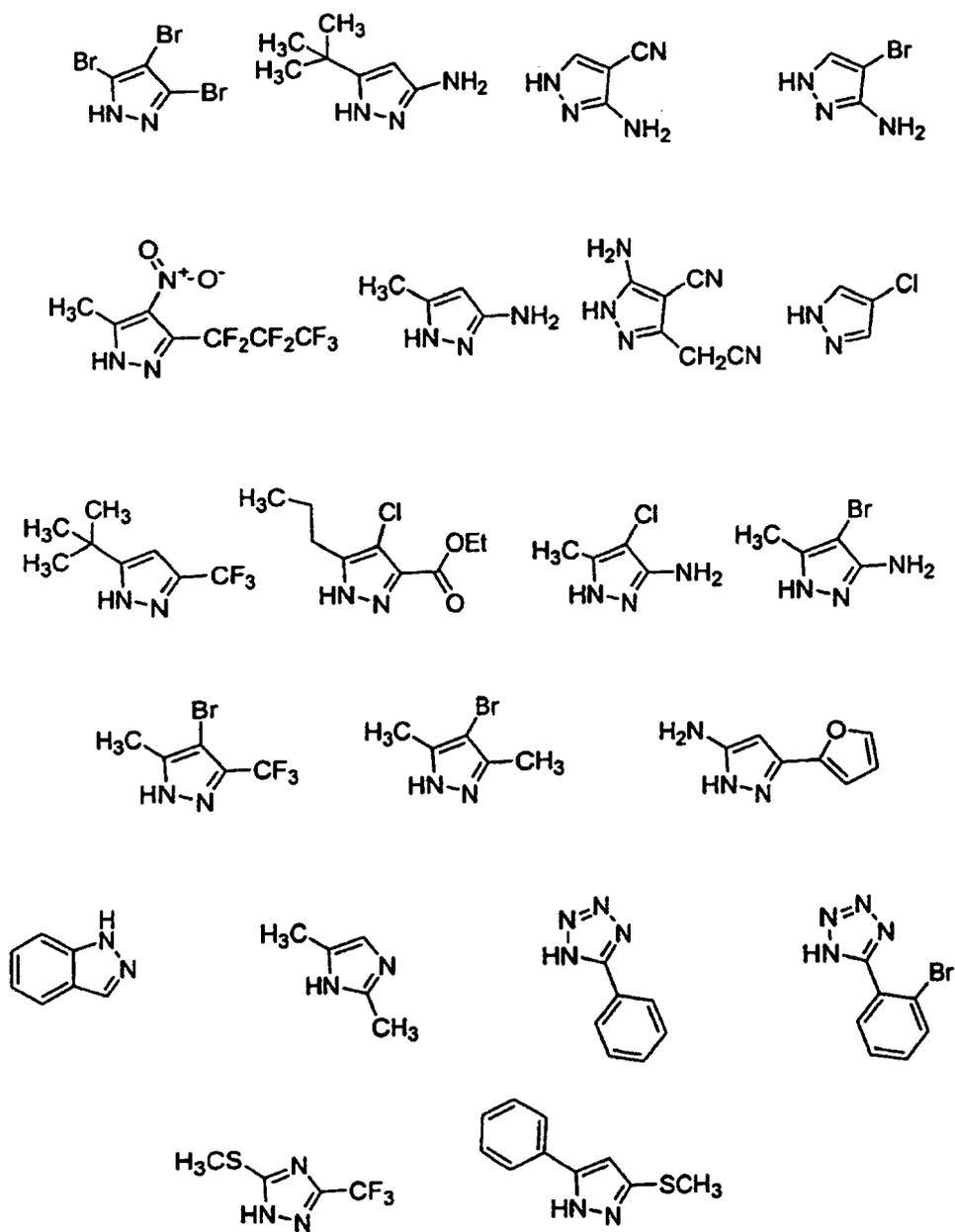


Figura 4C

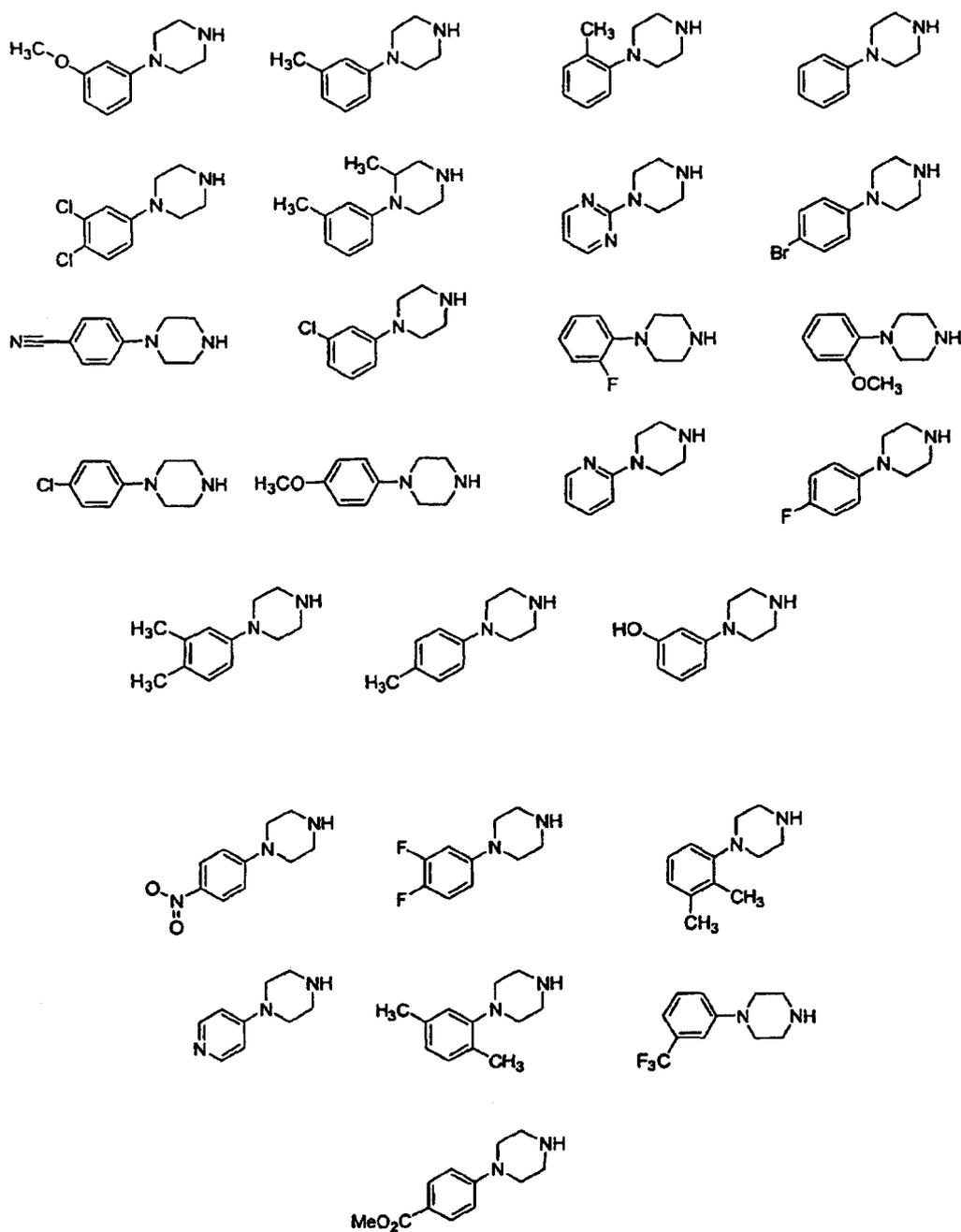


Figura 5A

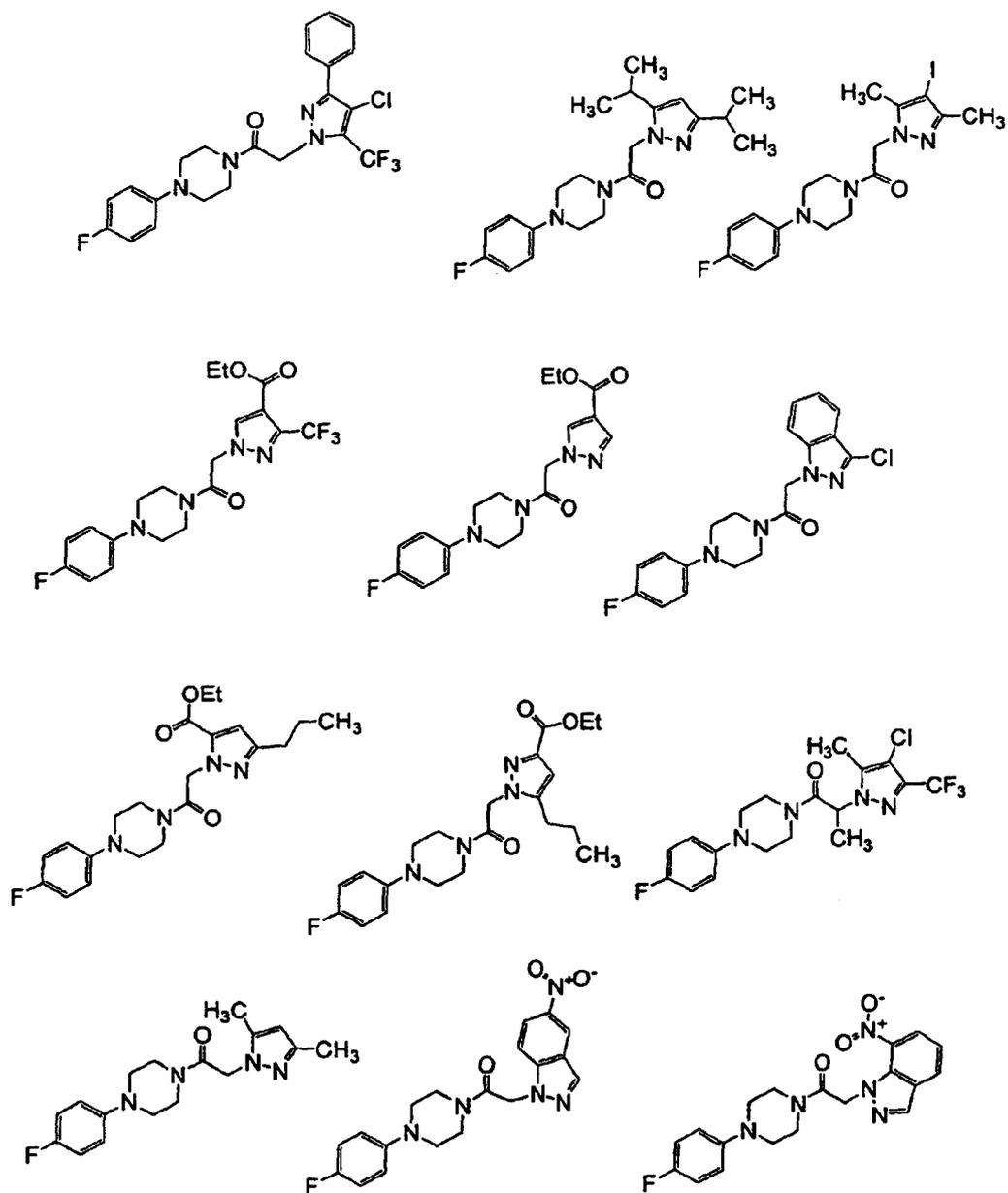


Figura 5B

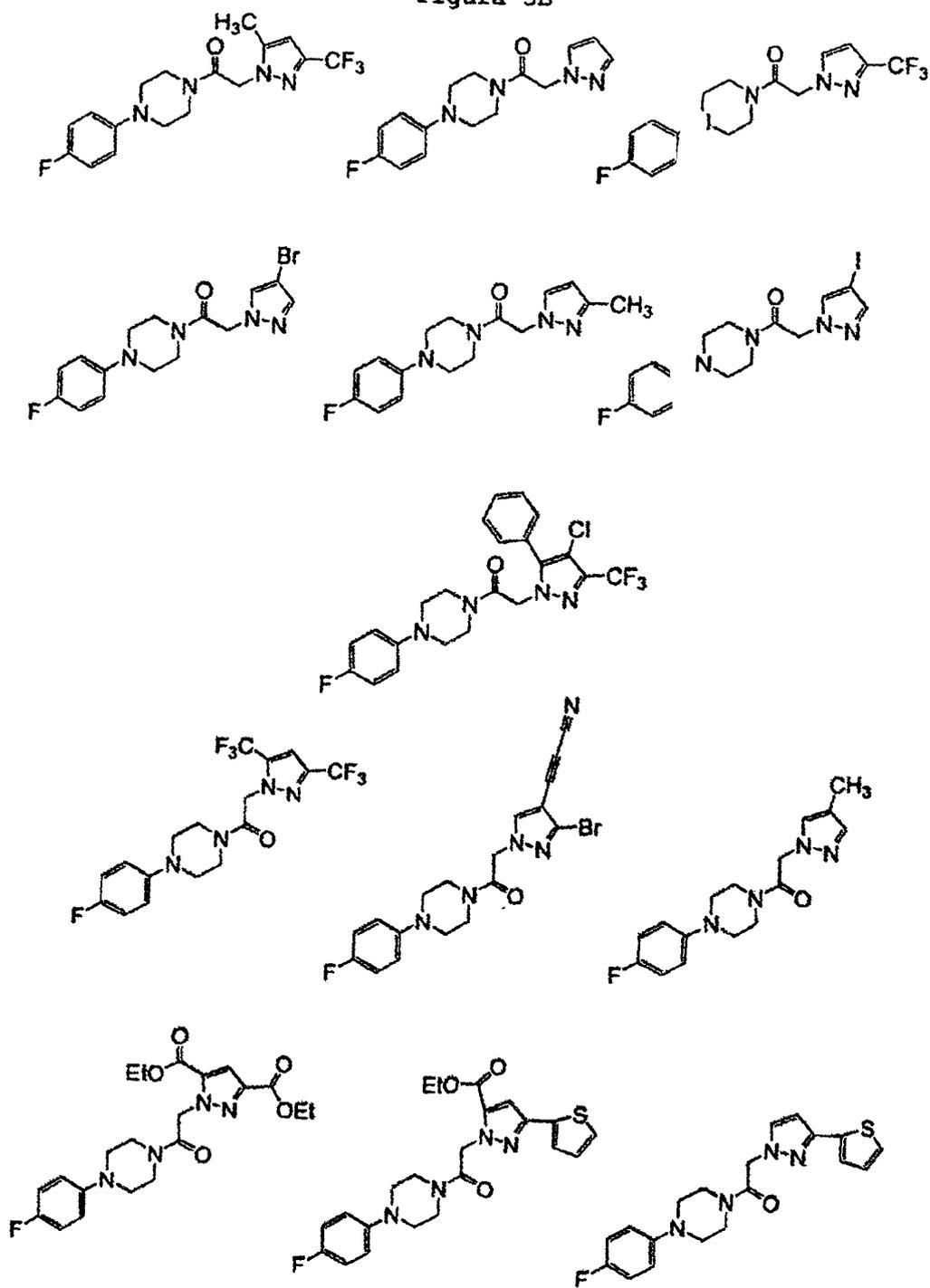


Figura 5C

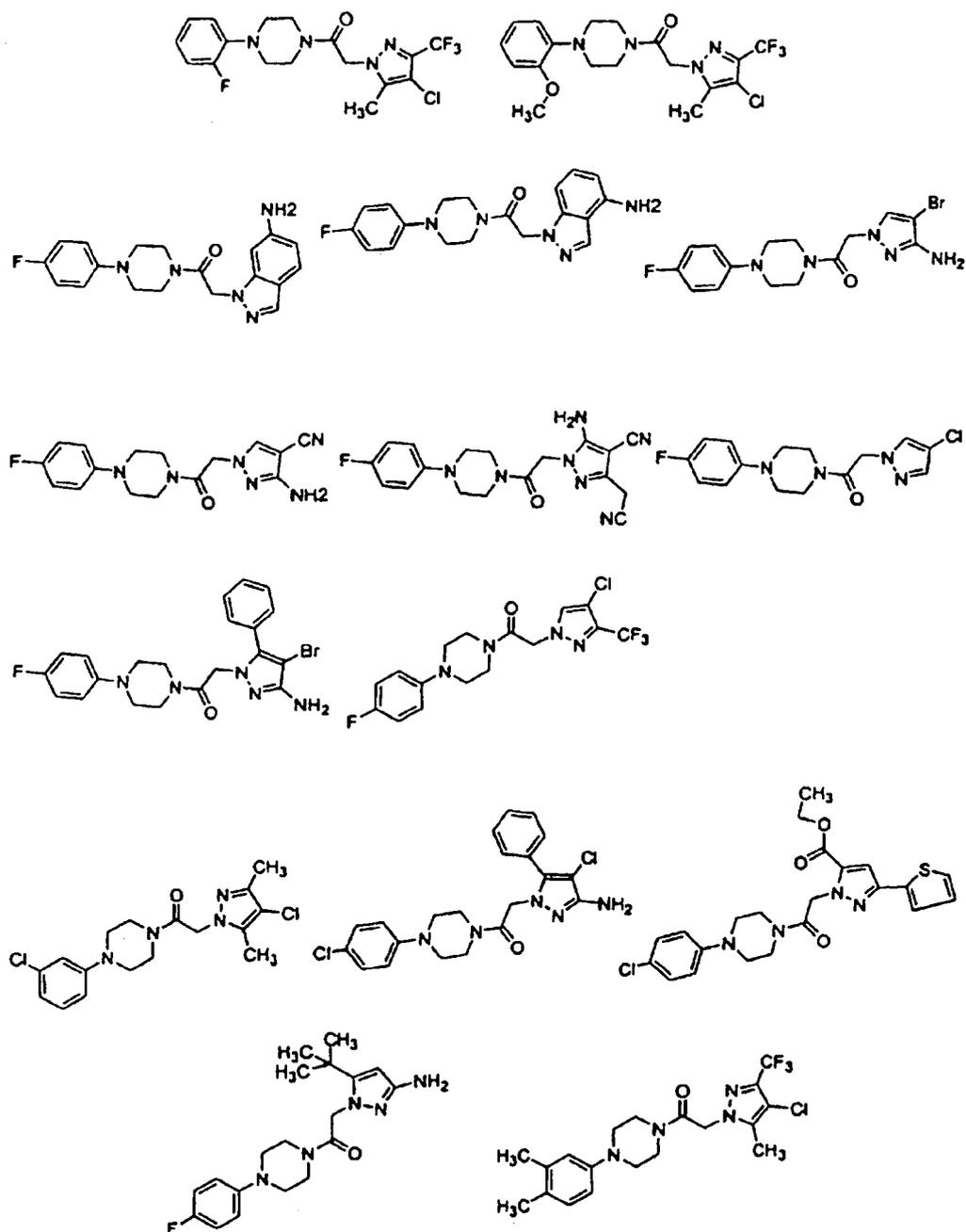




Figura 5E

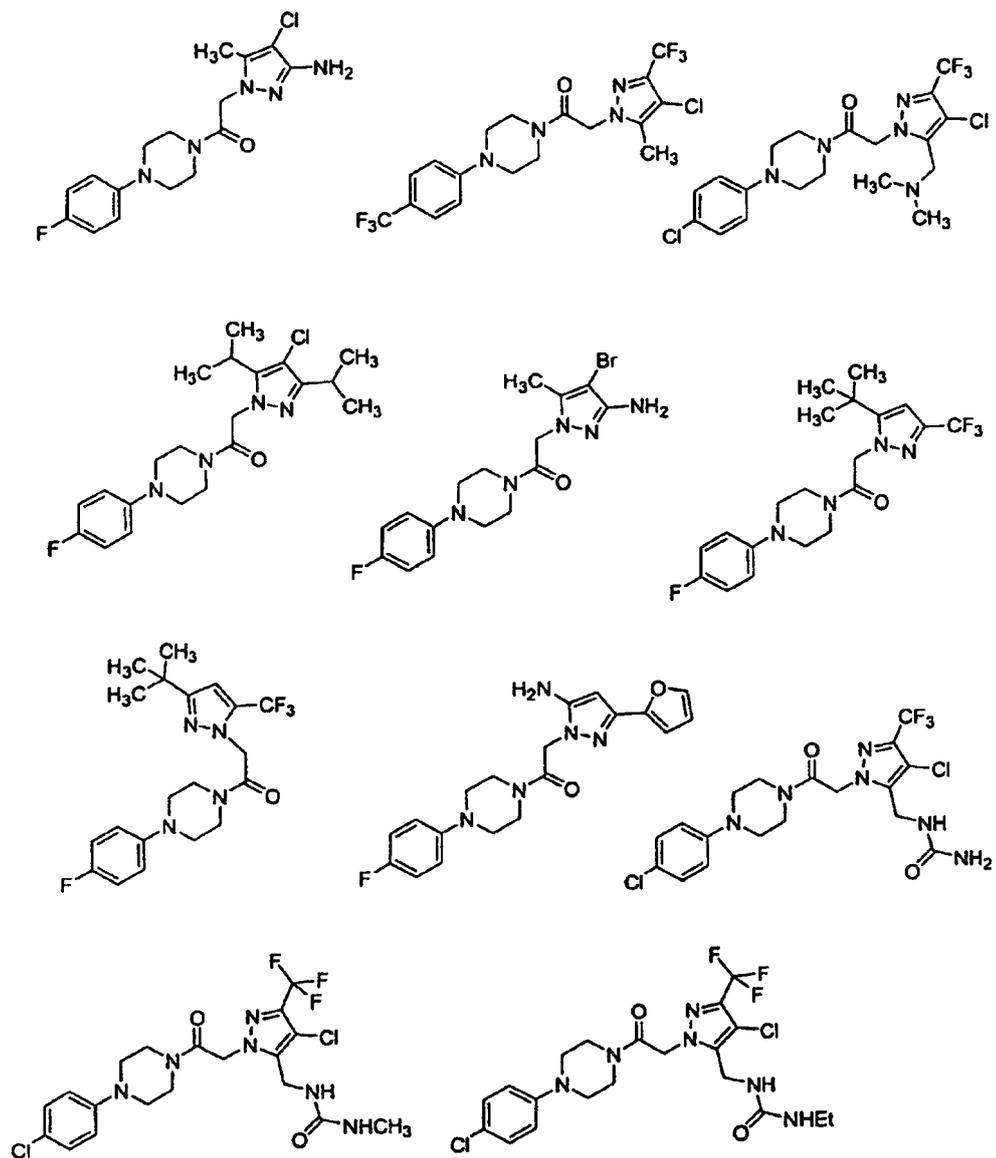


Figura 5F

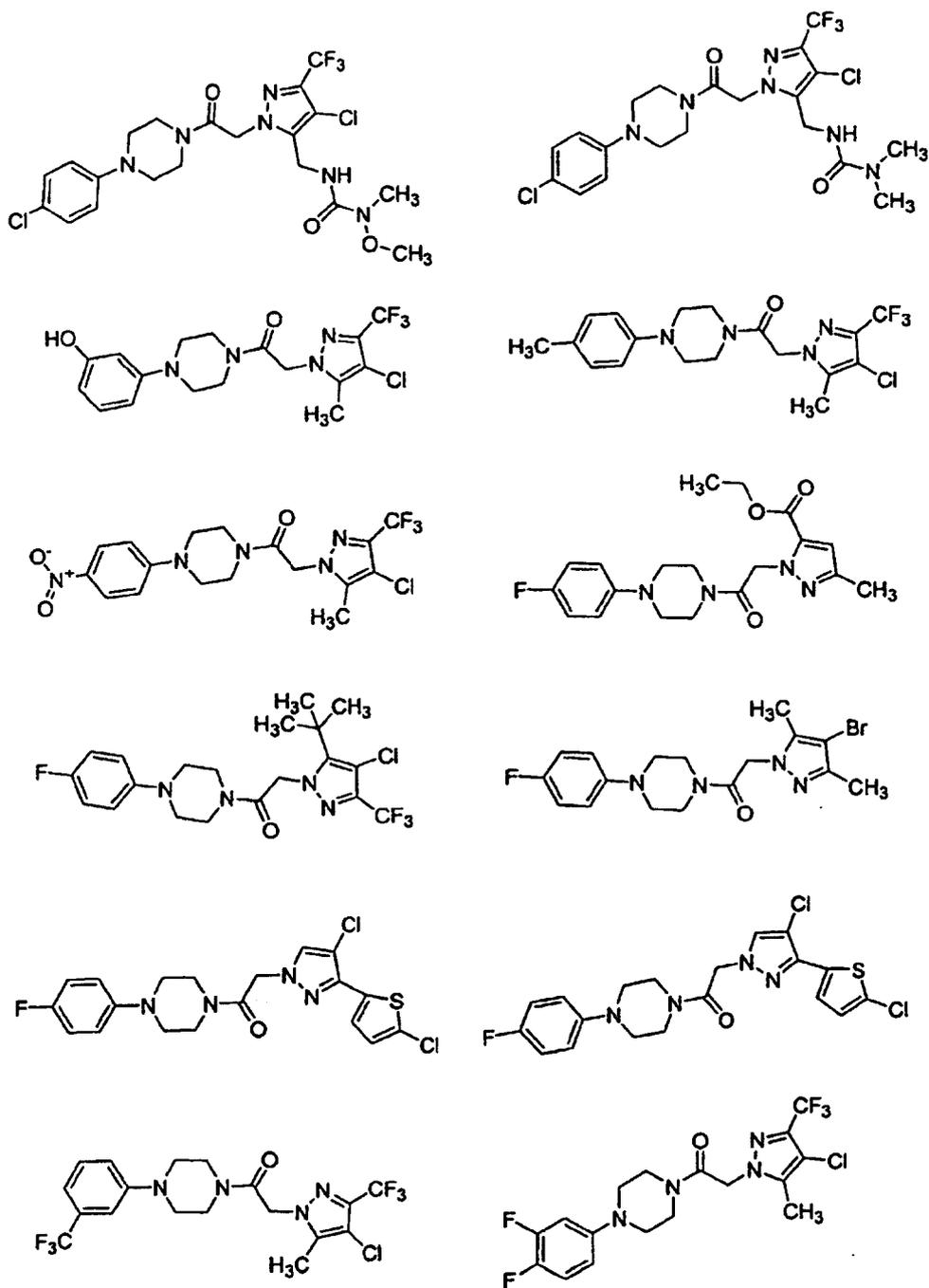


Figura 5G

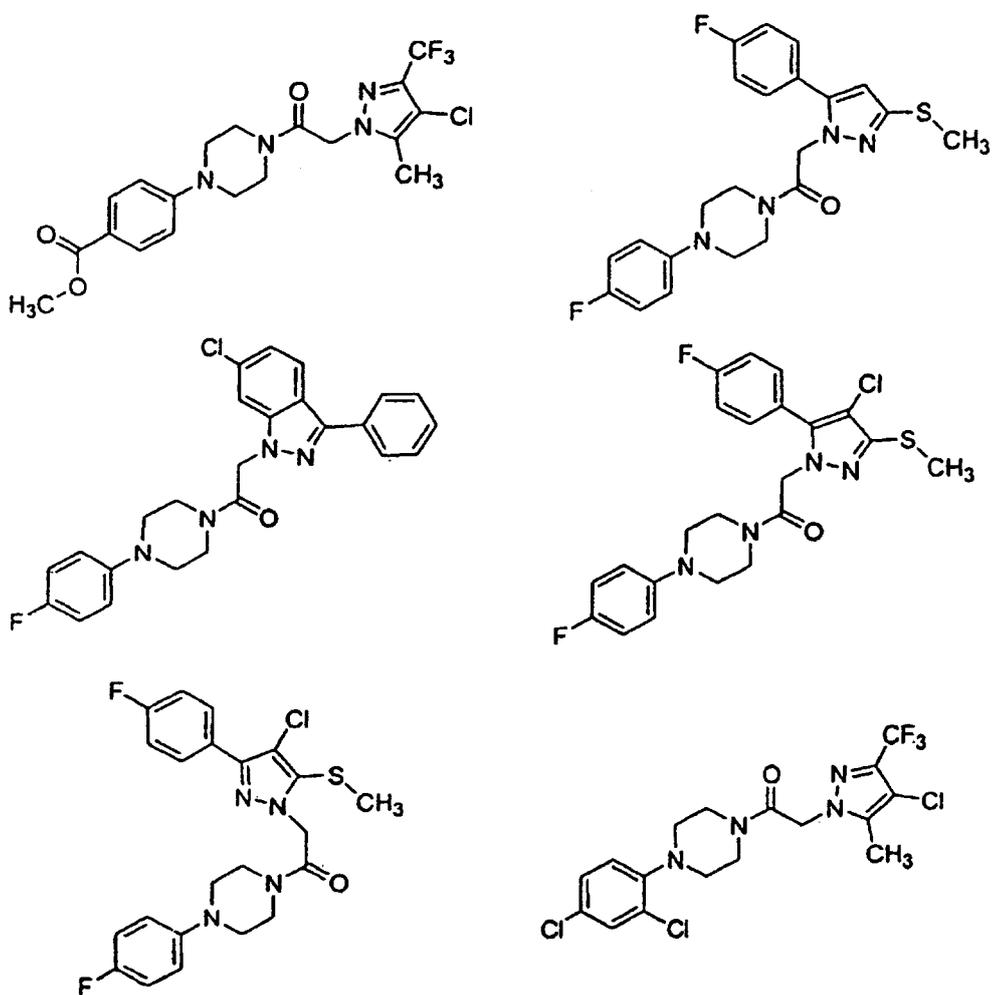


Figura 5H

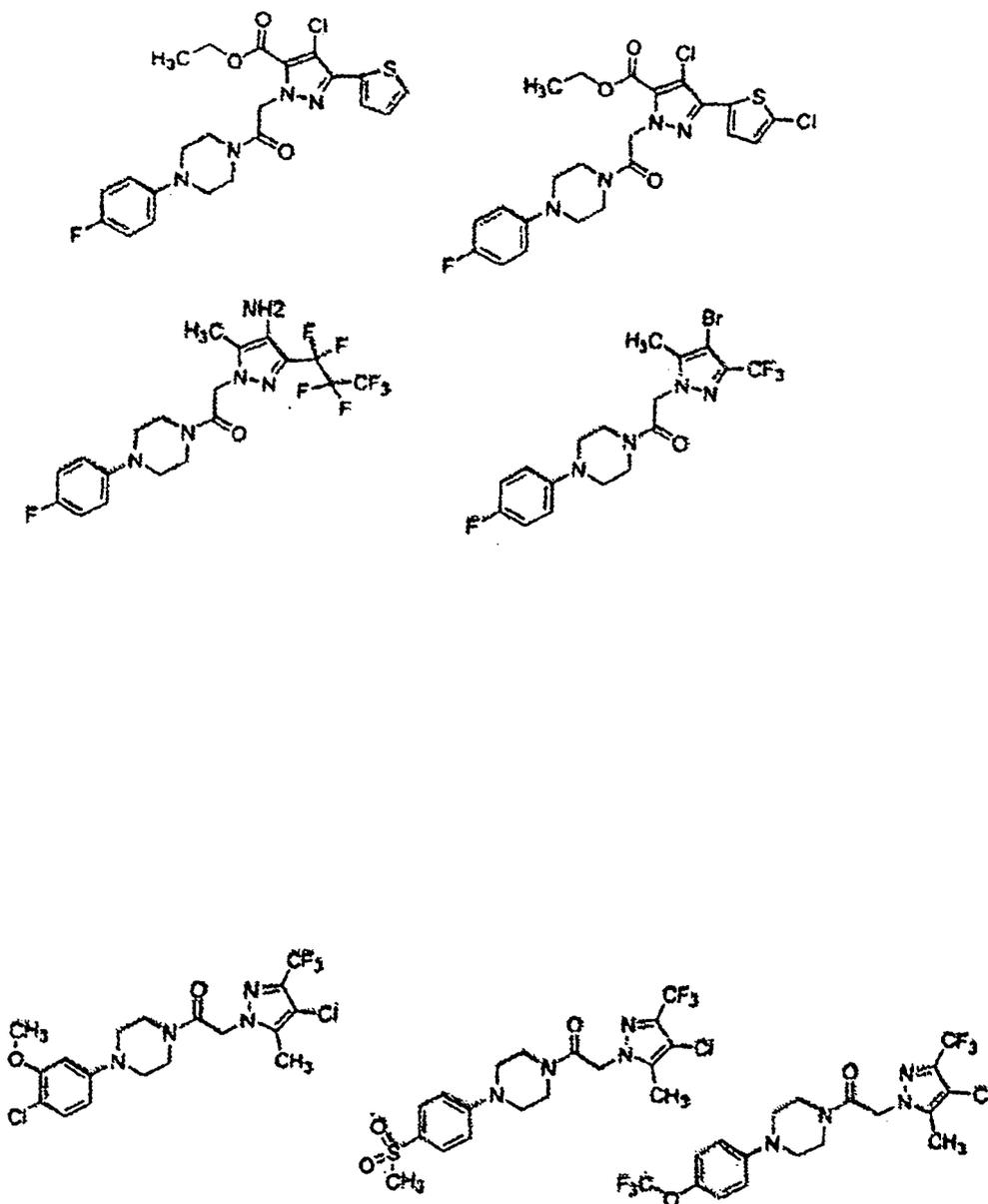


Figura 5I

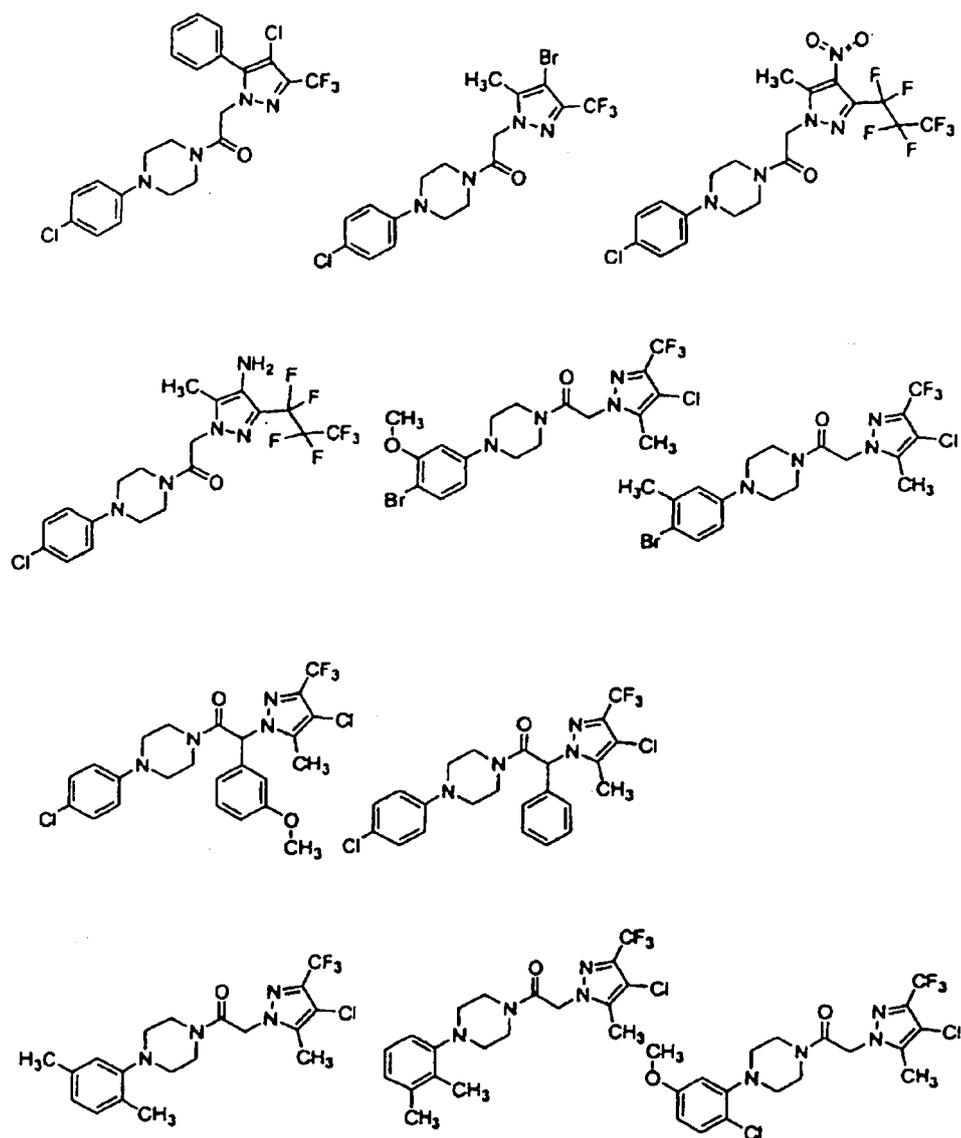


Figura 5J

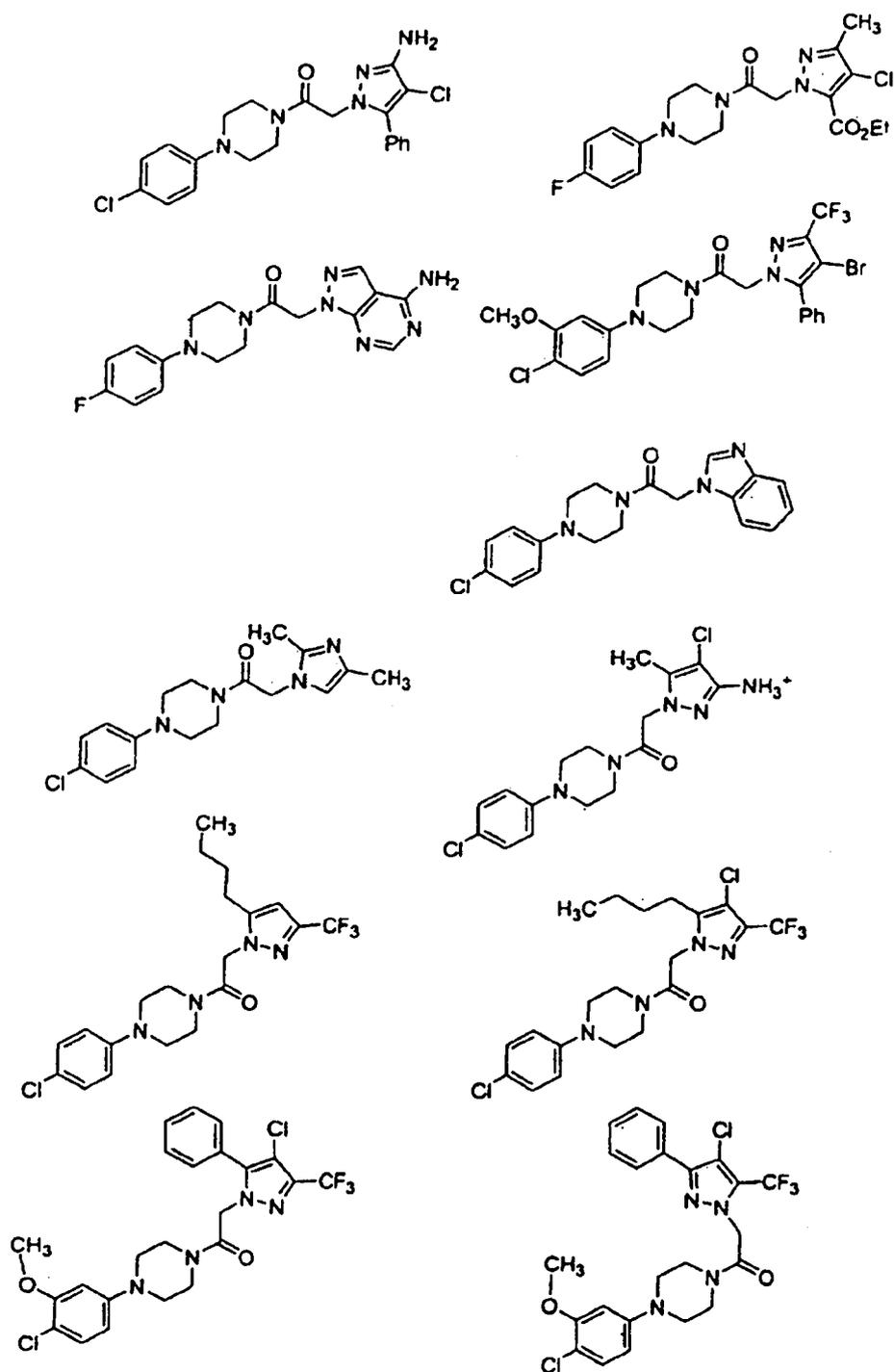


Figura 5K

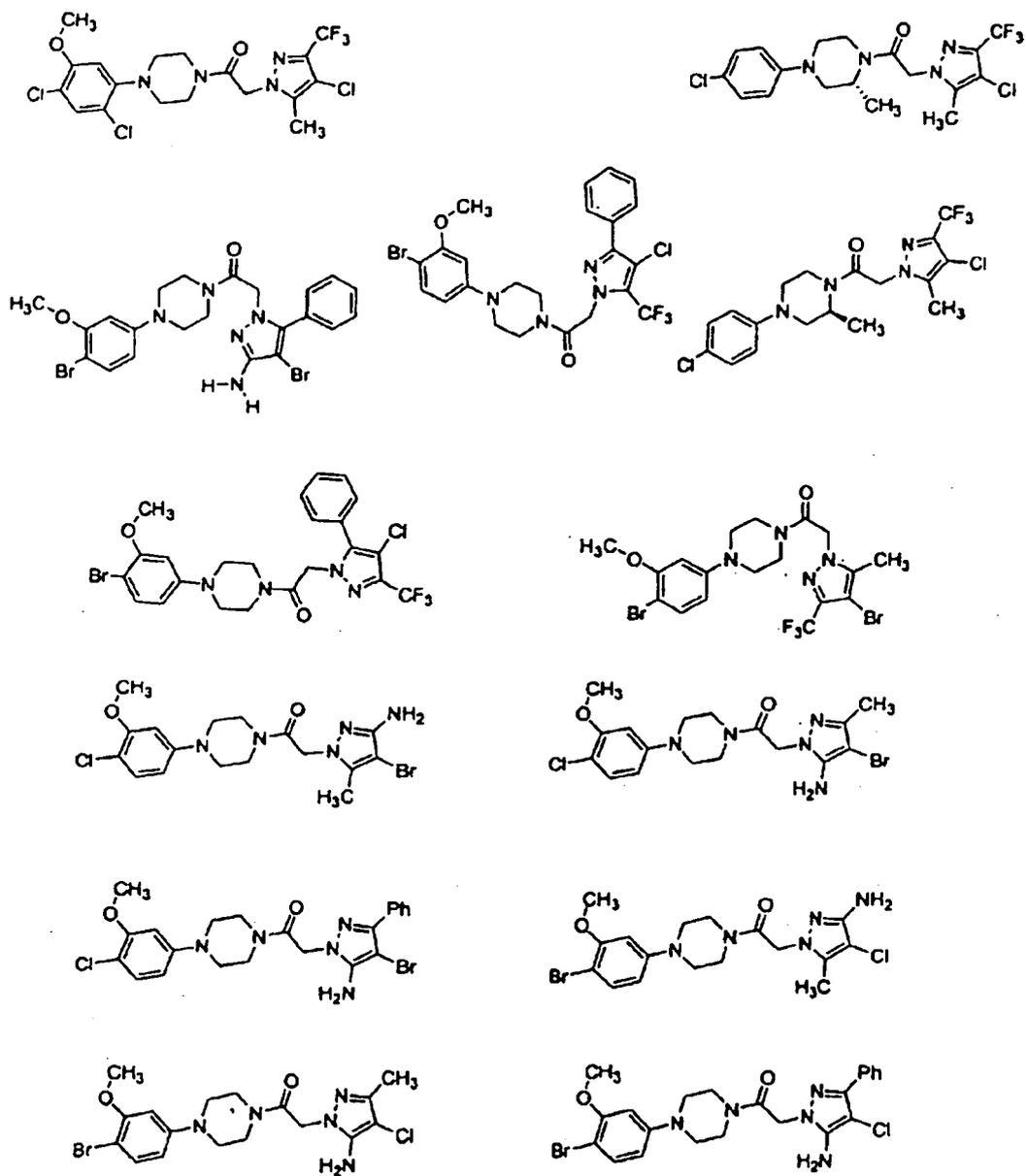


Figura 5L

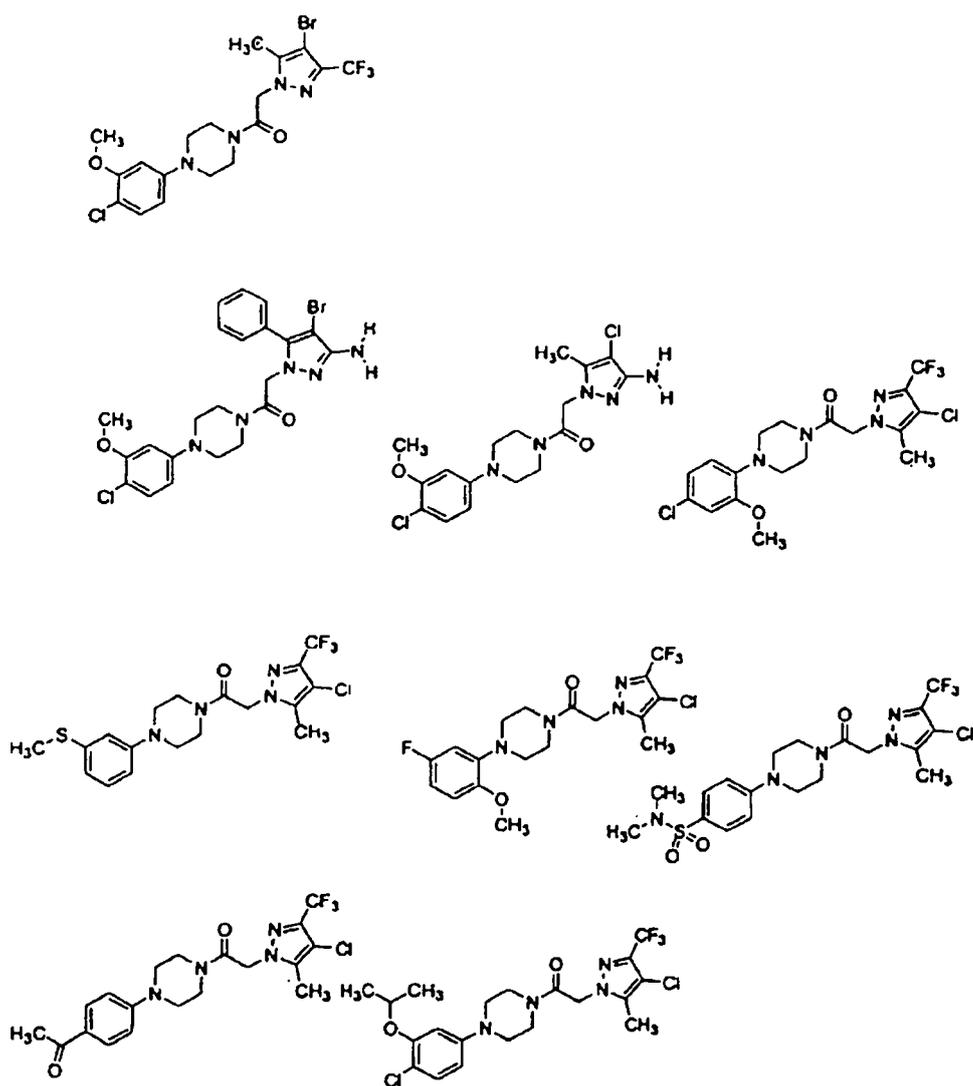


Figura 5M

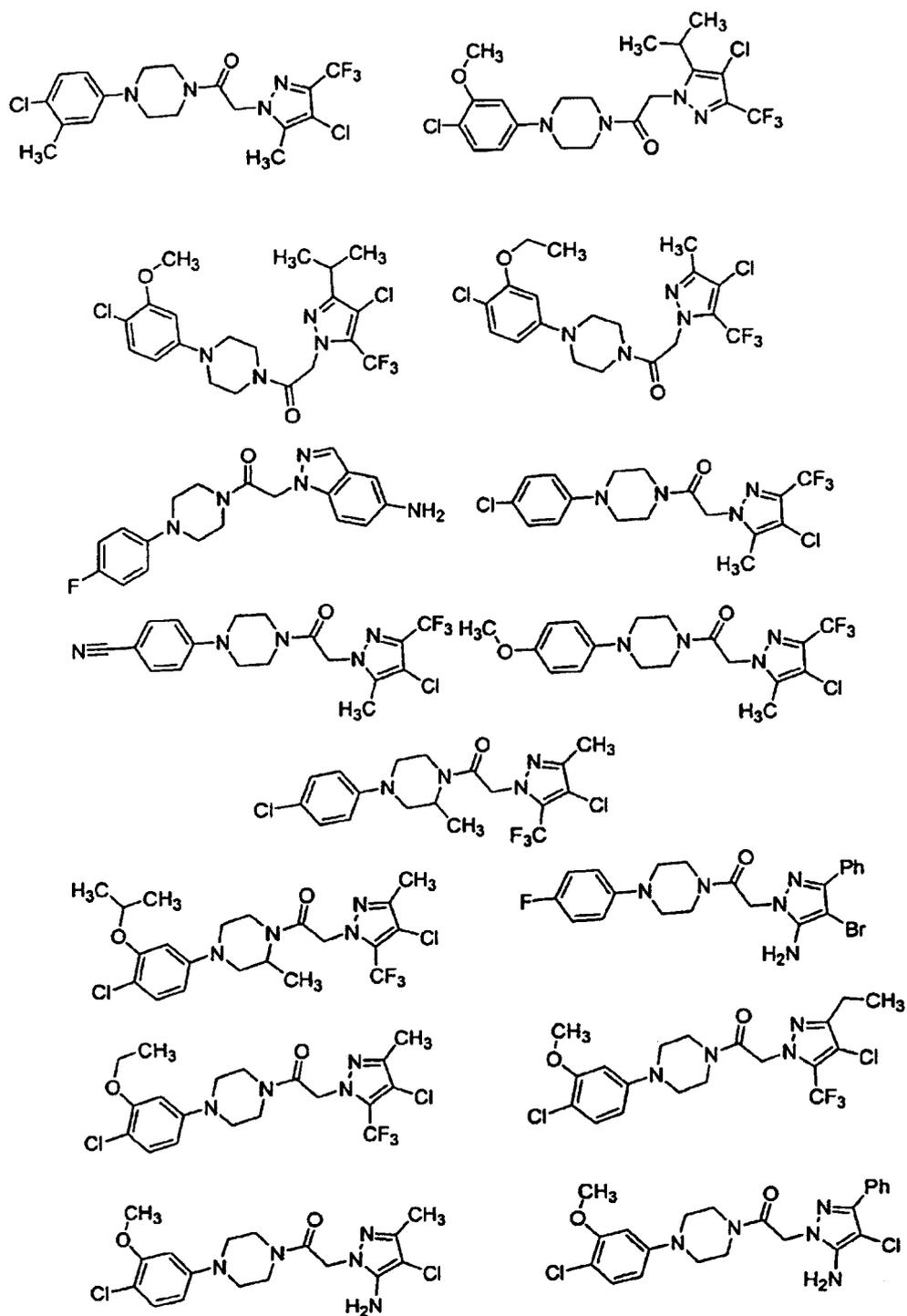


Figura 5N

