



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 847**

51 Int. Cl.:  
**C07D 241/44** (2006.01)  
**C07C 231/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99900098 .7**  
86 Fecha de presentación : **18.01.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1051405**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

54 Título: **Nuevos derivados del ácido dihidroxihexanoico.**

30 Prioridad: **05.02.1998 US 73801 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**  
**Eastern Point Road**  
**Groton, Connecticut 06340-5146, US**

72 Inventor/es: **Kath, John, Charles;**  
**Brown, Matthew, Frank y**  
**Poss, Christopher, Stanley**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 268 847 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

Nuevos derivados del ácido dihidroxihexanoico.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados del ácido dihidroxihexanoico, procedimientos de uso y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 Los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos de la unión de MIP-1 $\alpha$  a su receptor CCR1, que se encuentra en células inflamatorias e inmunomoduladoras (preferiblemente leucocitos y linfocitos). El receptor CCR1 algunas veces también se denomina receptor CCCKR1. Estos compuestos también inhiben la quimiotaxis inducida por MIP-1 $\alpha$  (y la quimiocina relacionada que se ha demostrado que interacciona con CCR1 (por ejemplo, RANTES y MCP-3)) de las células THP-1 y los leucocitos humanos y son potencialmente útiles para el tratamiento  
15 o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como la artritis reumatoide, la diabetes de tipo I (de comienzo reciente), la enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, Síndrome Disneico Agudo de adultos, Síndrome Disneico Agudo de la infancia, lesión de reperusión de isquemia y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con la inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejidos trasplantados (crónico y agudo), rechazo de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, restenosis, infección por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

MIP-1 $\alpha$  y RANTES son péptidos quimiotácticos (quimiocinas) solubles que se producen por células inflamatorias, en particular, por los linfocitos CD8<sup>+</sup>, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos, *J. Biol. Chem.*, 270  
25 (30) 29671-29675 (1995). Estas quimiocinas actúan induciendo la migración y activación de células inflamatorias e inmunomoduladoras clave. Se han encontrado niveles elevados de quimiocinas en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, de pacientes crónicos y con rechazo de trasplantes de tejidos y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica después de la exposición al alérgeno (Teran, *et al.*, *J. Immunol.*, 1806-1812 (1996), y Kuna  
30 *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 321 (1994)). Los anticuerpos que interfieren con la interacción de quimiocina/receptor mediante la neutralización de MIP-1 $\alpha$  o rotura de genes han proporcionado una evidencia directa del papel de MIP-1 $\alpha$  y RANTES en la enfermedad, limitando el reclutamiento de los monocitos y los linfocitos CD8<sup>+</sup> (Smith *et al.*, *J. Immunol.*, 153, 4704 (1994) y Cook *et al.*, *Science*, 269, 1583 (1995)). Estos datos juntos demuestran que los antagonistas de CCR1 serían eficaces en el tratamiento de varias enfermedades basadas en el sistema inmune. Los  
35 compuestos descritos son antagonistas muy solubles, potentes y selectivos de CCR1.

La Patente de Estados Unidos 4.923.864, expedida el 8 de Mayo de 1990, se refiere a ciertas hexanamidas heterocíclicas que son útiles para el tratamiento de la hipertensión.

40 La Publicación PCT WO 89/01488, publicada el 23 de Febrero de 1989, se refiere a péptidos inhibidores de renina que poseen enlaces no peptídicos.

La publicación PCT WO 93/025057, publicada el 4 de Febrero de 1993, se refiere a análogos dipeptídicos que, según se reivindica, inhiben las proteasas retrovirales.

45 La publicación PCT WO 93/17003, publicada el 2 de Septiembre de 1993, se refiere a otros análogos dipeptídicos que, según se reivindica, inhiben las proteasas retrovirales.

La publicación PCT WO 92/17490, publicada el 15 de Octubre de 1992, se refiere a péptidos que contienen al menos un monoéster o diéster de O-fosfato. Se reivindica que los compuestos poseen actividad para inhibir los  
50 retrovirus.

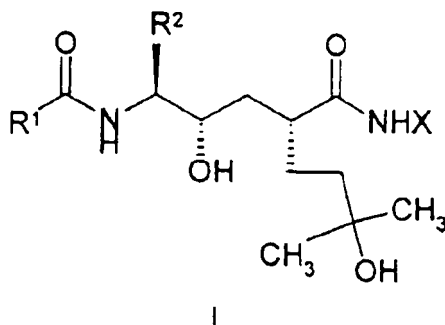
La Publicación de la Patente europea 708.085, publicada el 24 de Abril de 1996, se refiere a éteres antivirales de inhibidores de proteasas de aspartato.

55 La Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 60/039169, presentada el 26 de Febrero de 1997, se refiere a otros derivados de ácido hexanoico que también son antagonistas de la interacción MIP-1 $\alpha$ /RANTES con CCR1.

60 **Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I

65



en la que dicho compuesto es:

[4(R)-carbamoil-1(S)-(3-cloro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico;

(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(2-cloro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico; o

[4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-1-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta invención, son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención también se refiere a las sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero sin limitación, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina (meglumina), las sales de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (comienzo reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome Disneico agudo en adultos, Síndrome Disneico Agudo en la infancia, lesión de reperusión de isquemia y glomérulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con la inflamación (tal como inflamación viral (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de trasplante de tejidos, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra

y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición de la unión de MIP-1 $\alpha$  al receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de tales trastornos o afecciones los enumerados en el párrafo anterior.

10 La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (comienzo reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome disneico agudo en adultos, Síndrome disneico agudo en la infancia, lesión de reperusión de isquemia y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con la inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (comienzo reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome Disneico Agudo en adultos, Síndrome Disneico Agudo de la infancia, lesión de reperusión de isquemia y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con la inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (comienzo reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome Disneico Agudo en adultos, Síndrome Disneico Agudo de la infancia, lesión de reperusión de isquemia y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con la inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento o prevención, una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

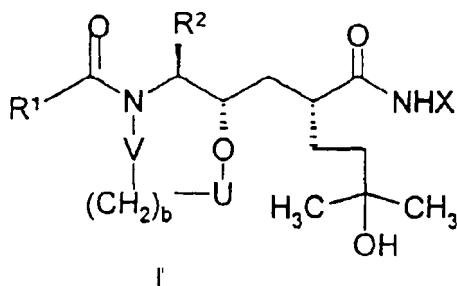
60 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen y procedimientos de tratamiento o prevención que comprenden administrar profármacos de compuestos de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres, pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos con grupos amino, hidroxilo o carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos que se producen de forma natural denominados comúnmente por símbolos de tres letras, y también incluyen la 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que los sustituyentes anteriores de la fórmula I están unidos covalentemente a carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres

alifáticos a través del carbono carbonílico de la cadena lateral del profármaco. Los profármacos también incluyen compuestos de fórmula I en la que un nitrógeno de amida y un grupo hidroxilo, cuando se toman conjuntamente, forman un grupo cíclico tal como el de la fórmula siguiente

5

10

15



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido en la fórmula I y U y V son independientemente carbonilo, metileno, SO<sub>2</sub> o SO<sub>3</sub>, y b es un número entero de uno a tres, donde cada grupo metileno está opcionalmente sustituido con hidroxilo.

20

**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción y discusión.

Esquema 1

25

30

35

40

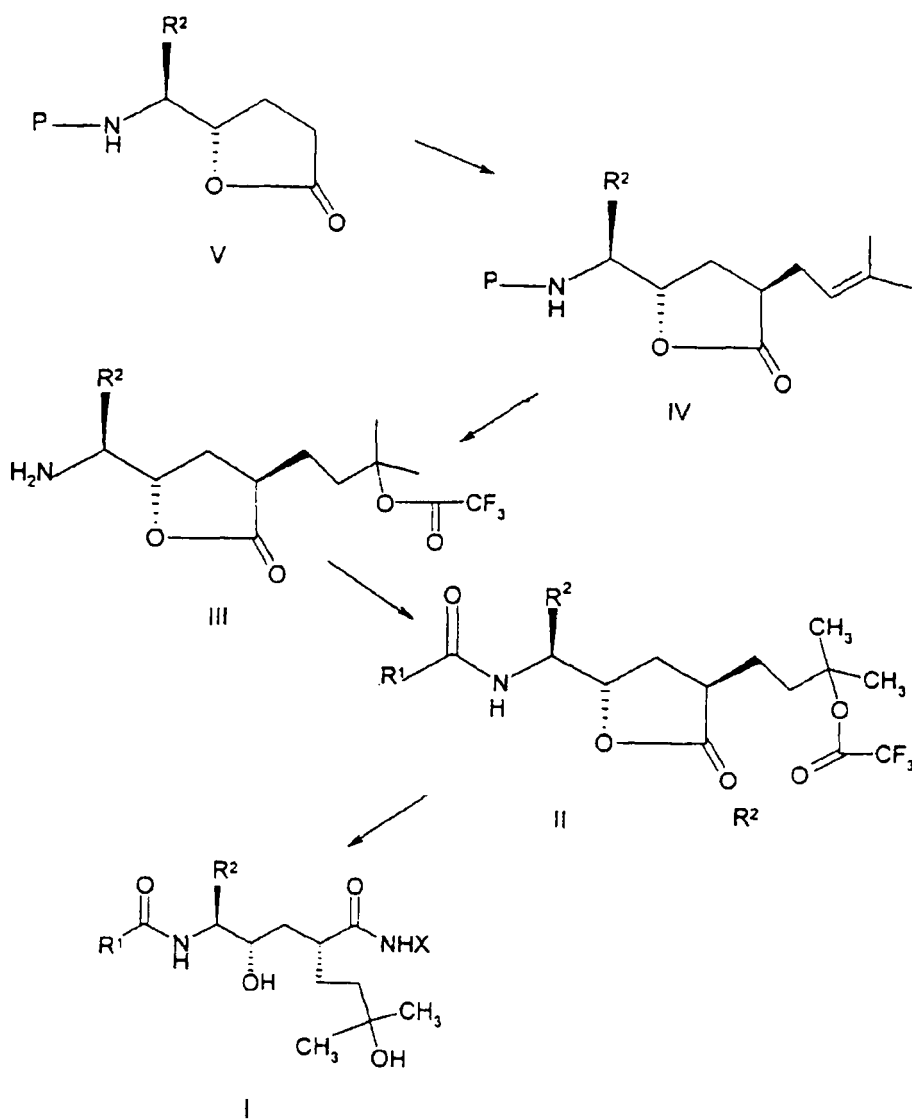
45

50

55

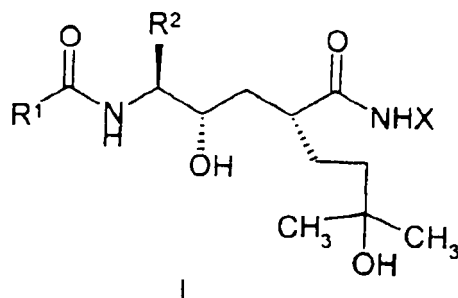
60

65



## ES 2 268 847 T3

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula I que tienen la estereoquímica exacta



Los compuestos de la fórmula I, o cualquiera de los intermedios de los mismos, pueden separarse mediante cromatografía en columna de acuerdo con procedimientos bien conocidos para las personas de experiencia habitual en la técnica, para producir compuestos puros de la fórmula I.

Haciendo referencia al Esquema 1, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II mediante la reacción con amoníaco u otra amina volátil de bajo peso molecular, en un disolvente polar, a una temperatura de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ . Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol o butanoles; o éteres tales como glime o dioxano (puede usarse un catalizador ácido con un éter como disolvente). Preferiblemente, el disolvente es metanol.

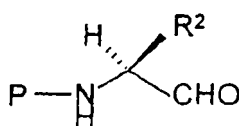
Los compuestos de fórmula II se preparan mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula III con un ácido de la fórmula  $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$  (o un cloruro de ácido del mismo en el que  $\text{R}^1$  es ácido quinoxalina-2-carboxílico, ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico o ácido 6,7,8-trifluoroquinolina-3-carboxílico). Tal reacción de acoplamiento generalmente se realiza a una temperatura de aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $80^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ . Son ejemplos de los reactivos de acoplamiento adecuados que activan la funcionalidad de ácido carboxílico dicianuro de N,N'-dimetil-2,2,2-trifluoroetileno (DCC/HBT), N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (EDC)/HBT, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonil diimidazol (CDI)/ dimetilaminopiridina (DMAP) y dietilfosforilcianuro. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo y dimetilformamida. El disolvente preferido es diclorometano.

Para una discusión de otras condiciones usadas para el acoplamiento de amida, véase Houben-Weyl, Vol. XV, parte II, E. Wunsch, Ed., Georg Thieme Verlag, 1974, Stuttgart, y los descritos en M. Bodanszky. *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín (1984) y *The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology* (Ed. E. Gross y J. Meienhofer), Vols 1-5. (Academic Press, Nueva York) 1979-1983.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse mediante desprotección e hidrólisis de alquenos de compuestos de la fórmula IV mediante la reacción con ácido trifluoroacético. Los grupos protectores adecuados de la fórmula P, incluyen t-butoxicarbonilo.

Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula V con 4-bromo-2-metil-2-buteno, en presencia de una base fuerte en un disolvente aprótico polar. Las bases adecuadas incluyen dialquil amidas de litio, tales como N-isopropil-N-ciclohexilamida de litio LDA o hidruro potásico. Los disolventes adecuados incluyen éteres (tales como THF, glime o dioxano), benceno o tolueno, preferiblemente THF. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una temperatura de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse por procedimientos bien conocidos para los especialistas habituales en la técnica o se pueden adquirir en el mercado. Específicamente, los compuestos de la fórmula V pueden prepararse por el procedimiento de Fray *et al.*, (*J. Org. Chem.*, 51, 4828-4833 (1986)) usando un (S)-aldehído de la fórmula



Los compuestos de la fórmula VII se preparan reduciendo aminoácidos o aminoésteres a alcoholes (Stanfield *et al.*, *J. Org. Chem.* 46, 4799-4800 (1981), Soai *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 2327 (1984)), seguido por la oxidación de los alcoholes a aldehídos de la fórmula VII (Luly *et al.*, *J. Org. Chem.*, 53 (26), 6109-6112 (1988) y Denis *et al.*, *J. Org.*

*Chem.*, 56 (24), 6939-6942 (1991)). Los aminoácidos no naturales pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento de Myers *et al.*, *Tet. Lett.* 36 (1995) y Myers *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 8488-8489 (1995).

5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula V también pueden obtenerse por el procedimiento de DeCamp *et al.*, (*Tetrahedron Lett.*, 32, 1867 (1991)).

10 A menos que se indique otra cosa, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se realizarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a la presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

15 Los compuestos de la fórmula I que son de naturaleza básica pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para administrarse a los animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la fórmula I de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

20 Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

30 Estos compuestos de la fórmula I que son de naturaleza ácida, pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos descritos en este documento de fórmula I. Estas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente mediante el tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante hasta la sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado conjuntamente y después evaporando la solución resultante hasta la sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que se completa la reacción y que se obtienen rendimientos máximos del producto.

45 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (denominados en lo sucesivo colectivamente "los compuestos activos") son potentes antagonistas de los receptores CCR1. Los compuestos activos son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (comienzo reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), afecciones inflamatorias agudas y crónicas (tales como osteoartritis, síndrome Disneico Agudo en adultos, Síndrome Disneico Agudo de la infancia, lesión de reperfusión de isquemia y glomerulonefritis), afecciones alérgicas (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con la inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-Barre), rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

55 La actividad de los compuestos de la invención puede evaluarse de acuerdo con procedimientos conocidos para las personas de experiencia habitual en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de procedimientos reconocidos para determinar la migración inducida por CCR1 en Coligan, J. E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: *Current Protocols In Immunology*, 6.12.1-6.12.3 (John Wiley and Sons, NY, 1991). A continuación se describe un ejemplo específico de cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración.

#### 60 *Ensayo de Quimiotaxis*

La capacidad de los compuestos para inhibir la quimiotaxis de diversas quimiocinas puede evaluarse usando Cámaras Boyden convencionales de 48 o 96 pocillos con un filtro de policarbonato de 5 micrómetros. Todos los reactivos y células pueden prepararse en medio de cultivo de tejidos RPMI convencional (BioWhittaker Inc.) suplementado con 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. En resumen, se pusieron MIP-1 $\alpha$  (Peprotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) u otros agonistas de ensayo, en las cámaras inferiores de la cámara Boyden. Después se aplicó un filtro de policarbonato y la cámara superior se fijó. La cantidad de agonista elegido es la determinada para dar la cantidad máxima de quimiotaxis en este sistema (por ejemplo, sería adecuada una concentración 1 nM para MIP-1 $\alpha$ ).

## ES 2 268 847 T3

Después pueden añadirse células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios, o linfocitos primarios, aislados por técnicas convencionales, a las cámaras superiores por triplicado junto con diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Pueden prepararse diluciones del compuesto usando técnicas serológicas convencionales y se mezclan con las células antes de la adición a la cámara.

Después de un período de incubación adecuado a 37 grados centígrados (por ejemplo, 3,5 horas para las células THP-1, 90 minutos para los monocitos primarios), la cámara se retira, las células de la cámara superior se aspiran, la parte superior del filtro se limpia y puede determinarse el número de células que migran de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Para las células THP-1, la cámara (una variedad de 96 pocillos fabricada por Neuroprobe) puede centrifugarse para empujar las células a la cámara inferior y después puede cuantificarse el número de células frente a una curva convencional mediante el cambio de color del colorante de diacetato de fluoroceína.

Para los monocitos humanos primarios, o los linfocitos, el filtro puede teñirse con colorante Dif Quik® (American Scientific Products) y el número de células migratorias puede determinarse microscópicamente.

El número de células migratorias en presencia del compuesto se divide por el número de células migratorias en los pocillos de control (sin el compuesto). El cociente es el % de inhibición para el compuesto, que después puede representarse usando técnicas de gráficos convencionales frente a la concentración del compuesto usado. Después se determina el punto de inhibición al 50% usando un análisis de ajuste lineal para todas las concentraciones ensayadas. El ajuste lineal para todos los puntos de datos tiene que tener un coeficiente de correlación (R cuadrado) > 90% para considerarse un ensayo válido.

Todos los compuestos de la invención que se ensayaron tenían un  $CI_{50}$  menor de 25  $\mu M$ , en el ensayo de Quimiotaxis.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de una forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así pues, los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención también pueden formularse para la liberación sostenida.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil hipromelosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, hipromelosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con una bomba, que se aprieta o bombea por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad dosificada. El reci-



piente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

5 Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para la administración oral, parenteral o bucal al ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

10 Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, la artritis reumatoide) en el ser humano adulto medio, preferiblemente se disponen de forma que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20  $\mu\text{g}$  a 1000  $\mu\text{g}$  del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

15 Los ingredientes activos pueden formularse para la liberación sostenida de acuerdo con procedimientos bien conocidos para las personas de experiencia habitual en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de tales formulaciones en las Patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

20 Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en una terapia de combinación con otros agentes terapéuticos tales como con agentes inmunosupresores tales como ciclosporina A y FK-506, Cellcept<sup>®</sup>, rapamicina, leuflonamida o con agentes anti-inflamatorios clásicos (por ejemplo, inhibidores de la ciclooxigenasa/lipooxigenasa) tales como tenidap, aspirina, acetaminofeno, naproxeno y piroxicam, esteroides incluyendo prednisona, azatioprina y agentes biológicos tales como OKT-3, y anticuerpos monoclonales anti-IL-2 (tales como TAC).

25 Los compuestos de la presente invención poseen una solubilidad inesperada que no podría predecirse basándose en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 60/039169, presentada el 26 de Febrero de 1997. Específicamente, todos los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad al menos 13 veces mejor que la que podría esperarse basándose en los compuestos de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/039169. Específicamente, tanto la  
30 (2(S)-hidroxi-6-metil-4(R)-metilcarbamoil-1(S)-naftalen-2-ilmetil-heptil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (Ejemplo 127) como la N-1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-7-fluoro-2(S)-hidroxi-7-metil-octil)-5,6-dicloro-nicotinamida (Ejemplo 247), tienen solubilidades menores de 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  cuando se ensayan de acuerdo con el ensayo de solubilidad cinética descrito más adelante.

35 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Los puntos de fusión están sin corregir. Los datos de RMN se presentan en partes por millón ( $\delta$ ) y hacen referencia a la señal de estabilización del deuterio del disolvente de la muestra (deuteriocloroformo, a menos que se especifique otra cosa). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. THF hace referencia a tetrahidrofurano. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. La cromatografía hace referencia a la cromatografía en columna realizada usando 32-63  
40 mm de gel de sílice y se ejecutó bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). Los Espectros de Masas de Baja Resolución (LRMS) se registraron en un Hewlett Packard 5989<sup>®</sup>, utilizando ionización química (amonio), o en una plataforma de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI) Fisons (o Micro Mass) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con un 0,1% de ácido fórmico como agente ionizante. La temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno por conveniencia  
45 y para maximizar los rendimientos. La concentración a presión reducida significa que se usó un evaporador rotatorio. Los nombres para los compuestos de la invención se crearon por la versión Autonom 2.0 PC-batch de Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4).

50 La solubilidad de los compuestos se determinó por un ensayo de solubilidad cinética tal como el descrito en *Advanced Drug Delivery Review*, 23, 3-25 (1997). A continuación se describe una realización del procedimiento descrito en *Advanced Drug Delivery Review*, 23, 3-25 (1997). Una persona de experiencia habitual en la técnica apreciará que la solubilidad puede determinarse por muchos procedimientos diferentes.

55 La solubilidad de los compuestos se determina a cuatro concentraciones fijas y se expresa como  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . La solubilidad o insolubilidad se mide en tampón fosfato usando un lector de placas turbidométrico mediante la adición microautomática de un compuesto predisoluto en DMSO. Las solubilidades a 50, 100, 200 y 250 o 100, 200, 400 y 500 microgramos/ml pueden determinarse predisolviendo 1 mg de compuesto en suficiente DMSO como para alcanzar una concentración inicial de 20 o 40  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ .

60 Una microplaca de 96 pocillos Spectramax 250 UV transparente se rellena con 200  $\mu\text{l}$  de solución madre de tampón fosfato pH 7. Se toma una serie de 25 lecturas de absorción en una matriz de 5 x 5 a una longitud de onda de 492 nm para cada pocillo, en la microplaca que contiene tampón de pH solo. Esta exploración se usa como "blanco" y los valores de dispersión óptica de partida (DO) se usan como valores iniciales.

65 Después se añaden los compuestos en solución de DMSO (en forma de columna) debajo de la microplaca. Se ensayan hasta 24 muestras con cada compuesto que se coloca en cuatro pocillos contiguos en forma de columna. Cada columna de la microplaca contiene cuatro concentraciones de compuesto en concentración ascendente y en orden ascendente de las filas (A-D) o fila (E-H). El volumen de la solución madre de DMSO añadida a cada pocillo varía

## ES 2 268 847 T3

entre un 0,25 y un 1,25% del volumen de tampón en el pocillo. La placa después se agita durante 20 minutos para facilitar la mezcla.

### 5 Procedimiento de Distribución Convencional

Fila	Volumen $\mu$ l	$\mu$ g de compuesto en DMSO	% DMSO
A	0,5	20	0,25
B	1,0	20	0,50
C	2,0	20	1,00
D	2,5	20	1,25
Fila	Volumen $\mu$ l	$\mu$ g de compuesto en DMSO	% DMSO
E	0,5	40	0,25
F	1,0	40	0,50
G	2,0	40	1,00
H	2,5	40	1,25

Después de la adición del compuesto, se realiza una segunda exploración que consta de una serie de 25 lecturas de absorción en una matriz de 5 x 5 para cada pocillo de la microplaca, a la misma longitud de onda que la primera exploración del blanco. Los valores de DO iniciales del compuesto para cada lectura en la matriz de 5 x 5 se restan de los correspondientes valores del "blanco" de la matriz de 5 x 5 para proporcionar los datos de DO inicial de solubilidad.

Los datos obtenidos del Tecan STL Spectra Image Reader después se analizan usando un programa de ordenador Visual Basic (o pueden calcularse manualmente de acuerdo con procedimientos bien conocidos para las personas de experiencia habitual en la técnica), para proporcionar los datos de solubilidad para cada compuesto. El compuesto se considera insoluble cuando el valor de absorbancia es más de tres veces mayor que el valor inicial. Todos los compuestos de la invención tenían solubilidades mayores de 100  $\mu$ g/ml.

### 40 Preparación 1

#### Procedimiento A

#### *Alquilación alílica*

45 *Terc-butil éster del ácido {1(S)-[4(R)-(3-metil-but-2-enil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico*

A un matraz de fondo redondo secado a la llama bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tetrahydrofurano (40 ml) seguido por 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (8 ml, 37,8 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió n-butil litio (14,5 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 36,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota, mediante una jeringa, *terc-butil éster del ácido {1(S)-[5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-fenil-etil}-carbámico* (5 g, 16,4 mmoles) (preparado por el procedimiento de Fray, *J. Org. Chem.*, (51) 4828 (1986)) disuelto en tetrahydrofurano (50 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota, mediante una jeringa, una solución de 4-bromo-2-metil-buteno (2,07 ml, 18,0 mmoles) en 40 ml de THF. La agitación se continuó durante 3 horas, tiempo durante el cual la temperatura se elevó a -60°C. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de cloruro amónico acuoso saturado (25 ml). Tras el calentamiento a temperatura ambiente, la solución se diluyó con éter (300 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (2 x 100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (NaHCO<sub>3</sub>) (2x100 ml) y 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró bajo presión reducida. La cromatografía de capa fina en 1:2 hexano/éter dietílico (Et<sub>2</sub>O) reveló un producto con un R<sub>f</sub> de 0,8. El aceite bruto resultante se cromatografió en gel de sílice (225 g) eluyendo con 2:1 hexanos/éter dietílico para proporcionar 4,73 g (77%) del compuesto del título. TLC: 1:2 Hexanos/Et<sub>2</sub>O R<sub>f</sub>: 0,8. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,27 ppm (5H, m), 5,02 (1H, b), 4,52 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,42 (1H, t, *J* = 7,1 Hz), 3,98 (1H, dt, *J* = 8,5, 7,8 Hz), 2,93 (2H, m), 2,88 (1H, b), 2,68 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,37 (9H, s).

## Procedimiento B

*1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico*

5 A la lactona del procedimiento A (100 mg, 0,27 mmoles) se añadió ácido trifluoroacético puro (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora y el ácido trifluoroacético se retiró al vacío. El residuo restante se solvató en cloruro de metileno (10 ml) y trietilamina (0,15 ml, 1,07 mmoles). Se añadió cloruro de quinoxalilo (58 mg, 0,3 mmoles) en forma sólida y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se transfirió a un embudo separador y se lavó con ácido cítrico (2x10 ml), NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se  
 10 filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se cromatografió en gel de sílice (10 g) eluyendo con 2:1 de hexanos:acetato de etilo para proporcionar 99 mg de quinoxalina amida. Este material se solvató en MeOH y se burbujeó gas amoniaco durante 5 minutos. La solución resultante se agitó durante 16 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo restante se recristalizó (cloruro de metileno/metanol/hexanos), proporcionando el compuesto del título (90 mg, 72%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,38 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J=4,4, 2,5 Hz), 8,14 (1H, dd, J=4,4, 2,5 Hz), 7,93 (2H, m), 7,26 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,17 (2H, t, J=7,1 Hz), 7,09 (1H, t, J=7,3 Hz), 4,30 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,03-2,98 (2H, m), 2,47 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,07 (6H, s).

## Ejemplo 1

20 *(4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-1(S)-tiofen-2-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (no reivindicado)*

A un matraz de fondo redondo secado a la llama bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tetrahydrofurano (5 ml) seguido por 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,78 ml, 3,7 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió n-butil litio (1,4 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 3,38 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota, mediante una jeringa, terc-butil éster del ácido {1(S)-[5-oxo-tetrahydro-furan-2(S)-il]-2-tienil-etil}-carbámico (500 mg, 1,61 mmoles) (preparado por el procedimiento de Fray, *J. Org. Chem.*, (51) 4828 (1986)) usando BOC-L-2-tienilalanina como material de partida) disuelto en tetrahydrofurano (6 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota, mediante una  
 30 jeringa, una solución de 4-bromo-2-metil-2-buteno (0,21 ml, 1,77 mmoles) en 5 ml de THF. La agitación se continuó durante 3 horas, tiempo durante el cual la temperatura se elevó a -60°C. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de cloruro amónico acuoso saturado. Tras el calentamiento a temperatura ambiente, la solución se diluyó con éter y se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso saturado (NaHCO<sub>3</sub>) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró bajo presión reducida. La cromatografía de capa fina en 1:2 hexano/éter dietílico (Et<sub>2</sub>O) reveló un producto con un R<sub>f</sub> de 0,25. El aceite bruto resultante se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2:1 hexanos/éter dietílico para proporcionar 450 mg (74%) de la lactona.

A la lactona anterior (450 mg, 1,19 mmoles) se añadió ácido trifluoroacético puro (4,5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora y el ácido trifluoroacético se retiró al vacío. La sal de amina resultante (100 mg, 0,34 mmoles) se solvató en cloruro de metileno (15 ml) y trietilamina (0,2 ml, 1,34 mmoles). Se añadió cloruro de quinoxalilo (71 mg, 0,37 mmoles) en forma de un sólido y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con ácido cítrico, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se cromatografió en gel de sílice eluyendo con 2:1 hexanos:acetato de etilo para proporcionar 108 mg (71%) de la quinoxalina amida. Este material se solvató en MeOH y se burbujeó gas amoniaco durante 5 minutos. La solución resultante se agitó durante 16 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo restante se recristalizó (cloruro de metileno/metanol/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 53%). Punto de fusión (PF) 158-159. El Espectro de Masas de Baja Resolución (LRMS) 471, 453, 436. Solubilidad mayor de 250 mg/ml.

50 La Tabla 1 se refiere a la preparación de compuestos de la fórmula I por procedimientos análogos a los procedimientos de la Preparación 1 y el Ejemplo 1.

55

60

65

TABLA 1

Ejemplo	Nombre IUPAC	Punto de Fusión	LRMS	Solubilidad
2	[(R)-carbamoil-1(S)-3-cloro-bencil)-2(S)-7,dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	161-163	499, 481, 464	>100 µg/ml
3	(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico	171-173	501, 484	>250 µg/ml
4	[4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	153-155	483, 465, 448	>250 µg/ml
5	(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico	185-188	519, 502	>250 µg/ml
6	(1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del	108-110	482, 464, 447	>250 µg/ml

## ES 2 268 847 T3

	ácido quinoxalina-2-carboxílico			
5				
7	[4(R)-carbamoil-1(S)-(2-cloro-bencil)-(2S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico		<b>481, 464</b>	>250 µg/ml
10				
15				
8	[1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	130-131	499	>250 µg/ml
20				
25				
30				
9	[4(R)-carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	147-148	483	>250 µg/ml
35				
40				
10	[1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	150-153	517, 499, 466	>200 µg/ml
45				
50				
55				
11	[4(R)-carbamoil-1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-	110-120	501, 483, 466	>250 µg/ml
60				
65				

ES 2 268 847 T3

	carboxílico			
5 12	(4(R)-carbamoil- 2(S),7-dihidroxi-7- metil-1(S)-naftalen-1- ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2- carboxílico	155-158	515, 497, 480	>250 µg/ml

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

[4(R)-carbamoil-1(S)-(3-cloro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 7,8-difluoro-quinolina-3-carboxílico;

(1(S)-bencil-4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil)-amida del ácido 6,7,8-trifluoro-quinolina-3-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

(1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(2-cloro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(2-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoil-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;

[4(R)-carbamoil-1(S)-(3,4-difluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico; y

(4(R)-carbamoil-2(S),7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-1-ilmetil-octil)-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico.

2. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con la inflamación, enfermedades víricas, rechazo de trasplantes de tejidos, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición de la unión de MIP-1 $\alpha$  al receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con la inflamación, enfermedades víricas, rechazo de trasplantes de tejidos, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV y enfermedades granulomatosas en un mamífero.

5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero.

6. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, afecciones alérgicas, infección asociada con la inflamación, enfermedades víricas, rechazo de trasplantes de tejidos, aterosclerosis, restenosis, infección por HIV y enfermedades granulomatosas en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para antagonizar el receptor CCR1 de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en medicina.