

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 296**

51 Int. Cl.:
C07D 207/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03790120 .4**
96 Fecha de presentación: **26.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1565436**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Derivados de 3-aminopirrolidina como moduladores de receptores de quimioquina**

30 Prioridad:
27.11.2002 US 429605 P
18.04.2003 US 463976 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
**INCYTE CORPORATION
EXPERIMENTAL STATION, BUILDING 336,
RT.141 & HENRY CLAY ROAD
WILMINGTON, DE 19880, US**

72 Inventor/es:
**XUE, Chu-Biao;
METCALF, Brian;
FENG, Hao;
CAO, Ganfeng;
HUANG, Taisheng;
ZHENG, Changsheng;
ROBINSON, Darius, J. y
HAN, Amy, Qi**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 383 296 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-aminopirrolidina como moduladores de receptores de quimioquina,

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de nuestras solicitudes provisionales de los Estados Unidos de América con números de serie 60/429.605 y 60/463.976, presentadas el 27 de noviembre de 2002; y el 18 de abril de 2003, respectivamente.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a moduladores del receptor de quimioquina, por ejemplo, antagonistas, y a su uso como agentes medicinales. La presente invención se refiere a derivados de 3-aminopirrolidina descritos por la fórmula III de la reivindicación 1, y a su uso como moduladores de los receptores de quimioquina.

De forma más específica, la presente invención se refiere a compuestos antiinflamatorios e inmunomoduladores biológicamente activos descritos por la fórmula III de la reivindicación 1 y a composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan como antagonistas del receptor de CCR2, (también conocido como receptor de MCP-1), y por lo tanto conduciendo a la inhibición de la Proteína 1 Quimioattractora de Monocitos (MCP-1). Los nuevos compuestos descritos por la fórmula III de la reivindicación 1 son derivados de 3-aminopirrolidina. También se desvelan compuestos para su uso en las composiciones, los procedimientos de su preparación, los productos intermedios útiles en su preparación y su uso como agentes terapéuticos.

Los moduladores/antagonistas del receptor de quimioquina descritos por la fórmula III de la reivindicación 1 pueden ser efectivos como agentes terapéuticos y/o agentes preventivos para enfermedades tales como nefritis (nefropatía), y esclerosis múltiple, en las que la infiltración en los tejidos de leucocitos de la sangre, tales como monocitos y linfocitos, desempeña un papel principal en el inicio, progreso o mantenimiento de la enfermedad.

La presente invención también proporciona compuestos inmunomoduladores biológicamente activos descritos por la fórmula III de la reivindicación 1 y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan como antagonistas del receptor CCR5.

Antecedentes de la invención

La migración y el transporte de leucocitos desde los vasos sanguíneos hacia tejidos afectados parece ser un componente crítico del inicio de la respuesta inflamatoria normal en la lucha contra las enfermedades. El procedimiento, también conocido como reclutamiento de leucocitos, también está relacionado con el comienzo y la progresión de las enfermedades inflamatorias que suponen una amenaza para la vida, así como de las enfermedades autoinmunes debilitantes. La patología que resulta de estas enfermedades deriva del ataque de las defensas del sistema inmune del cuerpo a los tejidos normales. Por lo tanto, la prevención y el bloqueo del reclutamiento de leucocitos en tejidos objetivo en la enfermedad inflamatoria y autoinmune sería un enfoque sumamente efectivo para la intervención terapéutica.

Las diferentes clases de células leucocitarias que están involucradas en la respuesta inmune celular incluyen monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. En la mayoría de los casos, los linfocitos son la clase de leucocitos que inician, coordinan, y mantienen la respuesta inflamatoria crónica, y de esta manera son generalmente la clase más importante de células a las que bloquear su entrada en los sitios inflamatorios. Los linfocitos atraen a los monocitos a los sitios tisulares los que, de forma colectiva con los linfocitos, son responsables de la mayoría de los daños tisulares reales que ocurren en una enfermedad inflamatoria. Se sabe que la infiltración de los leucocitos y/o los monocitos conduce a un amplio abanico de enfermedades autoinmunes, crónicas, y también al rechazo en el trasplante de órganos. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, dermatitis de contacto crónica, síndrome intestinal inflamatorio, lupus, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, dermatomiositis, pénfigoide de piel y enfermedades relacionadas, (por ejemplo, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo eritematoso), glomerulonefritis, vasculitis, hepatitis, diabetes, rechazo de aloinjerto, y enfermedad del injerto contra huésped.

El procedimiento mediante el que los leucocitos abandonan la corriente sanguínea y se acumulan en los sitios inflamatorios, y comienza una enfermedad, tiene al menos tres etapas que se han descrito como (1) rodamiento, (2) activación/adhesión firme y (3) migración transendotelial [Springer, T. A., Nature 346:425-433 (1990); Lawrence y Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, E. C., Cell 67:1033-1036 (1991)]. La segunda etapa está mediada a nivel molecular por receptores de quimioattractores. Los receptores de los quimioattractores en la superficie de los leucocitos se unen a continuación a citoquinas quimioattractoras que se segregan por las células en el lugar del daño o la infección. La unión al receptor activa los leucocitos, aumenta la adherencia de las moléculas de adhesión que median en la migración transendotelial, y promueve la migración directa de las células hacia la fuente de la citoquina quimioattractora.

Las citoquinas quimiotácticas (factores quimioattractores/activantes de leucocitos) también conocidas como quimioquinas, también conocidas como intercrinas y citoquinas SIS son un grupo de factores inflamatorios/inmunomoduladores de polipéptidos, con un peso molecular de 6-15 kDa, que se liberan por una gran

diversidad de células tales como macrófagos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, células de músculo liso, y mastocitos, en los sitios inflamatorios (revisado en Luster, *New Eng. J Med.*, 338, 436-445 (1998) y Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997)). Las quimioquinas también se han descrito en Oppenheim, J. J. et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 9:617-648 (1991); Schall y Bacon, *Curr. Opin. Immunol.*, 6:865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., y *Adv. Immunol.*, 55:97-179 (1994). Las quimioquinas tienen la capacidad de estimular la migración celular dirigida, un procedimiento conocido como quimiotaxis. Cada quimioquina contiene cuatro residuos de cisteína (C) y dos enlaces disulfuro internos. Las quimioquinas se pueden agrupar en dos subfamilias, en base a si los dos residuos de cisteína amino terminales son inmediatamente adyacentes (familia CC) o están separados por un aminoácido (familia CXC). Estas diferencias establecen una correlación con la organización de las dos subfamilias en agrupaciones génicas separadas. En cada agrupación génica, las quimioquinas muestran típicamente entre un 25 y un 60% de similitudes de secuencia. Las quimioquinas CXC, tales como la interleuquina-8 (IL-8), la proteína activante de neutrófilos (NAP-2) y la proteína de actividad estimulante del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas de forma primaria para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimioquinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas, y basófilos. También existen las quimioquinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimioquinas C), y fractalquina (una quimioquina CXXXC) que no pertenecen a ninguna de las dos subfamilias de quimioquinas principales.

El MCP-1 (también conocido como MCAF (abreviatura de factor de activación y quimiotáctico de macrófagos) o JE) es una quimioquina CC producida por los monocitos/macrófagos, células del músculo liso, fibroblastos, y células endoteliales vasculares, que causa la migración celular y la adhesión celular de monocitos (véase por ejemplo Valente, A. J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B. J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738; Rollins, B. J., et al., *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K., et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), linfocitos T de memoria (véase por ejemplo Carr, M. W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3652), linfocitos T (véase por ejemplo Loetscher, P., et al., *FASEB J.*, 1994, 8, 1055) y células natural killer (véase por ejemplo Loetscher, P., et al., *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), así como la mediación en la liberación de histamina por los basófilos (véase por ejemplo Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S. C., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489). Además, se ha informado la expresión elevada de MCP-1 en enfermedades en las que se piensa que la acumulación de monocitos/macrófagos y/o células T es importante en el inicio o el progreso de la enfermedad, tales como la aterosclerosis (véase por ejemplo Hayes, I. M., et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M., et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N. A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), artritis reumatoide (véase por ejemplo Koch, A. E., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., et al., *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398), nefritis (véase por ejemplo Norris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), nefropatía (véase por ejemplo Saitoh, A., et al., *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), fibrosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar (véase por ejemplo Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicine*, 1997, 36, 856), asma (véase por ejemplo Karina, M., et al., *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stefene, T. H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A. R., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10, 142), esclerosis múltiple (véase por ejemplo McManus, C., et al., *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20), psoriasis (véase por ejemplo Gillitzer, R., et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127), enfermedad inflamatoria del intestino (véase por ejemplo Grimm, M. C., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H. C., et al., *Gastroenterology*, 1995, 106, 40), miocarditis (véase por ejemplo Seino, Y., et al., *Cytokine*, 1995, 7, 301), endometriosis (véase por ejemplo Jolicœur, C., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125), adhesión intraperitoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, H. B., et al., *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), insuficiencia cardíaca congestiva (véase por ejemplo Aurust, P., et al., *Circulation*, 1998, 97, 1136), enfermedad hepática crónica (véase por ejemplo Marra, F., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423), meningitis viral (véase por ejemplo Lahrtz, F., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484), enfermedad de Kawasaki (véase por ejemplo Wong, M., et al., *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179) y sepsis (véase por ejemplo Salkowski, C. A., et al., *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569). Además, se ha informado que los anticuerpos anti-MCP-1 muestran un efecto inhibitorio o un efecto terapéutico en modelos animales de artritis reumatoide (véase por ejemplo Schimmer, R. C., et al., *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, D. J., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., *J. Pathol.*, 1997, 182, 106), esclerosis múltiple (véase por ejemplo Karpus, W. J., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681), nefritis (véase por ejemplo Lloyd, C. M., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T., et al., *FASEB J.*, 1996, 10, 1418), asma (véase por ejemplo Gonzalo, J.-A., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157; Lukacs, N. W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398), aterosclerosis (véase por ejemplo Guzman, L. A., et al., *Circulation*, 1993, 88 (suppl.), I-371), hipersensibilidad de tipo retardado (véase por ejemplo Rand, M. L., et al., *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855), hipertensión pulmonar (véase por ejemplo Kimura, H., et al., *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571), y adhesión intraperitoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, H. B., et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438). También se ha informado que un antagonista peptídico del MCP-1, MCP-1(9-76), inhibe la artritis en los modelos de ratón (véase Gong, J.-H., *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 131), así como que los estudios de ratones con deficiencia de MCP-1 han mostrado que el MCP-1 es esencial para el reclutamiento de monocitos *in vivo* (véase Lu, B., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 601; Gu, L., et al., *Moll. Cell*, 1998, 2, 275).

La bibliografía publicada indica que las quimioquinas tales como MCP-1 y MIP-1 α atraen monocitos y linfocitos a los sitios afectados y median en su activación y de esta manera se piensa que están involucradas de forma íntima en el inicio, progreso y mantenimiento de enfermedades profundamente involucradas con los monocitos y los linfocitos,

tales como aterosclerosis, reestenosis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, colitis ulcerosa, nefritis (nefropatía), esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, endometriosis, insuficiencia cardíaca congestiva, meningitis viral, infarto cerebral, neuropatía, enfermedad de Kawasaki, y sepsis (véase por ejemplo Rovin, B. H., et al., *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C., et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., et al., *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R. M., et al., *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, R. P., et al., *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54).

Las quimioquinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de las proteínas del dominio de transmembrana siete acopladas a proteínas G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994)) que se denominan "receptores de quimioquina". En la unión con sus ligandos afines, los receptores de quimioquina transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, lo que resulta, entre otras respuestas, en un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular, la desgranulación, y la promoción de la migración celular.

Se han clonado los genes que codifican los receptores de quimioquinas específicas, y ahora se conoce que estos receptores son receptores de transmembrana siete acoplados a proteínas G presentes en diversas poblaciones de leucocitos. Hasta la fecha, se han identificado al menos cinco receptores de quimioquina CXC (CXCR1-CXCR5) y ocho receptores de quimioquina CC (CCR1-CCR8). Por ejemplo, IL-8 es un ligando para CXCR1 y CXCR2, MIP-1 α lo es para CCR1 y CCR5, y MCP-1 lo es para CCR2A y CCR2B (como referencia, véase por ejemplo, Holmes, W. E., et al., *Science* 1991, 253, 1278-1280; Murphy P. M., et al., *Science*, 253, 1280-1283; Neote, K. et al, *Cell*, 1993, 72, 415-425; Charo, L F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 202, 1156-1162; Combadiere, C., et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270, 16491-16494; Power, C. A., et al., *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19495-19500; Samson, M., et al., *Biochemistry*, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P. M., *Annual Review of Immunology*, 1994, 12, 592-633). Se ha informado que la inflamación y la formación de granulomas en el pulmón se suprimen en ratones con deficiencia de CCR1 (véase Gao, J.-L., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1959; Gerard, C., et al., *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2022), y que el reclutamiento de macrófagos y la formación de lesiones ateroscleróticas disminuyen en ratones con deficiencia de CCR2 (véase Boring, L., et al., *Nature*, 1998, 394, 894; Kuziel, W. A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1757; Boring, L., et al., *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2552).

Por lo tanto, los fármacos que inhiben la unión de quimioquinas tales como MCP-1 y/o MIP-1 α a estos receptores, por ejemplo, antagonistas del receptor de quimioquina, pueden ser útiles como agentes farmacéuticos que inhiben la acción de quimioquinas tales como MCP-1 y/o MIP-1 α en las células objetivo, pero la técnica anterior es silenciosa con respecto a los derivados de 3-aminopirrolidina que poseen tales efectos farmacológicos. La identificación de compuestos que modulan la función de CCR2 y/o CCR5 representa un excelente enfoque en el diseño de fármacos para el desarrollo de agentes farmacológicos para el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias asociadas con la activación de CCR2 y/o CCR5, tales como artritis reumatoide, lupus y otras enfermedades inflamatorias. La presente invención proporciona una necesidad percibida durante largo tiempo en el campo de los moduladores y antagonistas del receptor de quimioquina.

El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 6313117 describe compuestos derivados de succinato útiles como inhibidores de la cisteína proteasa y el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5770573 describe compuestos peptidomiméticos de CS-1.

Objetos de la invención

Con estos precedentes en mente, es un objeto importante de la presente invención proporcionar antagonistas del receptor de quimioquina y moduladores del receptor de quimioquina para tratar esclerosis múltiple y nefritis, en especial glomerulonefritis.

Otro objetivo principal de la presente invención es proporcionar antagonistas del receptor de quimioquina y su uso como agentes medicinales.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar moduladores del receptor de quimioquina y su uso como agentes medicinales.

Un objeto más de la presente invención es proporcionar derivados de 3-aminopirrolidina. Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos y a su uso para el tratamiento de esclerosis múltiple y nefritis, en especial glomerulonefritis.

Aún otro objeto más de la presente invención proporciona compuestos antiinflamatorios e inmunomoduladores biológicamente activos y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan como antagonistas del receptor de CCR2.

Un objeto adicional de la presente invención proporciona derivados de 3-aminopirrolidina y su uso como moduladores de los receptores de quimioquina.

Aún otro objeto adicional de la presente invención proporciona derivados de 3-aminopirrolidina y su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple y/o nefritis, en especial glomerulonefritis.

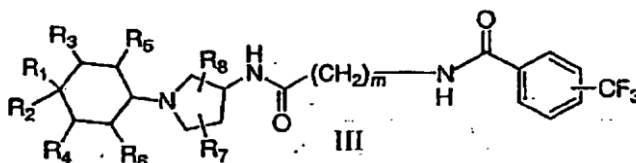
Un objeto más de la presente invención proporciona derivados de 3-aminopirrolidina y su uso como moduladores del receptor de CCR5.

- 5 Otro objeto principal de la presente invención proporciona compuestos de 3-aminopirrolidina biológicamente activos y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan como antagonistas del receptor CCR5.

Otros objetos y realizaciones de la presente invención se analizarán a continuación.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula III:



un enantiómero, un diastereómero, un racemato, una forma cristalina, una forma no cristalina, una forma amorfa, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ y m se describen de forma detallada más adelante.

- 15 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores de fórmula III como se ha mostrado anteriormente, que actúan como antagonistas del receptor de CCR2, (también conocido como el receptor de MCP-1), inhibiendo por consiguiente la Proteína 1 Quimioattractora de Monocitos (MCP-1).

- 20 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores de fórmula III como se ha mostrado anteriormente, que actúan como antagonistas del receptor de CCR5 (también conocido como el receptor de MCP-1), inhibiendo por consiguiente la Proteína 1 Quimioattractora de Monocitos (MCP-1).

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula III que son moduladores de la función del receptor de quimioquina CCR2 y son útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple y/o nefritis, en especial glomerulonefritis.

- 25 La presente invención también describe compuestos de fórmula III que son moduladores de la función del receptor de quimioquina CCR5 y son útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple y/o nefritis, en especial glomerulonefritis.

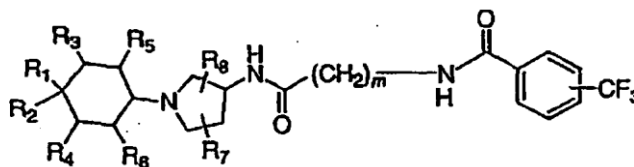
- 30 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos seleccionados entre el grupo de fórmula III y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de enfermedades en las que están involucrados los receptores de quimioquina CCR2.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos seleccionados entre el grupo de fórmula III y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de enfermedades en las que están involucrados los receptores de quimioquina CCR5.

- 35 La presente invención proporciona de forma adicional una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula III en una mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple y/o nefritis, en especial glomerulonefritis.

Descripción de las realizaciones preferentes

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula III:



III

sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantiómericamente, mezclas racémicas del mismo, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas del mismo, solvatos del mismo, metabolitos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5 R_1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilamino-carbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino y heteroarilamino en la que dicho grupo carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con 0-3
- 10 sustituyentes R_{1a} en la que R_{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono o disustituido, aminoalquilo mono o disustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono o disustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono o
- 15 disustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono o disustituido, R_{1b} -arilo y R_{1b} -heteroarilo en la que R_{1b} es H, halógeno, OH, amino, amino mono o
- 20 disustituido, mono, di o trihaloalquilo, alcoxi, mono, di o trihaloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono o disustituido, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;
- R_2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, amino, amino mono o disustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida, carboxamida N,N-disustituida, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono, di o trihaloalquilo, halógeno, arilo y heteroarilo; o
- 25 R_1 y R_2 se unen el uno con el otro para formar un espirociclo;
- R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo; o
- 30 R_1 y R_3 se ciclan para formar un carbociclo o un heteroarilo sustituido con 0-3 sustituyentes R_a en la que R_a se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido, o polisustituido y heterociclo sustituido con 0-3 R_b en la que R_b se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido y ciano; o
- 35 R_3 y R_4 o R_5 y R_6 se ciclan para formar un sistema bicíclico con puente que posee un puente etileno; o
- R_3 y R_6 se ciclan para formar un sistema bicíclico con puente que posee un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S;
- 40 R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 , alcoxi, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo;
- en la que el alquilo C_1 - C_8 se puede interrumpir con oxígeno o azufre; R_7 y R_8 se pueden ciclar para formar un espirocarbociclo o un espiroheterociclo; y $m = 0$ -5.

- 45 El término grupos arilo pretende incluir grupos carbocíclicos aromáticos tales como fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo y aromáticos condensados a heterocíclicos tales como 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 2-indolilo, 3-indolilo; 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 2-benzotiazol, 2-benzooxazol, 2-benzoimidazol, 1-isoquinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoindolilo, 3-isoindolilo, y acridinilo. El término heterocíclico pretende incluir anillos aromáticos y no aromáticos, por ejemplo que contienen de 3 a 20, preferentemente de 4 a 10 átomos en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo tal como oxígeno, azufre, fósforo o nitrógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo,

pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo o benzofurilo. Otros ejemplos incluyen anillos heterocíclicos no aromáticos que son anillos carbocíclicos no aromáticos que incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. El anillo puede contener cinco, seis, siete u ocho miembros. Los ejemplos incluyen 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotiofeno, 3-tetrahidrotiofeno, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 4-tiazolidinilo. Además, cuando los grupos heteroarilo o heterocíclico son heterociclos que contienen nitrógeno, el nitrógeno puede estar modificado para existir en forma de $N \rightarrow O$. (N óxido) y se pretende incluir tales óxidos dentro del ámbito de la presente invención. En los casos de heterociclos que contienen azufre, también se pretende incluir los óxidos de azufre dentro del ámbito de la presente invención.

Los sustituyentes en los grupos arilo, los grupos arilalquilo, los grupos heteroarilo, los grupos heteroarilalquilo y los grupos heterocíclico de la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi, tioalquilo y monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, tiocarboxamido y ciano. Más en particular los sustituyentes también se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo C_{1-4} , halo, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, alcoxi C_{1-5} , alcanoilo C_{1-5} , alcanoiloxi C_{1-5} , alquilamino C_{1-5} , di(alquilo C_{1-5})-amino, alcanoilamino C_{1-5} , nitro, carboxi, carbamoilo, alcocicarboxilo C_{1-5} , tiol, C_{1-5} , sulfonamido, alquilo C_{1-5} carbamoilo, alquilo C_{1-5} N-(alquilo C_{1-5})carbamoilo, N-(alquilo C_{1-5} carbamoil- alquilo C_{1-5} , hidroxil alquilo C_{1-5} o alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-5} .

Los términos halo o halógeno, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. De forma análoga, los términos tales como haloalquilo, significa que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término haloalquilo (C_1-C_4) significa que incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término alquilo cuando se usa sólo o como un sufijo incluye estructuras de cadena lineal y ramificada tales como grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Estos grupos pueden contener hasta 15, preferentemente hasta 8 y más preferentemente hasta 4 átomos de carbono. De forma similar los términos alqueno y alquino se refieren a estructuras insaturadas lineales o ramificadas que contienen por ejemplo de 2 a 12, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los restos cíclicos tales como cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino son similares en naturaleza pero poseen al menos 3 átomos de carbono. Ejemplos de radicales hidrocarburos saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, y homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propeno, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores. En la presente solicitud, cicloalquilo también pretende incluir grupos adamantilo y otros compuestos con puente. Los términos alcoxi, alquilamino y alquiltio (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refiere 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. Por consiguiente, los términos tales como alcoxi y tioalquilo comprenden restos alquilo como se han definido anteriormente, unidos a la funcionalidad apropiada.

Otros sustituyentes adecuados que se pueden usar en la mayoría de los anillos de carbono de la presente invención tales como un anillo cicloalifático, aromático, heterocíclico no aromático o un grupo bencilo incluyen, por ejemplo, -OH, halógeno (-Br, -Cl, -I y -F), -O(alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o grupo aromático sustituido), -CN, -NO₂, -COOH, -NH₂, -NH(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o grupo aromático sustituido), -N(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o grupo aromático sustituido)₂, -COO(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o grupo aromático sustituido), -CONH₂, -CONH(alifático, grupo alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o grupo aromático sustituido), -SH, -S(alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o grupo aromático sustituido) y -NH-C(=NH)-NH₂. Un anillo heterocíclico no aromático, un grupo bencilo o un grupo aromático sustituido también pueden tener un grupo alifático o un grupo alifático sustituido como sustituyente. Un grupo alquilo o un grupo alifático sustituido también pueden tener un anillo heterocíclico no aromático, bencilo, bencilo sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido como sustituyente. Un anillo heterocíclico no aromático sustituido también puede tener =O, =S, =NH o =N(grupo alifático, aromático o aromático sustituido) como sustituyente. Un grupo alifático sustituido, aromático sustituido; anillo heterocíclico no aromático sustituido o bencilo sustituido pueden tener más de un sustituyente.

El sustituyente carbociclo como se define en R₁ pretende incluir cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono, y sistemas con puente bicíclicos y multicíclicos tales como norbornano, adamantano y biciclo[2,2,2]octilo. El sustituyente carbociclo como se define en R₁ también puede estar sustituido de forma adicional con un anillo heterociclo o heteroarilo tal como piridilo, pirrolidinilo, y todos los que se definieron en X anteriormente.

Ejemplos específicos de sustituyentes R₁ incluyen fenilo, piridin-2-ilo, 4-metilfenilo, 3-metil-fenilo, 2-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-5-piridilo, 2-etoxi-5-piridilo, 3,4- metilendioxfenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-1-ilo, 3-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo,

5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-metilen-dioxifenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-3-ilo, 6-isopropilpiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-(metilaminocarbonil)-fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo, 6-(morfolin-4-il-carbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenilo, 6-(azetidin-1-il)piridin-3-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 5-(metoxi-metil)piridin-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-ilo, 5-dimetilaminometilo, 4-etilaminocarbonilfenilo, 4-isopropilaminocarbonilfenilo, 4-*terc*-butilamino-carbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonil-fenilo, 4-(azetidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(pirrolidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(morfolin-4-il)carbonilfenilo, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenilo, 2-metil-4-(metilamino-carbonil)fenilo, 3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenilo, 3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilo, 4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenilo, 3-fluoro-4-metilaminocarbonil-fenilo, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorofenilo, 3-metilaminocarbonilfenilo, 3-dimetil-aminocarbonilfenilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metilaminocarbonilfenilo, 3-(metilaminocarbonilamino)fenilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-isopropilaminopiridin-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo, 6-ciclopropilaminopiridin-3-ilo, 6-etoxipiridin-3-ilo, 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-ilo, 4-yodofenilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-2-piridilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-piridilo, 4-metilaminocarbonil-aminofenilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-ilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(metoximetil)fenilo, 3-fluoro-4-(metoximetil)fenilo, 4-(dimetil-amino)fenilo, 4-(dimetilamino)-3-fluorofenilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 2-metil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 5-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(metil-aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-alil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-propil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(2-piridil)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etoxi-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(3-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(2-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-benzo-tiazol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-etoxipirimidin-5-ilo, 2-(2-fluoroetoxi)pirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-etilpirimidin-5-ilo, 2-isopropilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilo, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenilo, 6-bromopiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metoxi-carbonil)-bifenil-4-ilo, 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenilo, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-ilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(3,3'-bipiridin-6-ilo), 4-(3,4'-bipiridin-6-ilo), 5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo, 5-[3-(dimetil-amino)fenil]piridin-2-ilo, 5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-ilo, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-metoxi-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-[3-(aminocarbonil)-fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-fluoro-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-ilo, 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ilo, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ilo, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-ilo, 4-(2'-formil-bifenil-4-ilo), 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ilo, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il], 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-fenilpiridin-3-ilo, 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ilo, 5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo, 5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-4-il)fenil], 5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilo, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-ilo, 5-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]piridin-2-ilo, 2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ilo, 5-fluorometilpirazin-2-ilo, 5-difluoro-metil-pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-fluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-difluorometilpirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-fluorometil-isotiazol-5-ilo, 4-(dimetilamino-carbonil)fenilo, 4-(metilamino-carbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-ilo, 5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-ilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilo, 4-(dimetil-aminometil)fenilo, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-ilo, 4-(hidroxipiridin-3-il)metilfenilo, 6-[(hidroxipiridin-3-il)metil]piridin-3-ilo, 6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-ilo, 6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ilo, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-ilo, 5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-4-il)fenilo, y 5-(metoximetil)piridin-2-ilo.

El término R₃ y R₄ o R₅ y R₆ se ciclan para formar un sistema bicíclico con puente que tiene un puente etileno pretende incluir el sistema biciclo[2,2,2]octil y todas las formas isoméricas del mismo, adamantilo y todas las formas isómeras del mismo que puede estar opcionalmente sustituido con heterociclo, heteroearilo, hidroxilo, amino, halógeno así como los sustituyentes que proporcionar moléculas estables tales como alcoxi C₁-C₅, halógeno, haloalquilo, y todos los

sustituyentes como se han definido anteriormente.

El término R₃ y R₅ se ciclan para formar un sistema bicíclico con puente que tiene un grupo metileno o un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S pretende incluir norbornanilo y todos los sistemas con puente estables que también tienen los heteroátomos definidos anteriormente. También puede estar opcionalmente sustituido con heterociclo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno así como los sustituyentes que proporcionar moléculas estables tales como alcoxi C₁-C₅, halógeno, haloalquilo, y todos los sustituyentes como se han definido anteriormente.

Cuando R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre un grupo alcoxi tal como OR, R se puede seleccionar entre el grupo que consiste en H, but-2-in-1-ilo, bencilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, propoxi y etoxi.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior se pretende que incluyan sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas de los mismos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas de los mismos y solvatos de los mismos.

El término sales farmacéuticamente aceptables significa que incluyen sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener las sales de adición básica poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien sin diluir o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener las sales de adición ácida poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien sin diluir o bien en un disolvente adecuado. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, fosfórico, ácidos fosfóricos parcialmente neutralizados, sulfúrico, sulfúrico parcialmente neutralizado, yodhídrico o ácidos de fósforo y similares, así como las sales que derivan de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, las sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente invención pueden contener tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten convertir a los compuestos en sales tanto de adición básica como de adición ácida.

Las formas neutras de los compuestos de la presente invención se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto de partida de una forma convencional. La forma de partida del compuesto difiere con las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de cualquier forma las sales son equivalentes a la forma de partida del compuesto para los propósitos de la presente invención.

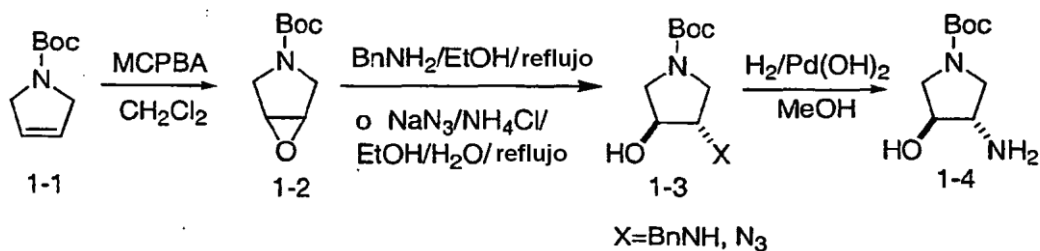
Como se ha indicado anteriormente, algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono quirales o asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros ópticos individuales queden englobados en el ámbito de la presente invención.

Algunos compuestos de fórmula III 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 queden englobadas en el ámbito de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del ámbito de la presente invención.

Además de las formas salinas, los compuestos se pueden presentar en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en las condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex-vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de un parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

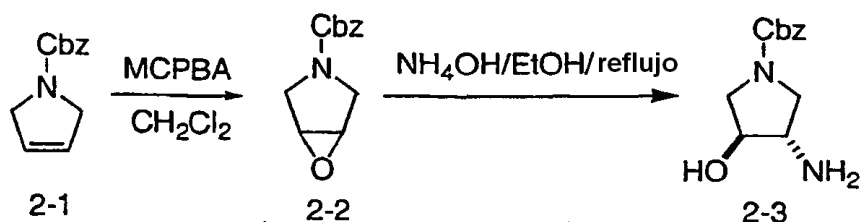
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante un número de rutas bien conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Se pueden obtener una diversidad de productos intermedios de 3-aminopirrolidina a partir de fuentes comerciales o sintéticas usando los procedimientos descritos en los esquemas 1-6. Se puede sintetizar *trans*-3-amino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **1-4** partiendo de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo **1-1** (Esquema 1). La epoxidación de **1-1** usando un oxidante tal como ácido m-cloroperoxisbenzoico (mCPBA) seguido de la apertura del anillo con bencilamina o azida sódica proporciona *trans*-3-bencilamino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo o *trans*-3-azido-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **1-3**. La hidrogenación usando un catalizador tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio proporciona el compuesto **1-4**.

Esquema 1



Se puede sintetizar *trans*-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo 2-3 usando el protocolo representado en el Esquema 2. La epoxidación de 3-pirrolina-1-carboxilato de bencilo 2-1 usando un oxidante tal como mCPBA seguido de la apertura del anillo con hidróxido de amonio proporciona el compuesto 2-3.

Esquema 2

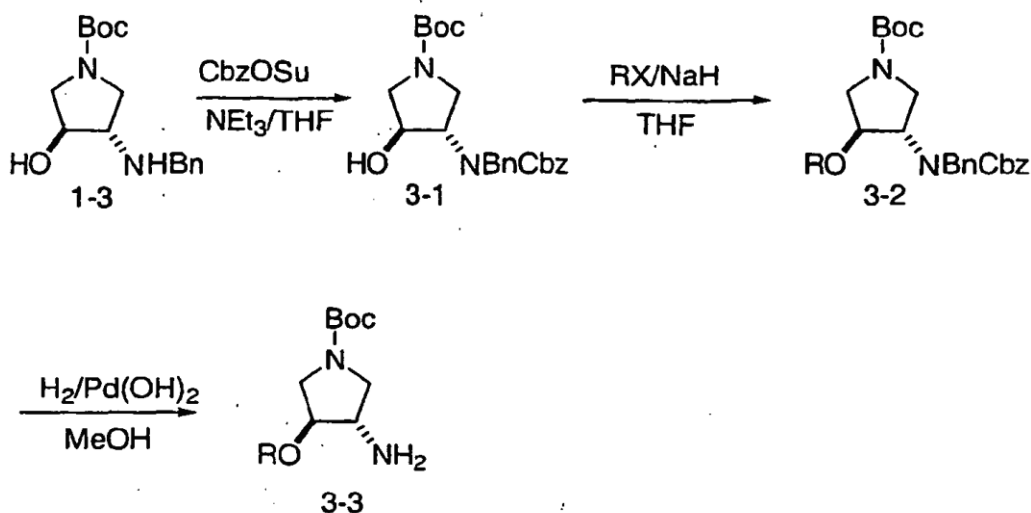


5

La introducción de un alquilo en 4-hidroxi en la pirrolidina se puede realizar usando la secuencia representada en el Esquema 3. La reacción del producto intermedio 1-3 con N-(benciloxicarbonilo)succinimida (CbzOSu) da lugar a 3-1. Después de la alquilación del grupo hidroxilo con un haluro de alquilo usando hidruro sódico, los grupos bencilo y Cbz se retiran por hidrogenación usando un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio para obtener los derivados de 3-alcoxipirrolidina de fórmula 3-3.

10

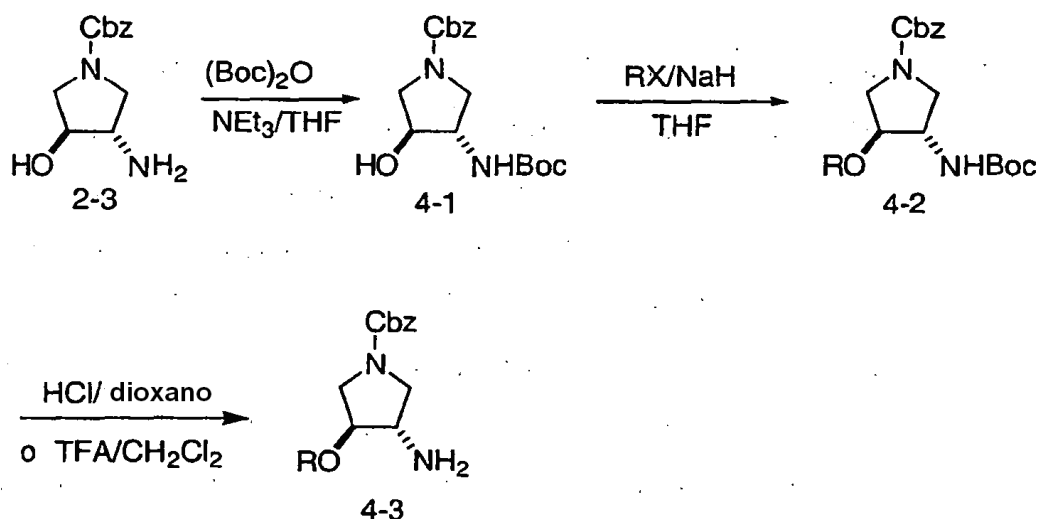
Esquema 3



De forma alternativa, la alquilación en 4-hidroxi en la pirrolidina se puede realizar usando el procedimiento descrito en el Esquema 4. La protección con el producto intermedio 2-3 seguida de la alquilación con un haluro de alquilo usando hidruro sódico como base proporciona el producto intermedio 4-2. El tratamiento de 4-2 con un ácido tal como HCl en dioxano o TFA proporciona los compuestos de fórmula 4-3.

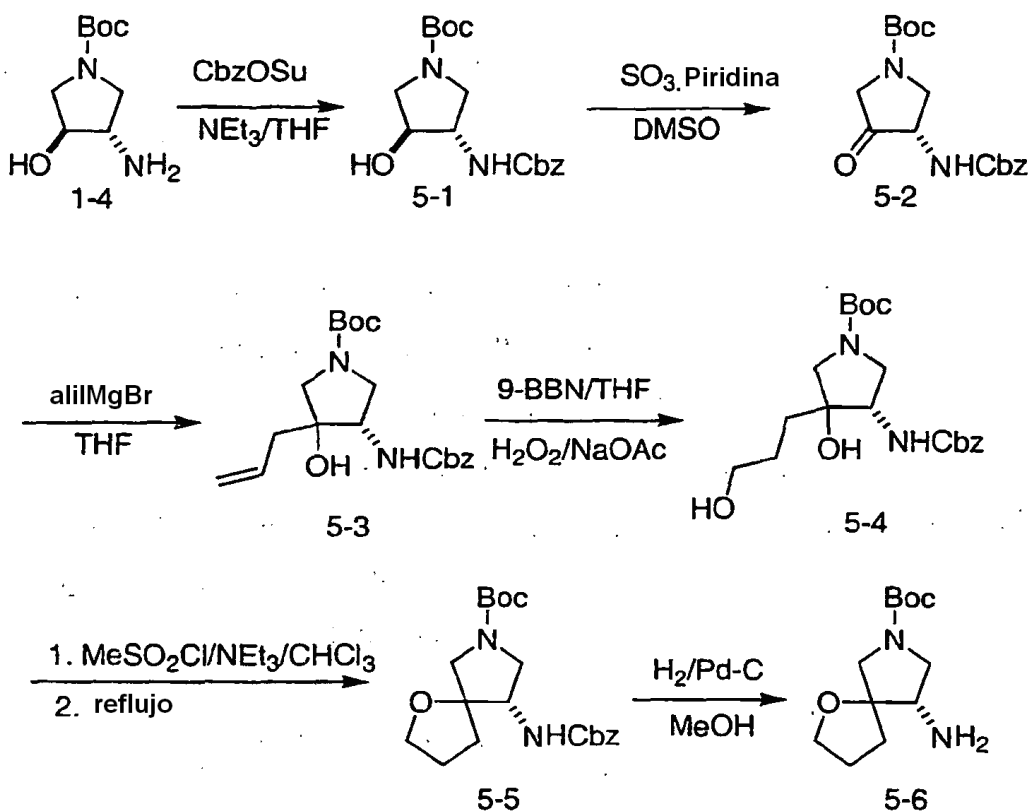
15

Esquema 4



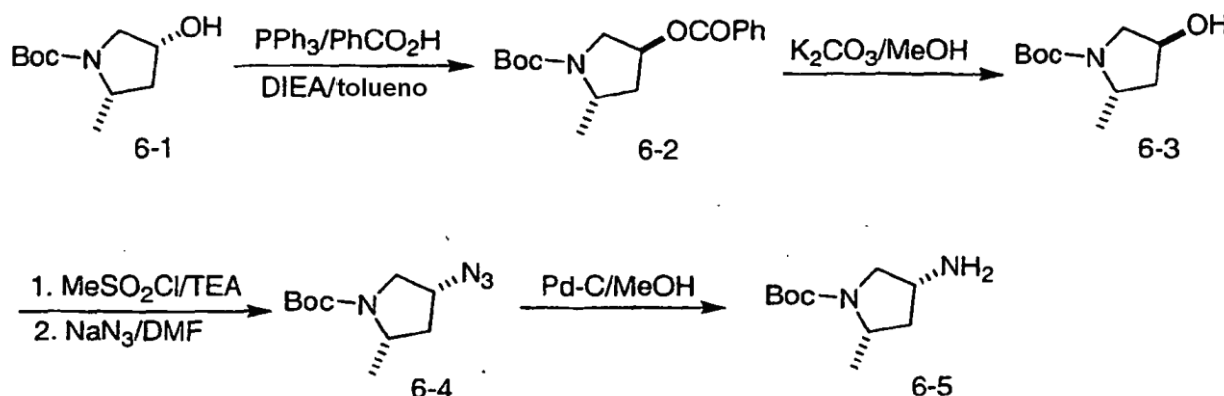
Los derivados de espiropirrolidina tales como el compuesto de fórmula **5-6** se pueden sintetizar usando la secuencia representada en el Esquema 5. La protección con Cbz del producto intermedio **1-4** seguido de la oxidación usando un oxidante tal como el complejo trióxido de azufre en piridina proporciona la cetona **5-2**. La adición de bromuro de alil magnesio a la cetona **5-2** proporciona el alcohol terciario **5-3**. La olefina en **5-3** se convierte en un alcohol por tratamiento con 9-BBN/ H_2O_2 . Después del tratamiento del alcohol resultante con cloruro de metanosulfonilo, la mezcla de reacción se somete a reflujo para obtener el producto de apertura de anillo **5-5**. La retirada del grupo Cbz por hidrogenación proporciona el compuesto **5-6**.

Esquema 5



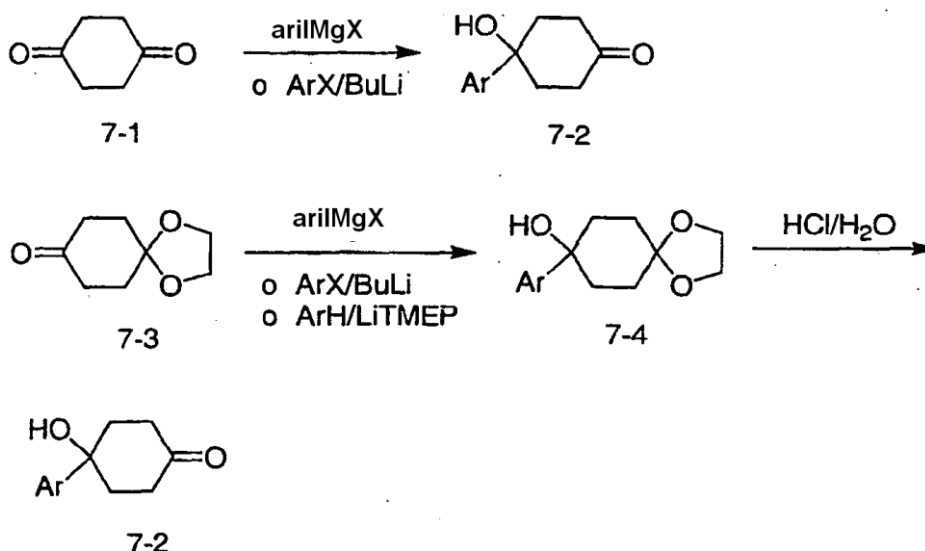
- 5 Los derivados 5-alquil sustituidos de 3-aminopirrolidina tales como los compuestos de fórmula 6-5 se pueden preparar usando la secuencia mostrada en el Esquema 6. El compuesto 6-1, que se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (T. Rosen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611) se somete a un acoplamiento de Mitsunobu con ácido benzoico para obtener el éster 6-2. La hidrólisis del éster usando $K_2CO_3/MeOH$ proporciona el alcohol 6-3. La reacción del alcohol con cloruro de metanosulfonylo seguido del tratamiento del mesilato resultante con azida sódica a una temperatura elevada proporciona el azido compuesto 6-4. La conversión del grupo azido de 6-4 en un grupo amino mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C proporciona los compuestos de fórmula 6-5.

Esquema 6



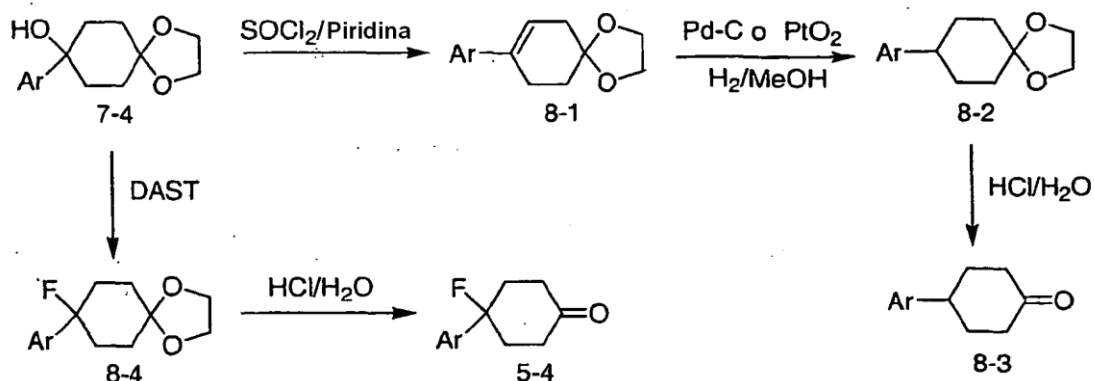
- 10 Una diversidad de derivados de la ciclohexanona se pueden sintetizar usando los protocolos descritos en los Esquemas 7-19. Los compuestos de fórmula 7-2 se pueden preparar mediante la adición de un haluro de aril magnesio o un haluro de arilo/BuLi a 1,4-ciclohexanodiona 7-1. De forma alternativa, se puede sintetizar 7-2 mediante la adición de un haluro de aril magnesio, un haluro de arilo en BuLi o un heteroarilH/tetrametilpiperidina de litio al cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona 7-3 seguido de tratamiento ácido del cetal resultante 7-4.

Esquema 7



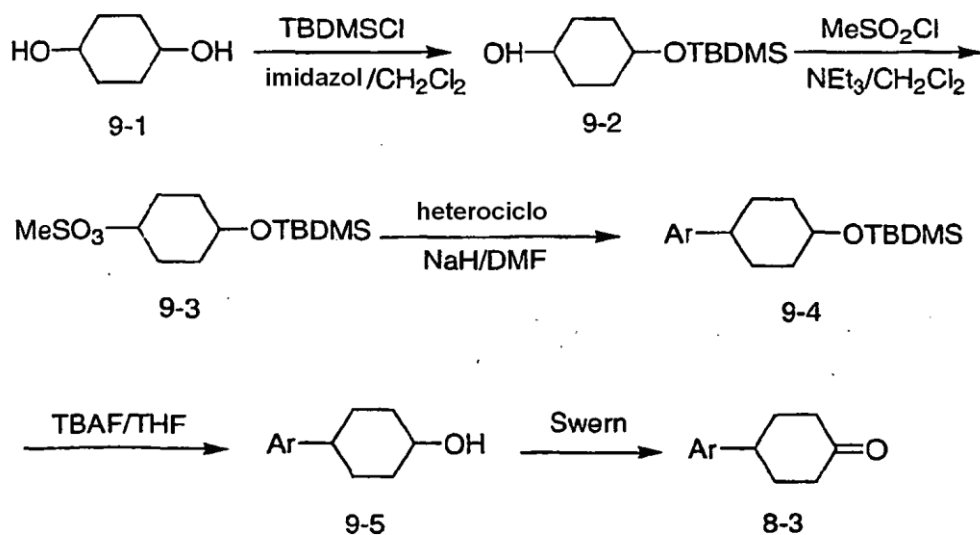
- 15 Los derivados de 4-arilciclohexanona de fórmula 8-3 y 8-5 se pueden sintetizar siguiendo los procedimientos mostrados en el Esquema 8. El producto intermedio 7-4 se somete a un tratamiento con un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo/piridina seguido de la reducción de la olefina resultante por hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C o PtO_2 . El tratamiento del producto intermedio 7-4 con DAST convierte el grupo hidroxilo en un grupo fluoro. La eliminación del cetal en 8-2 y 8-4 por tratamiento con un ácido proporciona las cetonas de fórmula 8-3 y 8-5.
- 20

Esquema 8



De forma alternativa, los compuestos de fórmula 8-3 se pueden preparar usando los procedimientos descritos en el Esquema 9. La mono-protección del ciclohexan-1,4-diol 9-1 con *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) seguido de mesilación proporciona el mesilato 9-3. El desplazamiento del mesilato con un heteroarilo tal como pirazol, imidazol, triazol o tetrazol da lugar al producto intermedio 9-4. La eliminación del grupo TBDMS usando TBAF seguido de oxidación de Swern proporciona los compuestos de fórmula 8-3.

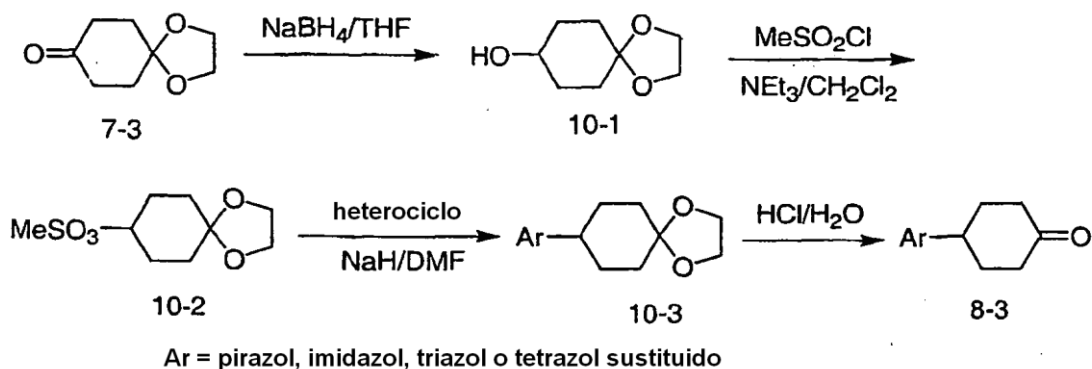
Esquema 9



Ar = pirazol, imidazol, triazol o tetrazol sustituido

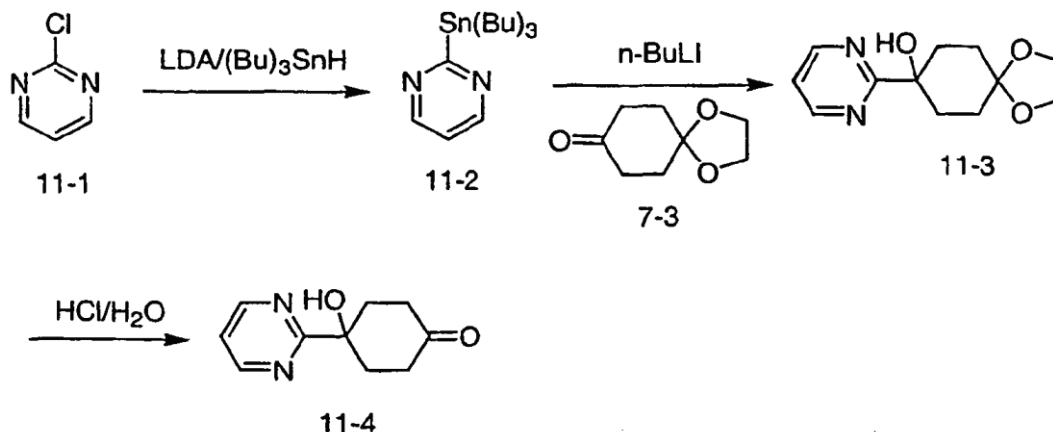
De forma alternativa, los compuestos de fórmula 8-3 se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 10. La reducción de la cetona 7-3 usando un agente reductor tal como borohidruro sódico produce el alcohol 10-1 que se convierte en un mesilato 10-2 por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo. El desplazamiento del mesilato 10-2 con un heterociclo tal como pirazol, imidazol, triazol o tetrazol proporciona el producto intermedio 10-3 que se convierte en los compuestos de fórmula 8-3 por tratamiento con un ácido tal como HCl.

Esquema 10



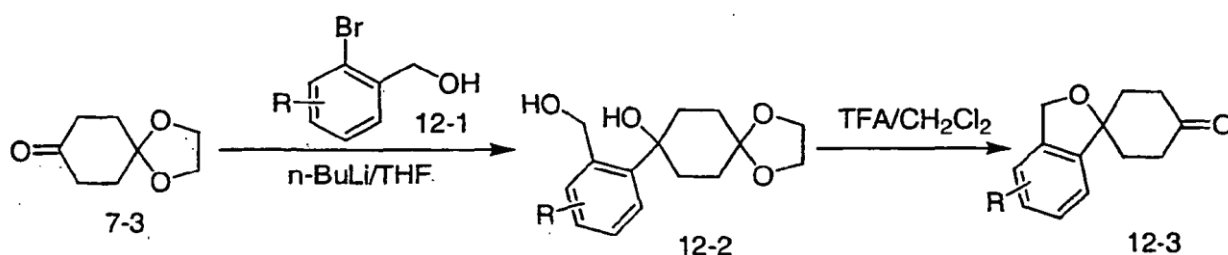
La 4-hidroxi-4-(pirimidin-2-il)ciclohexanona **11-4** se puede sintetizar usando un procedimiento mostrado en el Esquema 11. La 2-cloropirimidina **11-1** se somete a un tratamiento con LDA/(Bu)₃SnH para dar el derivado de estannilpirimidina **11-2**. El tratamiento de **11-2** con *n*-butillitio seguido de la inactivación con el cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona **7-3** proporciona el cetal intermedio **11-3**. La desprotección del cetal usando un ácido tal como HCl proporciona la cetona **11-4**.

Esquema 11



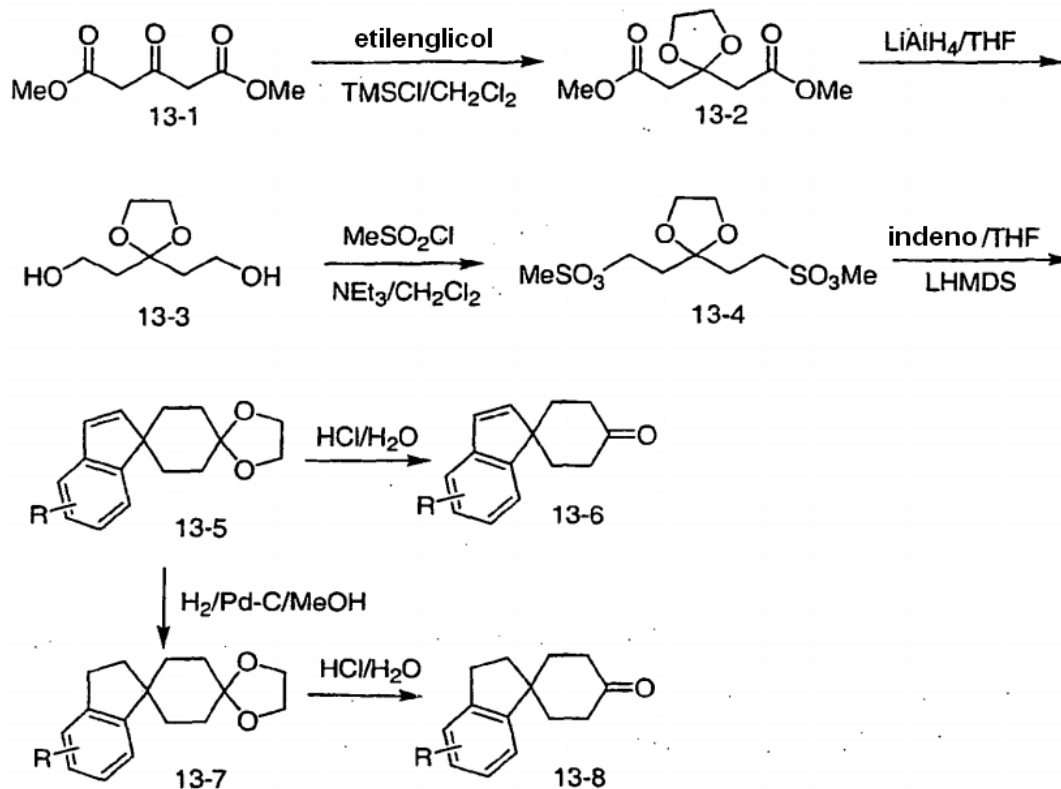
Los derivados de espirociclohexanona de fórmula **12-3** se pueden sintetizar usando los procedimientos representados en el Esquema 12. El tratamiento del alcohol 2-bromobencílico *R*-sustituido **12-1** con *n*-butillitio y la adición de la solución resultante al cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona **7-3** produce el aducto **12-2**. El tratamiento de **12-2** con TFA/CH₂Cl₂ da como resultado el cierre anillo y la eliminación simultánea del cetal para obtener la espirocetona **12-3**.

Esquema 12



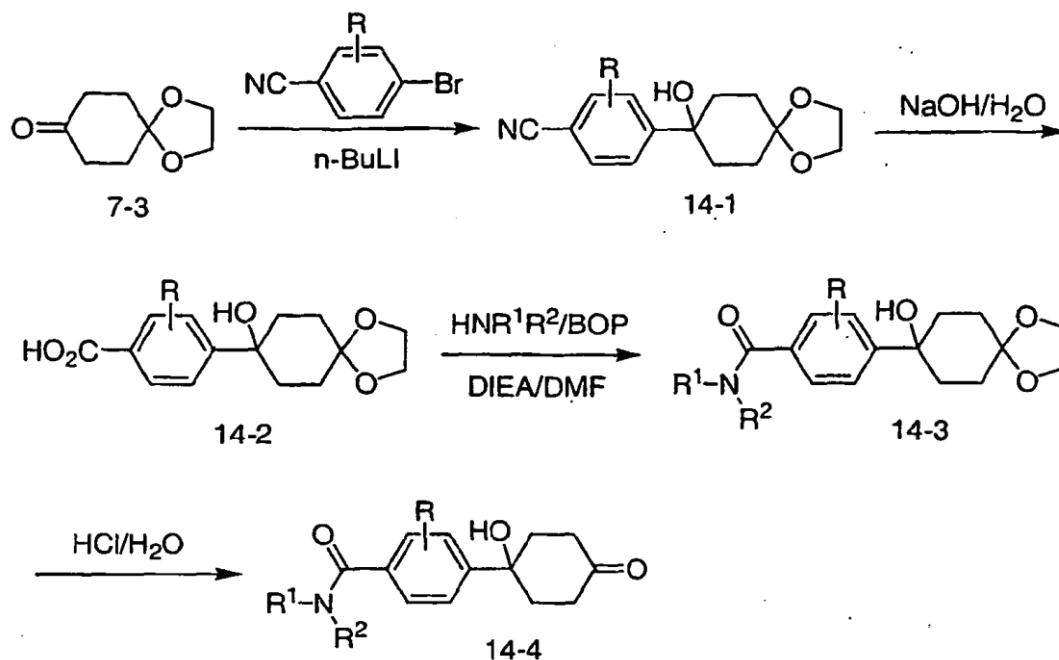
- 5 Las espirocetonas de fórmulas **13-6** y **13-8** se pueden obtener usando los procedimientos descritos en el Esquema 13. A continuación de la protección de la cetona en **13-1** usando etilenglicol/TMSCl, el diéster **13-2** se reduce a un diol **13-3** usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio. El diol resultante se convierte en un dimesilato **13-4** que se hace reaccionar con un derivado de indeno usando LHMDs para obtener el espiroindeno intermedio **13-5**. La hidrogenación de **13-5** da lugar al derivado de espiroindano **13-7**. La desprotección del cetal en **13-5** y **13-7** usando un ácido tal como HCl proporciona las correspondientes cetonas **13-6** y **13-8**.

Esquema 13



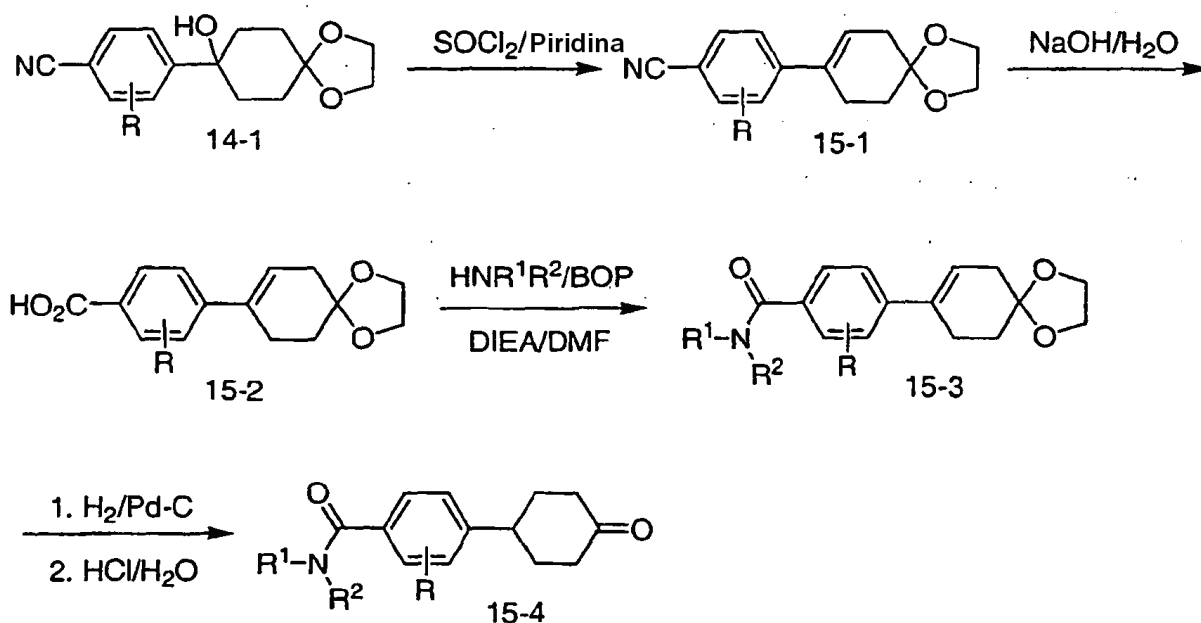
- 10 El Esquema 14 describe la síntesis de los compuestos de fórmula **14-4**. El tratamiento del bromuro de 4-cianofenil R-sustituido con n-butilitio seguido de la inactivación con el cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona **7-3** proporciona el producto intermedio **14-1**. A continuación de la hidrólisis del grupo ciano con una base, el ácido carboxílico resultante se acopla con una amina usando un agente de acoplamiento tal como BOP para obtener la amida **14-3**. El tratamiento del cetal **14-3** con un ácido proporciona las cetonas de fórmula **14-4**.

Esquema 14



Los compuestos de fórmula **15-4** se pueden preparar como se representa en el Esquema 15. La deshidratación del hidroxil intermedio **14-1** mediante el tratamiento con cloruro de tionilo/piridina proporciona la olefina intermedia **15-1**. La hidrólisis del ciano en **15-1** usando una base se sigue del acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina, proporcionando la amida intermedia **15-3**. Los compuestos de fórmula **15-4** se obtienen a continuación mediante la hidrogenación de **15-3** usando un catalizador tal como Pd-C seguido de tratamiento con un ácido.

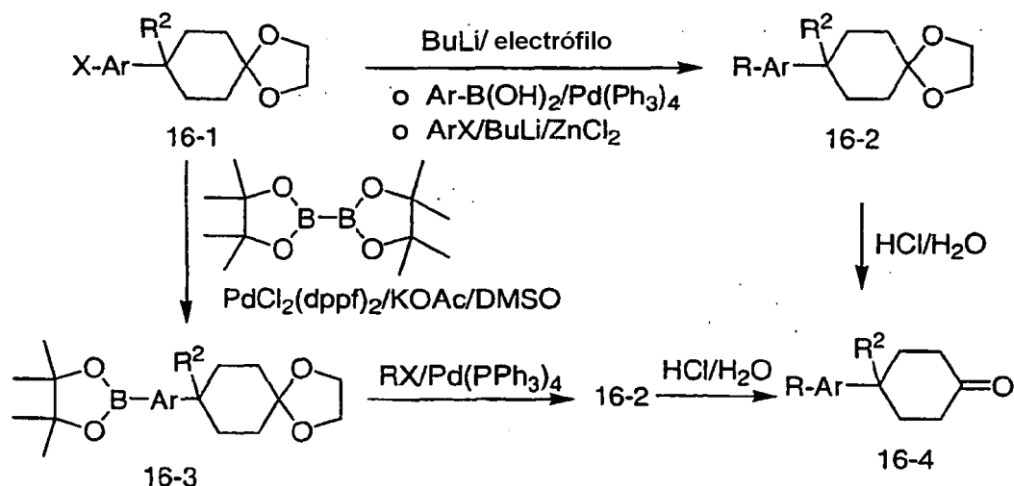
Esquema 15



La introducción de un sustituyente en el arilo o en el heteroarilo de la posición 4 de la ciclohexanona puede realizarse a partir del cetal intermedio **16-1** en el que X es un bromo o un yodo. El tratamiento de **16-1** con butillio seguido de la inactivación con un electrófilo tal como un haluro de alquilo, aldehído, cetona, isocianato, cloroformiato o carbonato, el acoplamiento de Suzuki de **16-1** con un ácido borónico o la reacción de **16-1** con arylZnX (X = haluro) proporciona el derivado de arilo R -sustituido **16-2**. De forma alternativa, compuestos de fórmula **16-2** se pueden generar mediante la

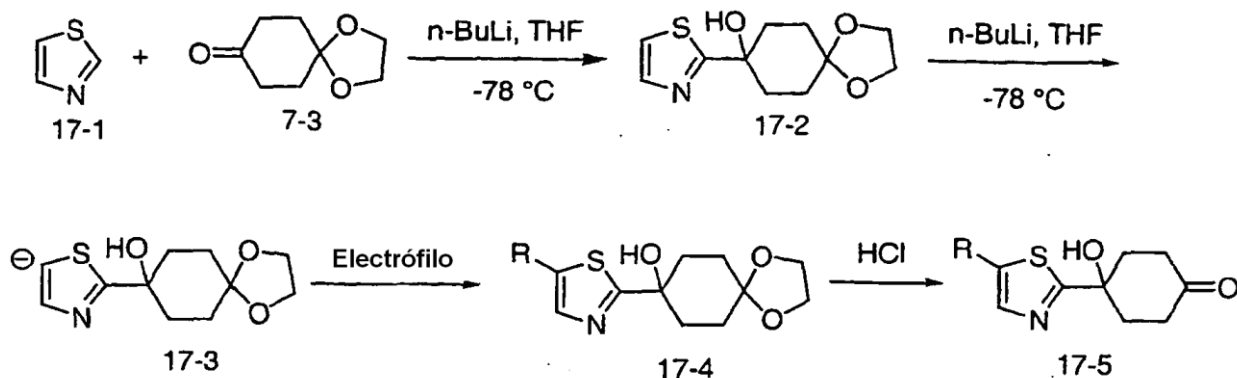
conversión de **16-1** en un éster borónico seguido del acoplamiento de Suzuki del éster borónico resultante con RX (X = Br, I). El tratamiento del cetal **16-2** con un ácido proporciona la cetona **16-4**.

Esquema 16



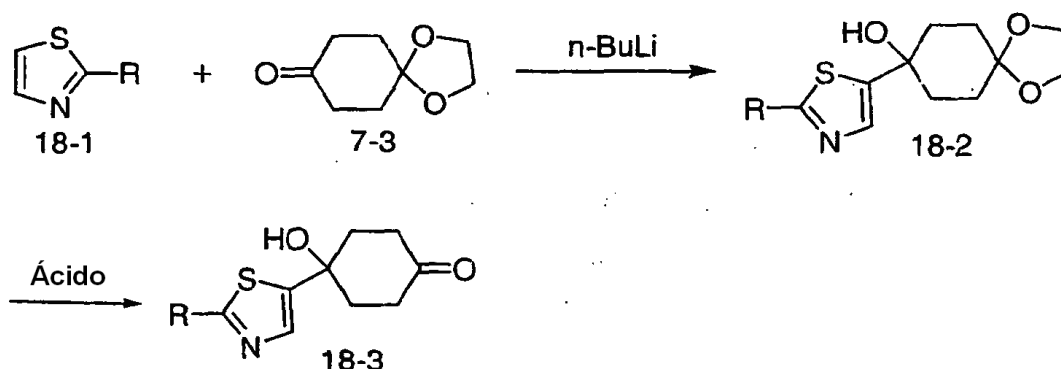
5 Cuando el Ar en **16-4** es un residuo de tiazol, la introducción del sustituyente R se puede realizar siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 17-19. Los derivados de 1,3-tiazol-2-ilo 5-R-sustituídos de fórmula **17-5** se pueden obtener usando la secuencia representada en el Esquema 17. El tratamiento de 1,3-tiazol con n-butilitio seguido de la inactivación con el cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona **7-3** genera el producto intermedio **17-2**. La litiación en la posición 5 en el tiazol seguida de la inactivación con un eletrófilo tal como un haluro de alquilo, un isocianato, dióxido de carbono, un aldehído o una cetona da lugar al producto intermedio **17-4**. La conversión del cetal en la cetona **17-5** se consigue mediante el tratamiento con un ácido.

Esquema 17



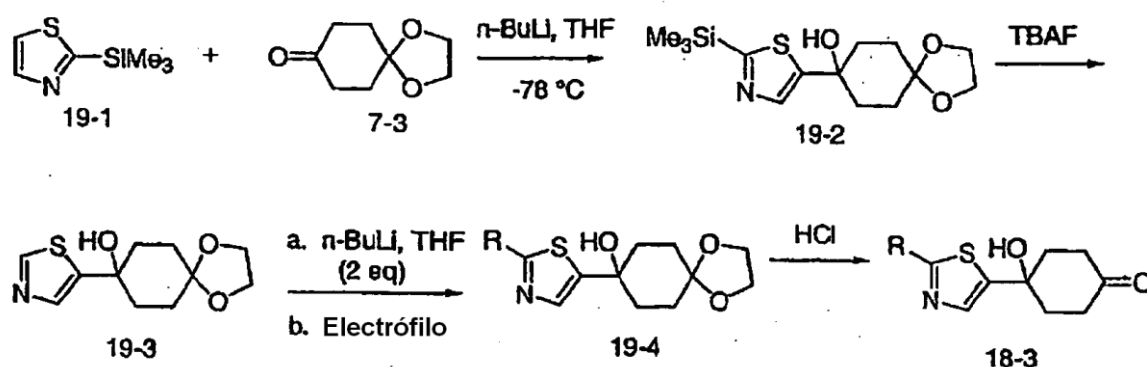
La síntesis de los derivados de 1,3-tiazol-5-ilo 2-R-sustituídos de fórmula **18-3** involucra la litiación de **18-1** seguida de la inactivación con el cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona y la conversión del cetal resultante en una cetona.

Esquema 18



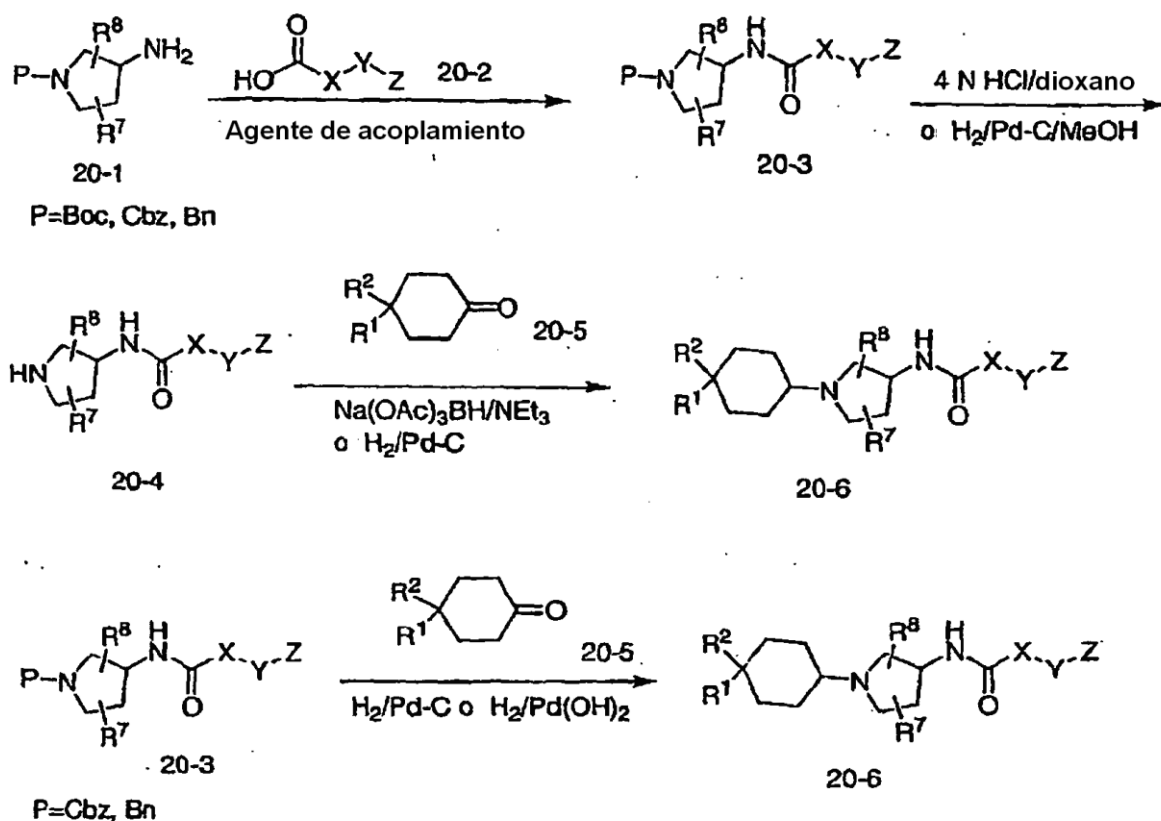
De forma alternativa, los compuestos de fórmula **18-3** se pueden obtener siguiendo la secuencia representada en el Esquema 19. La litiación del tiazol protegido con 2-trimetilsililo **19-1** seguida de la inactivación con **7-3** da lugar al producto intermedio **19-2**. A continuación de la eliminación del grupo trimetilsililo usando TBAF, la litiación de **19-3** seguida de la inactivación con un electrófilo tal como haluro de alquilo, aldehído, cetona, isocianato, cloroformiato o carbonato proporciona el derivado de tiazol 2-R-sustituido **19-4**. El tratamiento de **19-4** con un ácido proporciona la cetona **18-3**.

Esquema 19



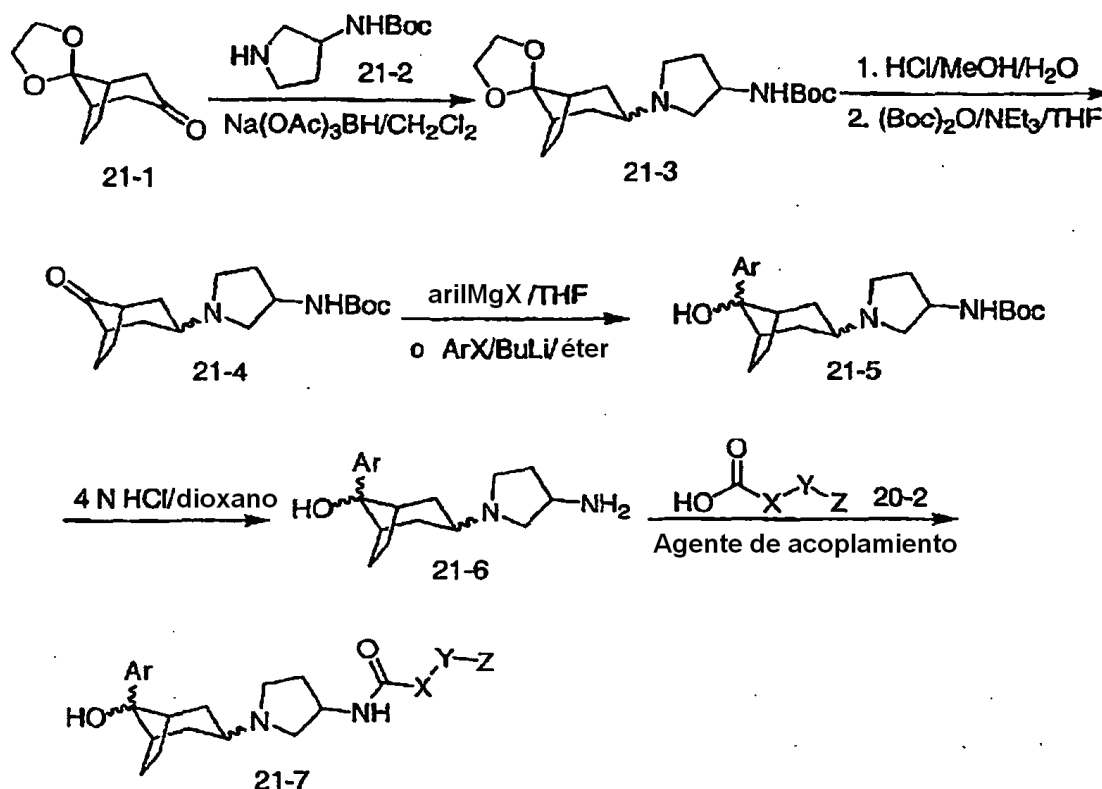
Los compuestos finales de la presente invención se pueden obtener mediante el ensamblaje de los productos intermedios de 3-aminopirrolidina con los productos intermedios de ciclohexanona como se muestra en el Esquema 20. El acoplamiento de los derivados de 3-aminopirrolidina **20-1** con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** usando un agente de acoplamiento tal como BOP, cloroformiato o EDC da lugar a la amida **20-3**. Después de la eliminación del grupo protector (P) en el nitrógeno de la pirrolidina usando un ácido o hidrogenación, la aminación reductora de la pirrolidina resultante **20-4** con una cetona de fórmula **20-5** usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico o hidrogenación catalítica proporciona los compuestos objetivo de fórmula **20-6**. De forma alternativa, se pueden obtener los compuestos de fórmula **20-6** por aminación reductora de **20-3** (P = Cbz, Bn) con una cetona de fórmula **20-5**, mediante una hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C o Pd(OH)₂.

Esquema 20



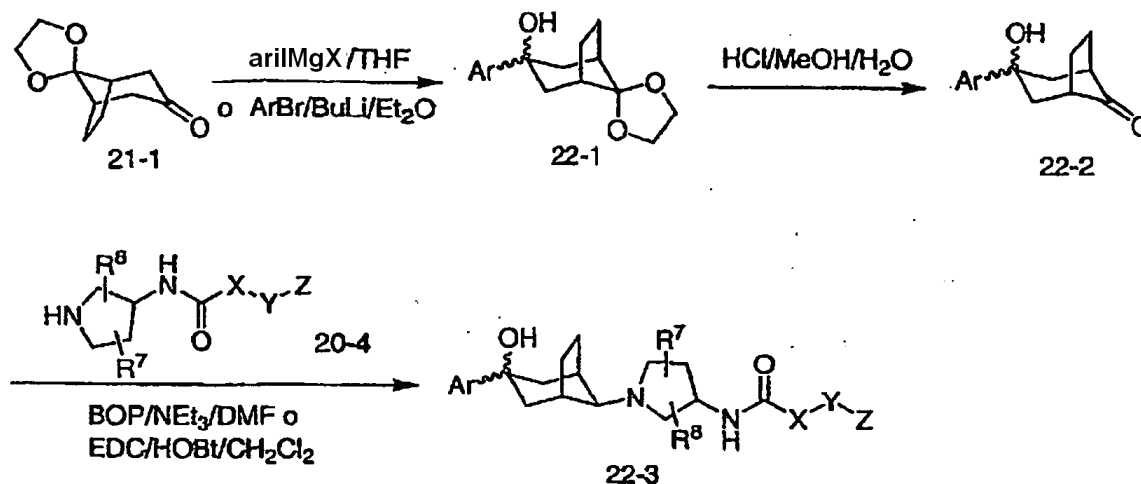
De forma alternativa, se pueden sintetizar una diversidad de compuestos finales de la presente invención usando los procedimientos representados en el Esquema 21. La amina acción reductora de la 3-*tert*-butoxicarbonilaminopirrolidina **21-2** con la cetona **21-1** (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1311-1312) usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico proporciona el producto intermedio **21-3**. El tratamiento de **21-3** con un ácido en solución acuosa convierte el cetal en una cetona y elimina de forma simultánea el grupo Boc. La amina resultante se hace reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo para obtener la amino cetona intermedia protegida con Boc **21-4**. La adición de $ArMgX$ o $ArX/BuLi$ a la cetona **21-4** da lugar al alcohol **21-5**. La eliminación del grupo Boc usando un ácido tal como HCl 4 N en dioxano seguido del acoplamiento de la amina resultante **21-6** con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** usando un agente de acoplamiento tal como BOP proporciona los compuestos objetivo de fórmula **21-7**.

Esquema 21



De forma alternativa, se puede preparar una diversidad de compuestos finales de la presente invención usando el procedimiento dado en el Esquema 22. La adición de arilMgX o ArX/BuLi a la cetona **21-1** (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1311-1312) produce el alcohol **22-1**. El cetal en **22-1** se convierte en una cetona mediante el tratamiento con un ácido tal como HCl en solución acuosa. La cetona resultante **22-2** se somete a una aminación reductora con los productos intermedios de pirrolidina **20-4** usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico para obtener los compuestos objetivo de fórmula **22-3**.

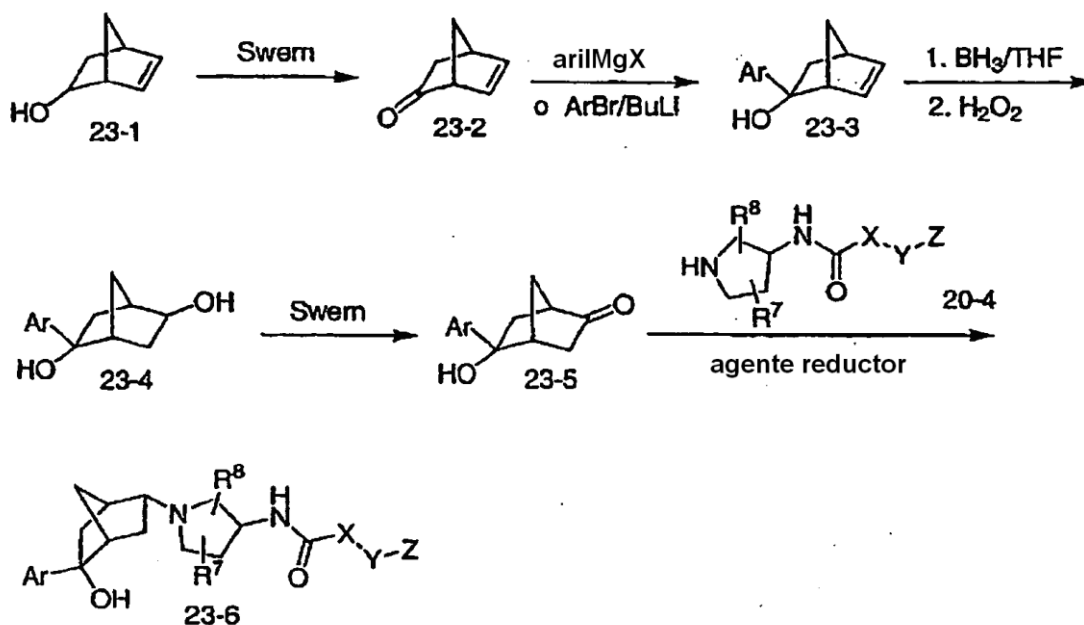
Esquema 22



De forma alternativa, se pueden sintetizar una diversidad de compuestos finales de la presente invención de acuerdo con el Esquema 23. La oxidación de Swern del 5-norbornen-2-ol (**23-1**) (G. T. Wang et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 2052-2056) seguida de la adición de arilMgX o ArX/BuLi a la cetona resultante **23-2** da lugar al alcohol terciario **23-3** (C. J. Collins, B. M. Benjamin, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1652-1661). La olefina en **23-3** se convierte en un alcohol

23-4 por tratamiento con borano/peróxido de hidrógeno (C. J. Collins, B. M. Benjamin, J. Org. Chem. 1972, 37, 4358-4366). La oxidación de Swern del alcohol proporciona la cetona **23-5** que se somete a una aminación reductora con un derivado de pirrolidina **20-4** usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar los compuestos objetivo de fórmula **23-6**.

Esquema 23

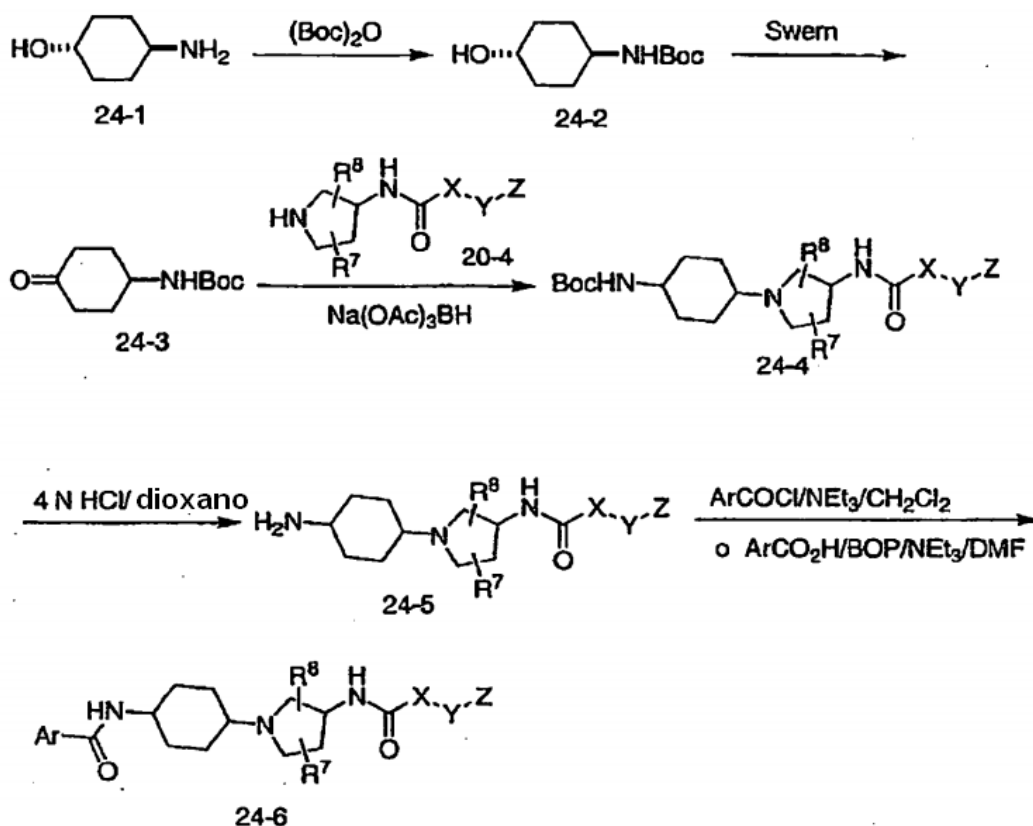


5

De forma alternativa, se pueden sintetizar una diversidad de compuestos de la presente invención usando el protocolo representado en el Esquema 24. La reacción del *trans*-4-aminociclohexanol **24-1** con dicarbonato de di-*tert*-butilo da lugar al *trans*-4-*tert*-butoxicarbonilaminociclohexanol **24-2** que se somete a una oxidación de Swern para obtener la cetona **24-3**. La aminación reductora de la cetona **24-3** con un derivado de pirrolidina **20-4** usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico proporciona el producto intermedio **24-4**. Después de la eliminación del grupo Boc en **24-4** usando un ácido tal como HCl 4 N en dioxano, la amina resultante **24-5** se acila con un cloruro de ácido aril carboxílico o un ácido aril carboxílico usando un agente de acoplamiento tal como BOP proporcionando los compuestos objetivo de fórmula **24-6**.

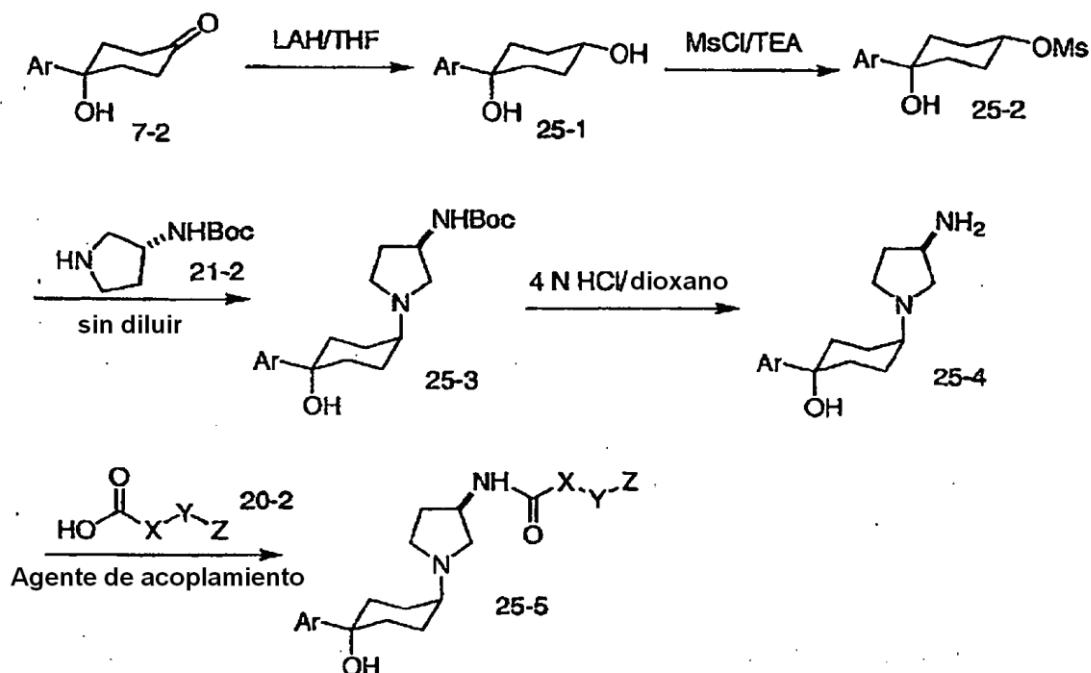
10

Esquema 24



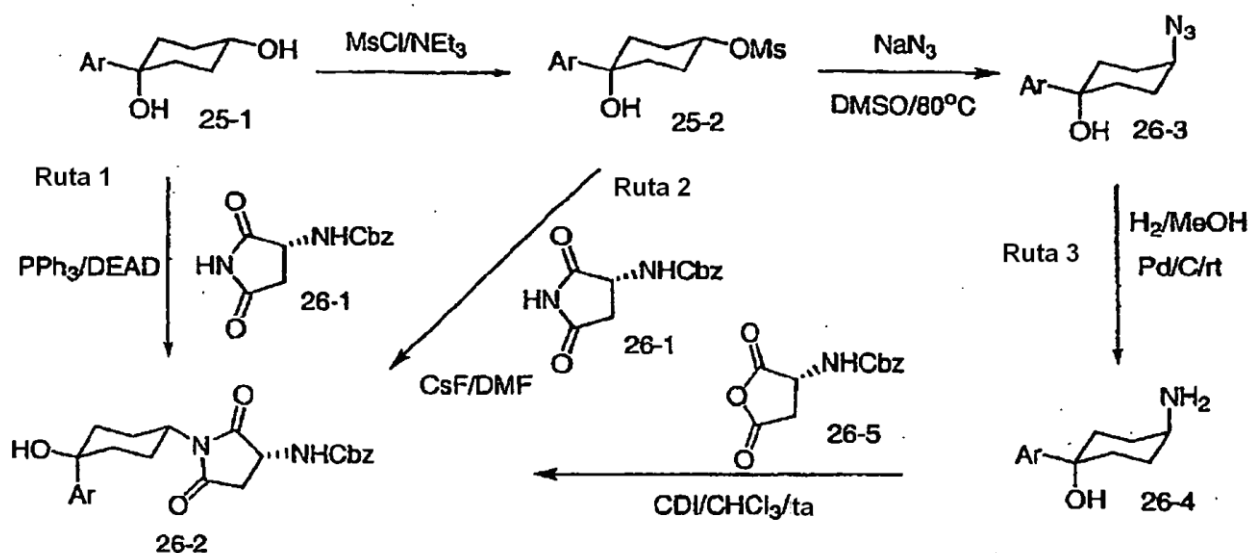
De forma alternativa, se pueden generar los compuestos de la presente invención mediante la secuencia representada en el Esquema 25. La reducción de la cetona intermedia **7-2** usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico produce el cis diol **25-1**. La mesilación selectiva se puede conseguir mediante el tratamiento de **25-1** con un equivalente de cloruro de metanosulfonilo para obtener el mono-mesilato **25-2**. El desplazamiento del mesilato con un derivado de 3-aminopirrolidina tal como **21-2** proporciona el derivado de ciclohexano *trans*-1,4-disustituido **25-3**. La eliminación del grupo Boc usando un ácido seguido del acoplamiento de la amina resultante con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** proporciona los compuestos finales de fórmula **25-5**.

Esquema 25



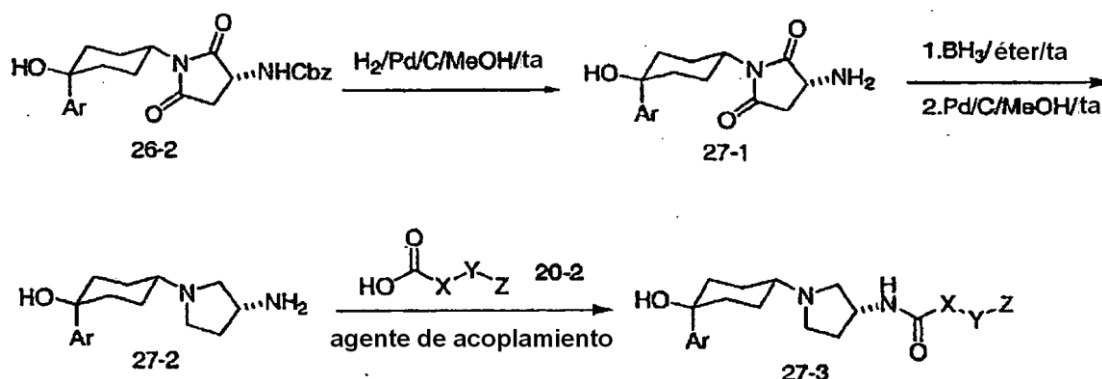
De forma alternativa, se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención como se describe en los Esquemas 26-27. El producto intermedio **26-2** se puede obtener a través de tres rutas (Esquema 26). La ruta 1 involucra un acoplamiento de Mitsunobu del alcohol **25-1** con la succinimida **26-1** que se prepara por tratamiento de D-asparagina con cloruro de tionilo/metanol (esterificación) seguido de una ciclación usando una base tal como NaOH. La ruta 2 involucra el desplazamiento del mesilato intermedio **25-2** con la succinimida **26-1** en presencia de una base tal como CsF. En la ruta 3, el mesilato **25-2** se desplaza con azida sódica y la azida intermedia resultante **26-3** se reduce a una amina (**26-4**) mediante una hidrogenación. La apertura del anillo del anhídrido del ácido D-aspartico **26-5** con **26-4** seguido del cierre del anillo con carbonildiimidazol proporciona el producto intermedio **26-2**.

Esquema 26



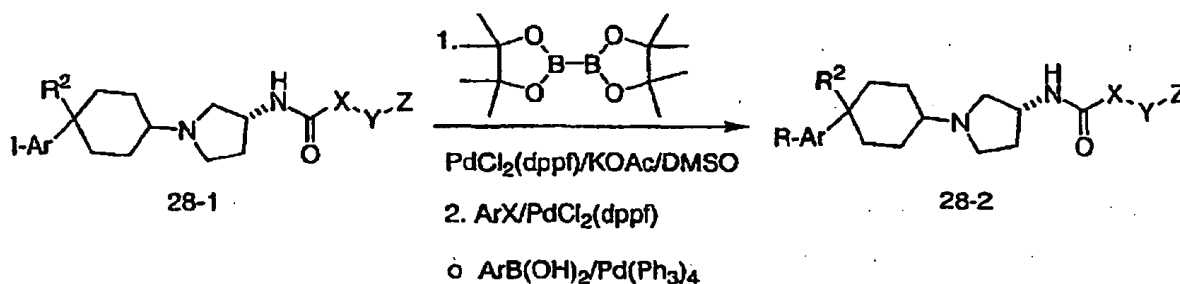
La transformación del producto intermedio **26-2** en los productos finales **27-3** se puede conseguir usando el procedimiento ofrecido en el Esquema 27. Tras la eliminación del grupo Cbz en **26-2** mediante una hidrogenación, la succinimida **27-1** se reduce a una pirrolidina por tratamiento con borano seguido de de complejación mediante una hidrogenación. El acoplamiento de la amina resultante **27-2** con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** usando un agente de acoplamiento tal como BOP, cloroformiato o EDC proporciona los compuestos finales de fórmula **27-3**.

Esquema 27



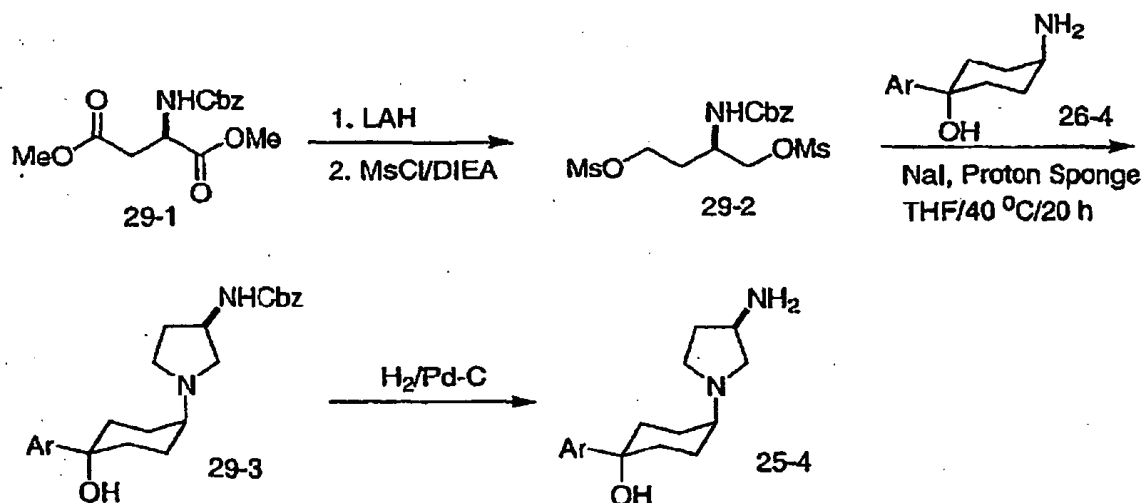
De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos finales de la presente invención usando el protocolo mostrado en el Esquema 28. Cuando el residuo Ar en el ciclohexilo de **28-1** tiene un grupo yodo, el yodo se puede convertir en un éster del ácido borónico. El acoplamiento del éster del ácido borónico resultante con ArX (X = Br, I) en presencia de PdCl₂(dppf) proporciona los compuestos R-sustituídos de fórmula **28-2**. De forma alternativa, se pueden obtener los compuestos de fórmula **28-2** mediante el acoplamiento de Suzuki de un ácido borónico con **28-1**.

Esquema 28



De forma alternativa, se pueden obtener los productos intermedios de fórmula **25-4** de acuerdo con el Esquema 29. La reducción del éster de dimetilo del ácido D-aspartico N-Cbz protegido **29-1** usando un agente reductor tal como LAH seguido del tratamiento del diol resultante con cloruro de metanosulfonilo proporciona el dimesilato **29-2**. El tratamiento de la amina intermedia **26-4** con el dimesilato **29-2** en presencia de NaI y Proton Sponge proporciona el derivado de pirrolidina **29-3**. La eliminación del grupo Cbz en **29-3** mediante una hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C proporciona los productos intermedios de fórmula **25-4**.

Esquema 29



De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos de la presente invención usando el protocolo representado en el Esquema 30. La adición reductora de un derivado de pirrolidina de fórmula **30-1** con un derivado de cetona de fórmula **30-2** usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico da lugar al producto intermedio **30-3**. La desprotección del grupo protector P (P = Boc o Cbz) seguido del acoplamiento de la amina resultante con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** proporciona los compuestos de fórmula **30-5**.

Los compuestos de la presente invención pueden ser moduladores del receptor de MCP-1, por ejemplo, antagonistas, y pueden ser capaces de inhibir la unión del MCP-1 a su receptor. De manera sorprendente, los compuestos bloquean la migración de las células T *in vitro*, y tienen efectos drásticos en el reclutamiento de las células inflamatorias en múltiples modelos de enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en especial las asociadas con la acumulación de linfocitos y/o monocitos, tales como esclerosis múltiple, y nefritis.

La modulación de la actividad del receptor de quimioquina, como se usa en el contexto de la presente invención, pretende abarcar el antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con un receptor de quimioquina particular, preferentemente el receptor de CCR2. El término composición como se usa en el presente documento pretende incluir un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas. Mediante el término farmacéuticamente aceptable se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

Los compuestos de la presente invención, y las composiciones de los mismos son útiles en la modulación de la actividad de los receptores de quimioquina, en particular de CCR2. Además, los compuestos de la presente invención son los que inhiben al menos una función o característica de una proteína CCR2 de mamífero, por ejemplo, una proteína CCR2 humana. La capacidad de un compuesto para inhibir dicha función se puede demostrar en un ensayo de unión (por ejemplo, la unión de un ligando o la unión de un promotor), un ensayo de señalización (por ejemplo, la activación de una proteína G de mamífero, la inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre en el citosol), y/o una función de respuesta celular (por ejemplo, la estimulación de la quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos).

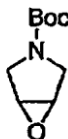
La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Los resultados de espectrometría de masas se informan como la relación masa partido por carga, seguido de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En las tablas, se informa un único valor m/e para el ion M+H (o, cuando se indique, M-H) que contiene los isótopos más comunes de los átomos. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. Los ejemplos que caen fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporcionan en el presente documento con el propósito de servir de referencia.

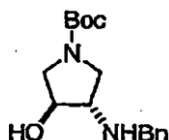
Ejemplo 1

Etapa A



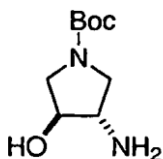
- 5 **6-Oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (13,0 g, 75,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió gota a gota a gota una solución de 2,5-dihidropirrolcarboxilato de *tert*-butilo (5 g, 29,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó dos veces con una solución de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en hexanos proporcionó 4,75 g del compuesto deseado en forma de un
- 10 aceite. MS calculado (M+H)⁺ 186, encontrado 186.

Etapa B



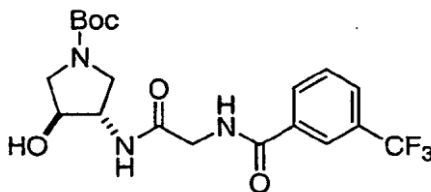
- 15 **(3S,4S)-3-(Bencilamino)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una solución del epóxido (4,6 g, 24,9 mmol) de la etapa A y bencilamina (5,2 g, 48,6 mmol) en etanol se agitó a 85 °C durante una noche. El disolvente se retiró mediante concentración a presión reducida para obtener un sólido. El sólido se lavó con una mezcla de disolventes de EtOAc/hexanos al 50% para proporcionar 6,2 g del compuesto deseado. MS calculado (M+H)⁺ 293, encontrado 293.

Etapa C



- 20 **(3S,4S)-3-Amino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Una solución del producto intermedio (5,4 g, 18,5 mmol) de la etapa B y Pd(OH)₂/C (0,3 g) en MeOH (200 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 379,2 kPa durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 3,7 g del producto deseado en forma de un sólido. MS calculado (M+H)⁺ 203, encontrado 203.

Etapa D

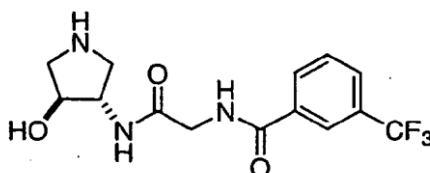


- 25 **(3S,4S)-3-Hidroxi-4-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil-amino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (21 g, 98,7 mmol) en tolueno (400 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió una solución de hidrócloruro del éster de metilo de la glicina (11,5 g, 94 mmol) y trietilamina (100 ml) en agua (210 ml) y THF (65 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 8 horas, se separaron las dos
- 30 fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se recogió en MeOH (150 ml) y THF (300 ml). A esto se añadió una solución 2 N de NaOH (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se acidificó con HCl concentrado (pH = 2), y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄

y se concentró. La cristalización a partir de EtOAc/hexanos proporcionó 18 g del producto deseado ácido (3-trifluorometilbenzoilamino)acético en forma de un sólido. MS calculado $(M+H)^+$ 248, encontrado 248.

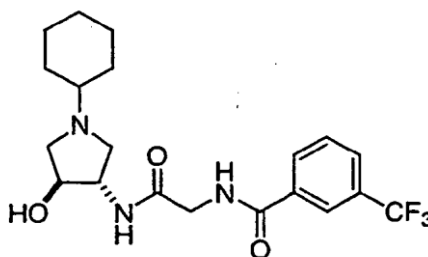
A una solución del ácido carboxílico (3,2 g, 13 mmol) obtenido anteriormente y el amino alcohol (2,02 g, 10 mmol) obtenido en la etapa C en DMF (15 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió NEt_3 (4,2 ml, 30 mmol) seguido de BOP (5,8 g, 13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera (100 ml) a la mezcla. La solución se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con EtOAc/hexanos al 70% y a continuación con MeOH/EtOAc al 20% proporcionó 3,7 g del producto deseado en forma de un sólido. MS calculado $(M+H)^+$ 432, encontrado 332 $(M+H-Boc)^+$.

Etapa E



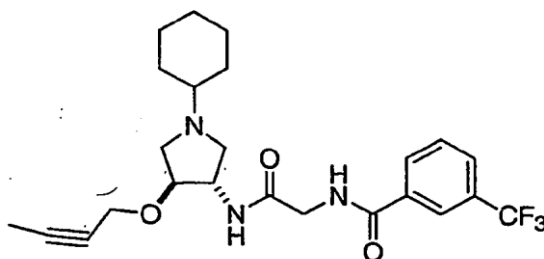
N-(2-(((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El producto (3,7 g, 8,6 mmol) de la etapa D se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 40 minutos, se retiraron los productos volátiles mediante concentración a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un aceite. MS calculado $(M+H)^+$ 332, encontrado 446 $(M+H+TFA)^+$.

Etapa F



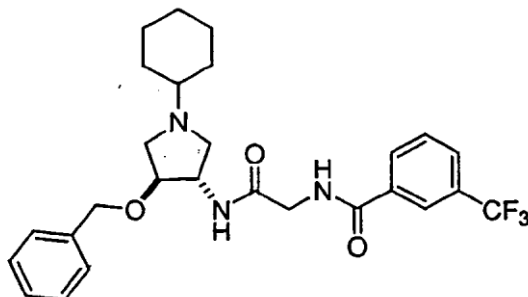
N-(2-(((3S,4S)-1-Ciclohexil-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución del producto intermedio (4,44 mg, 1 mmol) de la etapa E y ciclohexanona (196 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) se añadió NEt_3 (0,42 ml, 3 mmol) seguido de $Na(OAc)_3BH$ (424 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en una solución de NaCl. La solución resultante se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con $NaHO_3$ y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice proporcionó 324 mg del producto deseado. MS calculado $(M+H)^+$ 414, encontrado 414.

Ejemplo 2



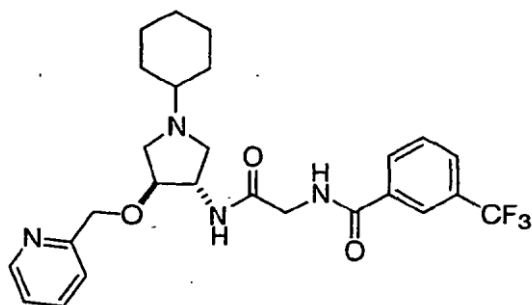
N-(2-(((3S,4S)-4-(But-2-in-1-iloxi)-1-ciclohexilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (41 mg, 0,1 mmol) en THF (3 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió NaH (16 mg, 0,4 mmol) seguido de bromuro de 2-butinilo (9,6 μL , 0,11 mmol). Después de agitarse en el baño de hielo durante 3 horas, se añadió NH_4Cl saturado seguido de EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo. MS calculado $(M+H)^+$ 466, encontrado 466.

Ejemplo 3



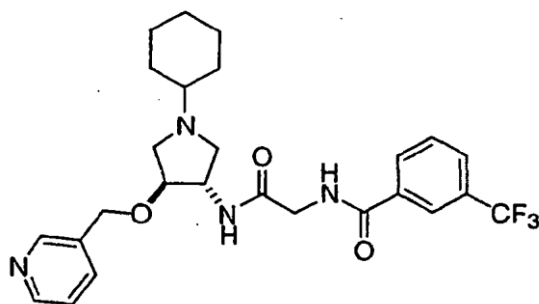
N-(2-((3S,4S)-4-(Benciloxi)-1-ciclohexilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó mediante la alquilación del compuesto del Ejemplo 1 con bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. MS calculado $(M+H)^+$ 504, encontrado 504.

Ejemplo 4



N-(2-((3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(piridin-2-ilmetoxi)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 3. MS calculado $(M+H)^+$ 505, encontrado 505.

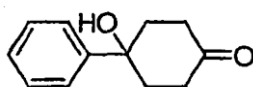
Ejemplo 5



N-(2-((3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(piridin-3-ilmetoxi)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 3. MS calculado $(M+H)^+$ 505, encontrado 505.

Ejemplo 6

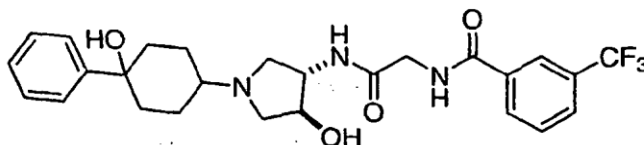
Etapa A



4-Hidroxi-4-fenilciclohexanona. A una solución de 1,4-ciclohexanodiona (6,72 g, 60 mmol) en THF (100 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió una solución 1 M de bromuro de fenil magnesio en THF (20 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con una solución de NH_4Cl . La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:1 de EtOAc/hexanos proporcionó 0,83 g

(22%) del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 190, encontrado 173 (M+H-H₂O)⁺.

Etapla B

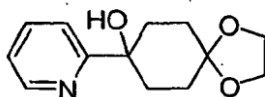


N-(2-((3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)

benzamida. A una solución de la cetona de la etapa A (198 mg, 1,1 mmol) y el producto intermedio de pirrolidina de la etapa E en el Ejemplo 1 (331 mg, 1 mmol) en THF se añadió Na(OAc)₃BH (424 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en una solución de NaCl. La solución resultante se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice proporcionó 150 mg del isómero de movimiento rápido (isómero trans, MS calculado (M+H)⁺ 506, encontrado 506) y 130 mg del isómero de movimiento lento (isómero cis, MS calculado (M+H)⁺ 506, encontrado 506).

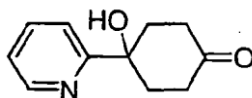
Ejemplo 7

Etapla A



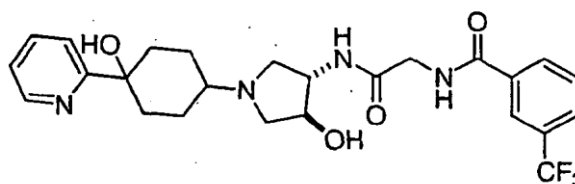
8-Piridin-2-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de 2-bromopiridina (14 g, 88,6 mmol) en éter anhidro (300 ml) refrigerado a -78 °C se añadió lentamente una solución 2,5 M de butyllitio (36 ml). Después de la adición, se continúa la agitación a -78 °C durante 1 hora. A esto se añadió lentamente una solución de cetral de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (15 g, 96 mmol) en éter anhidro (300 ml). Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se continuó la agitación durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa (100 ml) de cloruro de amonio (4,5 g). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno 4 veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cristalización a partir de EtOAc proporcionó 7 g del producto deseado. Las aguas madres se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/EtOAc al 10% para obtener 3 g del producto deseado. MS calculado (M+H)⁺ 236, encontrado 236,0.

Etapla B



4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexanona. El producto anterior se disolvió en THF (30 ml) y en una solución 3 N de HCl en agua (30 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ a la solución con agitación hasta que desapareció el burbujeo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con THF tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc para obtener 5,5 g del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 192, encontrado 192.

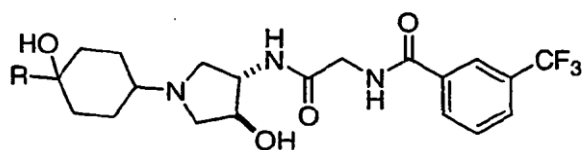
Etapla C



N-(2-((3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)

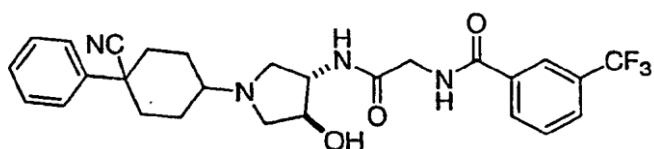
benzamida. La aminación reductora de la cetona de la etapa B con el derivado de pirrolidina de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6 proporcionó el compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 507; encontrado 507.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 6 y 7.



Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
8	4-metilfenil	520
9	3-metilfenil	520
10	2-metilfenil	520
11	4-bromofenil	584
12	3-bromofenil	584
13	4-clorofenil	539
14	3-clorofenil	539
15	4-trifluorometilfenil	574
16	3-trifluorometilfenil	574
17	2-trifluorometilfenil	574
18	4-metoxifenil	536
19	3-metoxifenil	536
20	2-metoxifenil	536
21	Piridin-3-il	507
22	Piridin-4-il	507
23	6-metoxipiridin-3-il	537
24	6-etoxipiridin-3-il	551
25	3,4-metilendioxifenil	550

5 Ejemplo 26

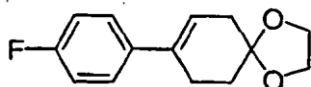


N-[2-((3S,4S)-1-(4-Ciano-4-fenilciclohexil)-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-pirrolidin-3-yl)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.

El compuesto del título se preparó por aminación reductora de 4-ciano-4-fenilciclohexanona con el producto intermedio de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6. MS calculado (M+H)⁺ 515, encontrado 515.

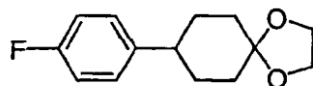
5 Ejemplo 27

Etapa A



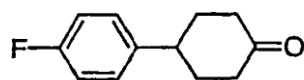
10 **8-(4-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno.** A una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (8,1 g, 50 mmol) en THF (20 ml) a 10 °C se añadió una solución 1 M de bromuro de 4-fluorofenil magnesio en THF (65 ml, 65 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de inactivarla con una solución saturada de NH₄Cl. La solución se extrajo con EtOAc 3 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se recogió en tolueno (80 ml). A esto se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (80 mg). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo con retirada de agua usando un purgador Dean-Stark durante 2 horas. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5%, al 10% y a continuación al 15% proporcionó el compuesto del título (8,8 g, 75%) en forma de un sólido. MS calculado (M+H)⁺ 235, encontrado 235.

Etapa B



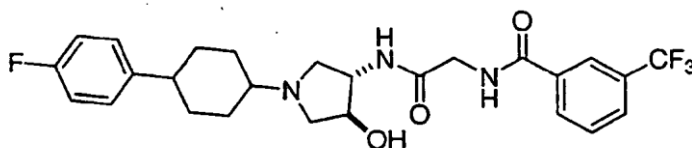
20 **8-(4-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano.** El producto intermedio de la etapa A (8,8 g, 37,6 mmol) se disolvió en tolueno y a esto se añadió PtO₂ (0,5 g). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se retiró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% y a continuación al 10% proporcionó el compuesto del título (8,6 g, 98%) en forma de un aceite. MS calculado (M+H)⁺ 237, encontrado 237.

25 Etapa C



30 **4-(4-Fluorofenil)ciclohexanona.** Una solución del producto intermedio de la etapa B (8,6 g, 36,5 mmol) en tolueno (40 ml), THF (20 ml) y H₂SO₄ al 10% en agua (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 5% y a continuación al 10% proporcionó el compuesto del título (6,0 g, 86%) en forma de un aceite. MS calculado (M+H)⁺ 193, encontrado 193.

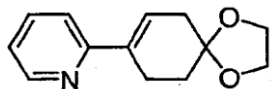
Etapa D



35 **N-[2-((3S,4S)-1-[4-(4-Fluorofenil)ciclohexil]-4-hidroxi-4,5-dihidro-1H-pirrolidin-3-yl)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó por aminación reductora de la cetona de la etapa C con el producto intermedio de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6. MS calculado (M+H)⁺ 508, encontrado 508.

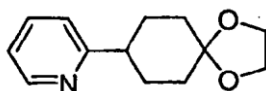
Ejemplo 28

Etapa A



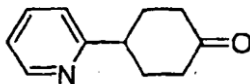
5 **2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)piridina.** El cetal (2 g, 8,5 mmol) obtenido en la etapa A, Ejemplo 7 se disolvió en piridina (40 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. A esto se añadió SOCl_2 (3,1 ml, 42,5 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de hielo y a continuación agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La fase de EtOAc combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos de 0 al 55% proporcionó 1,54 g del compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 218, encontrado 218.

Etapa B



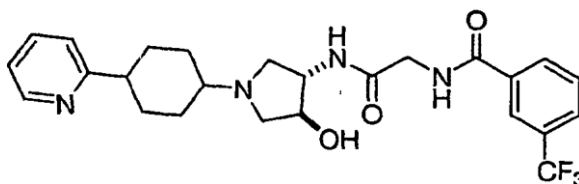
15 **2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-8-il)piridina.** La olefina (1,54 g, 7,1 mmol) obtenida anteriormente se disolvió en MeOH (40 ml) y se añadió Pd/C (160 mg). El sistema se hidrogenó a 365,4 kPa durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 220, encontrado 220.

Etapa C



4-Piridin-3-ilciclohexanona. El cetal anterior se convirtió en cetona por tratamiento con HCl acuoso siguiendo el procedimiento descrito en la etapa B, Ejemplo 7. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 176, encontrado 176.

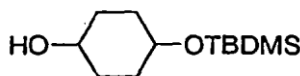
Etapa D



20 **N-(2-(((3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida.** El compuesto del título se preparó por aminación reductora de la cetona obtenida anteriormente con el intermedio de pirrolidina obtenido en la etapa E, Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 490, encontrado 490.

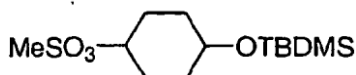
Ejemplo 29

Etapa A



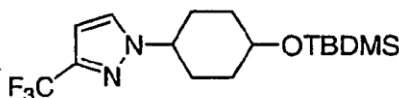
30 **4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanol.** A una solución de 1,4-ciclohexanodiol (5 g, 43 mmol), imidazol (2,92 g, 43 mmol) y NEt_3 (7 ml) en CH_2Cl_2 (100 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6,47 g, 43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 3:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (4,2 g, 42%) en forma de un aceite. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 231, encontrado 231.

Etapa B



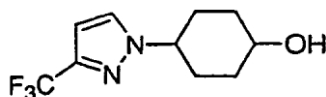
Metanosulfonato de 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexilo. A una solución del producto intermedio de sililo obtenido en la etapa A en CH_2Cl_2 (40 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió NEt_3 (6 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,8 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se diluyó con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (4,6 g, 82%) en forma de un aceite. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 309, encontrado 309.

Etapa C



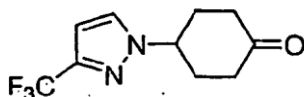
1-(4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. A una solución de 3-trifluorometil-1H-pirazol (1,0 g, 7,35 mmol) en DMF (10 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió NaH (0,3 g, al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de añadir el mesilato (1,13 g, 3,68 mmol) de la etapa B en DMF (5 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 5:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (0,56 g, 44%) en forma de un aceite. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 349, encontrado 349.

Etapa D



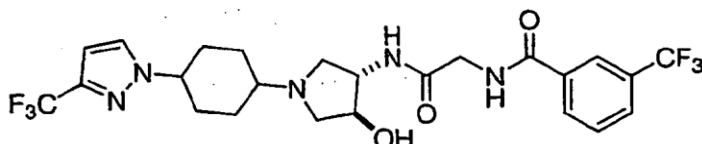
4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol. El producto intermedio (0,56 g, 1,6 mmol) de la etapa C se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y a esto se añadió una solución 1 M de TBAF en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se diluyó con CH_2Cl_2 . La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (0,27 g, 71%) en forma de un aceite. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 235, encontrado 235.

Etapa E



4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona. A una solución de cloruro de oxalilo (0,25 ml, 2,88 mmol) en THF (10 ml) refrigerada a -78 °C se añadió DMSO (0,3 ml, 4,23 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y a esto se añadió una solución del alcohol de la etapa D (0,27 g, 1,15 mmol) en THF (2 ml) seguido de NEt_3 (1 ml, 7,1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (0,22 g, 82%) en forma de un aceite. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 233, encontrado 233.

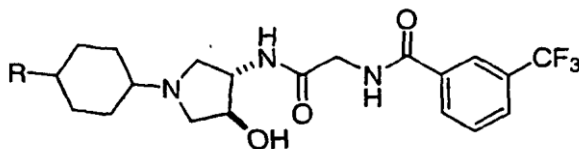
Etapa F



N-{2-[[[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifl

uorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó por aminación reductora de la cetona de la etapa E con el producto intermedio de pirrolidina de la etapa E, Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6. MS calculado (M+H)⁺ 548, encontrado 548.

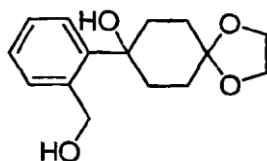
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se describen en los Ejemplos 27-29.



Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
30	3-fluorofenil	508
31	4-clorofenil	523
32	3-clorofenil	523
33	4-bromofenil	568
34	3-bromofenil	568
35	4-metilfenil	504
36	3-metilfenil	504
37	2-metilfenil	504
38	4-metoxifenil	520
39	3-metoxifenil	520
40	Piridin-4-il	490
41	Piridin-3-il	490
42	5-metilpiridin-2-il	504
43	6-metilpiridin-2-il	504
44	Quinolin-4-il	540
45	3-metil-1H-pirazol-1-il	494
46	3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il	508
47	4-trifluorometilfenil	558
48	3-trifluorometilfenil	558
49	3,4-metilendioxfifenil	534

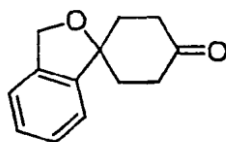
Ejemplo 50

Etapa A



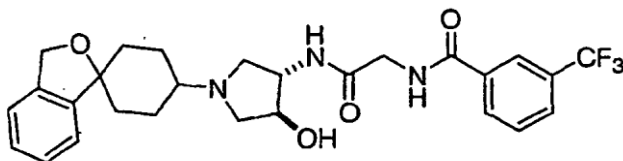
- 5 **8-[2-(Hidroximetil)fenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol.** A una solución de alcohol 2-bromobencílico (3,0 g, 16 mmol) en THF (40 ml) refrigerado a -78 °C se añadió una solución 2,5 M de n-BuLi en hexanos (14,1 ml). La mezcla se agitó a -4 °C durante 1 hora y se volvió a enfriar a -78 °C. A esto se añadió una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (2,5 g, 16 mmol) en THF (10 ml) durante 15 minutos. La agitación se continuó a -78 °C durante 30 minutos y a -4 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH₄Cl en agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre
- 10 MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 5% proporcionó el compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 265, encontrado 287 (M+Na)⁺.

Etapa B



- 15 **3H,4'H-Espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-ona.** El cetal se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ al 80%. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3,5 horas, la solución se concentró. El residuo se recogió en EtOAc. La solución resultante se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró.

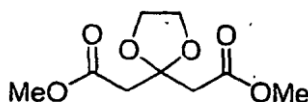
Etapa C



- 20 **N-(2-[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se obtuvo por aminación reductora de la cetona de la etapa B con el producto intermedio de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6. MS (M+H)⁺ 518, encontrado 518.

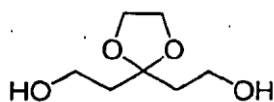
Ejemplo 51

Etapa A



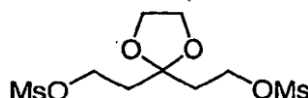
- 25 **2,2'-(1,3-Dioxolan-2,2-diil)diacetato de dimetilo.** A una solución de 4,2 g (24 mmol) de 3-oxopentano-dioato de dimetilo y 2,7 ml (48 mmol) de etilenglicol en 50 ml de cloruro de metileno se añadieron 12 ml (96 mmol) de TMSCl a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 días. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con
- 30 salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado, 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil)diacetato de dimetilo (2,6 g, 12 mmol, rendimiento: 50%): MS (m/e): 219 (M+1)⁺.

Etapa B



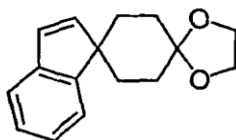
- 5 **2,2'-(1,3-Dioxolan-2,2-diil)dietanol.** A una solución de 2,6 g (12 mmol) de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil)diacetato de dimetilo en 100 ml de THF seco se añadieron 1,4 g (36 mmol) de LAH a 0 °C. A continuación la mezcla de reacción se mantuvo la temperatura de reflujo durante 1 h, y se inactivó con una solución acuosa de NaOH al 15% (3 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche, y se filtró a través de celita. El residuo se lavó dos veces con THF (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 1,3 g (8,0 mmol, rendimiento: 66%) de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil)dietanol: MS (m/e): 163 (M+1)⁺.

Etapa C



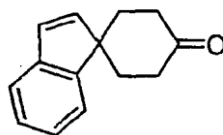
- 10 **Dimetanosulfonato de 1,3-dioxolan-2,2-diildietano-2,1-diilo.** A una solución de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil) dietanol (1,3 g, 8,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió trietilamina (3,4 ml, 24 mmol) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a -40 °C y a continuación se añadió gota a gota cloruro de mesilo (1,65 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min, y a continuación se calentó de forma gradual hasta 0 °C. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los
15 extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación se evaporaron para proporcionar el producto en bruto, dimetanosulfonato de 1,3-dioxolano-2,2-diildietano-2,1-diilo: MS (m/e): 319 (M+1)⁺.

Etapa D



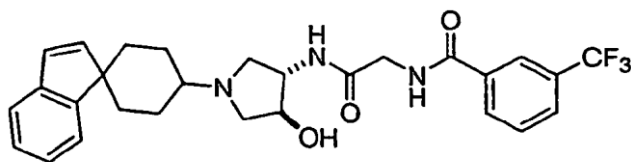
- 20 **Diespiro[1,3-dioxolan-2,1'ciclohexano-4',1''-indeno].** A una solución de indeno (0,5 g, 4,3 mmol) en THF (10 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió una solución 1 M de LHMDs en THF (8,6 ml, 8,6 mmol). Después de agitarse durante 30 minutos, se añadió una solución del dimesilato en bruto anterior en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición de agua fría. La solución resultante se extrajo con EtOAc dos veces. El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de
25 sílice eluyendo con una mezcla 1:5 de EtOAc/hexanos proporcionó 250 mg (26%) del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 243, encontrado 243.

Etapa E



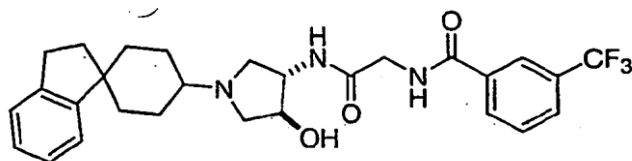
- 30 **4H-Espiro[ciclohexano-1,1'-inden]-4-ona.** A una solución del cetal de la etapa D (0,24 g, 1 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de HCl 1 N (3 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución se diluyó con EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:5 de EtOAc/hexanos proporcionó 170 mg (86%) del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 199, encontrado 199.

- 35 Etapa F



N-(2-(((3S,4S)-4-Hidroxi-1-espino[ciclohexano-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductora del producto intermedio de pirrolidina en la etapa E, Ejemplo 1 con la cetona de la etapa E usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6 proporcionó el compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 514, encontrado 514.

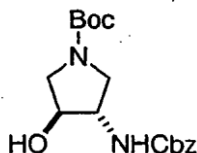
Ejemplo 52



N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-inden]-4-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La hidrogenación del compuesto del Ejemplo 52 usando Pd/C como catalizador proporcionó el compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 516; encontrado 516.

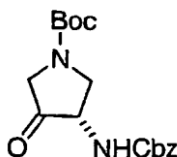
Ejemplo 53

Etapas A



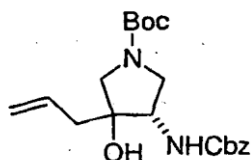
(3S,4S)-3-(((Benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 1,4 g de la amina obtenida en la etapa C en el Ejemplo 1 (6,9 mmol) en THF (40 ml) se añadieron 2,1 g de CbzSu (8,4 mmol) seguido de Et₃N (1,1 ml, 7,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc/agua. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano/EtOAc proporcionó 1,6 g (68%) del compuesto del título. MS encontrado: 237,2 (M-Boc+1)⁺, 336,9 (M+1)⁺, 359,2 (M+Na)⁺.

Etapas B



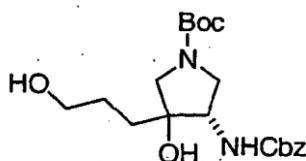
(3S)-3-(((Benciloxi)carbonil)amino)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 0,7 ml de cloruro de oxalilo en THF (10 ml) refrigerada a -78 °C se añadieron 1,5 ml de DMSO anhidro. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de 1,6 g del alcohol intermedio de la etapa A en 20 ml de THF anhidro, que se siguió de la adición de 2,3 ml de trietilamina. Se retiró el baño frío. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con 50/50 ml de EtOAc/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla 2:1 de hexano/EtOAc proporcionó 1,44 g del compuesto del título. MS (M+H)⁺ 335.

Etapas C



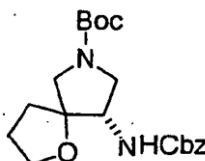
5 **(4S)-3-Alil-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-propil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.** A una solución de 1,44 g de la cetona de la etapa B en 20 ml de THF anhidro refrigerada a 0 °C se añadieron 6,2 ml de una solución de bromuro de alil magnesio 1 M. El color se volvió oscuro de inmediato. Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 50/50 ml de EtOAc/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla 3:1 - 2:1 de hexano/EtOAc como eluyente proporcionó 0,85 g del compuesto del título. MS (M+H)⁺ 377.

Etapa D



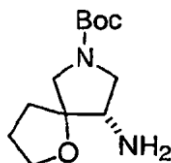
10 **(4S)-4-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-propil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.** A una solución de 0,85 g de alcohol alílico de la etapa C en 20 ml de THF anhidro se añadieron 15 ml de una solución de 9-BBN 0,5 N. La reacción se agitó durante 2 días. Se añadió agua (0,5 ml) y a continuación 1 ml de H₂O₂ al 30% y 1 ml de NaOAc/agua. Después de agitarse durante 1 h, se separó la fase orgánica. La solución acuosa se neutralizó con HCl y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc puro como eluyente proporcionó 0,80 g del compuesto del título. MS (M+H)⁺ 395.

Etapa E



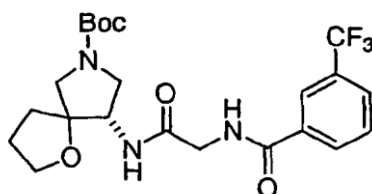
20 **(9S)-9-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.** A una solución de 0,80 g del diol de la etapa D en 15 ml de diclorometano a 0 °C se añadieron 0,2 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,8 ml de trietilamina. Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc/agua y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexano al 15% hasta EtOAc al 100% como eluyente proporcionó 0,32 g del compuesto del título. MS (M+H)⁺ 377.

Etapa F



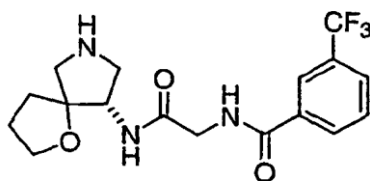
30 **(9S)-9-Amino-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.** La muestra obtenida anteriormente (0,3 g) se disolvió en 10 ml de metanol. A esto se añadieron 0,2 g de Pd/C. La mezcla se agitó en un globo de H₂ de una atmósfera durante una noche y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para obtener 0,22 g de producto en bruto. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de EtOAc/MeOH proporcionó 0,13 g (64%) del compuesto del título. MS encontrado: 143,1 (M-Boc+1).

Etapa G



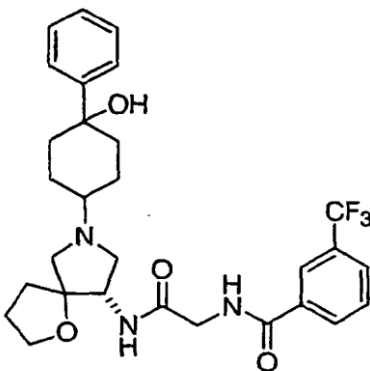
5 **(9S)-9-[[[3-(Trifluorometil)benzoil]amino}acetil]amino]-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo.** A una solución de la amina de la etapa F (0,13 g, 0,54 mmol) y ácido (3-trifluorometilbenzoilamino)acético (0,133 g, 0,54 mmol) en DMF (7 ml) en un baño de hielo se añadió reactivo BOP (0,238 g, 0,54 mmol) seguido de trietilamina (0,5 ml, 3,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a 60 °C en alto vacío. El residuo se recogió en una solución acuosa de EtOAc/NaHCO₃. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc proporcionó 0,18 g (70%) del compuesto del título en forma de una mezcla de dos diastereómeros. MS (M+H)⁺ 472.

Etapa H



15 **N-(2-[(9S)-1-Oxa-7-azaespiro[4,4]non-9-ilamino]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El producto intermedio de la etapa G (0,18 g) se mezcló con 5 ml de HCl/dioxano 4 N. La solución se agitó durante 2 h y se concentró al vacío. MS (M+H)⁺ 372.

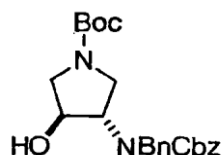
Etapa I



20 **N-(2-[(9S)-7-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)-1-oxa-7-azaespiro[4,4]non-9-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución de la amina de la etapa H (90 mg, 0,243 mmol) y 4-hidroxi-4-fenil-ciclohexanona (43 mg, 0,226 mmol) en THF (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (129 mg, 0,61 mmol) seguido de Et₃N (0,29 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en una solución acuosa de EtOAc/NaHCO₃. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó dos isómeros. MS: 546,4 (M+1)⁺.

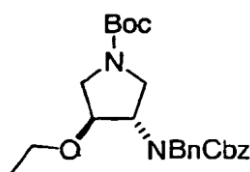
Ejemplo 54

Etapa A



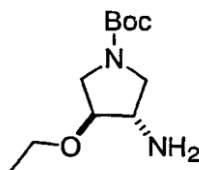
(3S,4S)-3-[Bencil[(benciloxi)carbonil]amino]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución del producto intermedio de la etapa B en el Ejemplo 1 (3,2 g, 11 mmol) y N-(benciloxycarbonilo)succinimida (4,23 g, 11 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NEt₃ (4,6 ml, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos al 30% proporcionó el compuesto del título (2,5 g, 53%) en forma de un aceite. MS calculado (M+H)⁺ 427, encontrado 449 (M+Na)⁺.

Etapa B



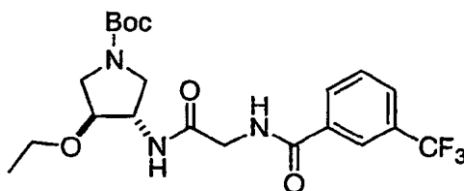
(3S,4S)-3-[Bencil[(benciloxi)carbonil]amino]-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución del producto intermedio anterior (1 g, 2,3 mmol) en THF (6 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió NaH (184 mg, 4,6 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió yodoetano (0,96 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con una solución de NH₄Cl en agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos proporcionó el compuesto del título (0,9 g, 90%) en forma de un aceite. MS (M+H)⁺ 455, encontrado 478 (M+Na)⁺.

Etapa C



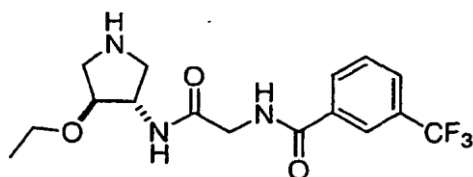
(3S,4S)-3-Amino-4-etoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto intermedio anterior (2,0 g, 4,5 mmol) se disolvió en MeOH. A esto se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (0,2 g). La mezcla se agitó a una presión de 379,2 kPa durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. MS calculado (M+H)⁺ 231, encontrado 231.

Etapa D



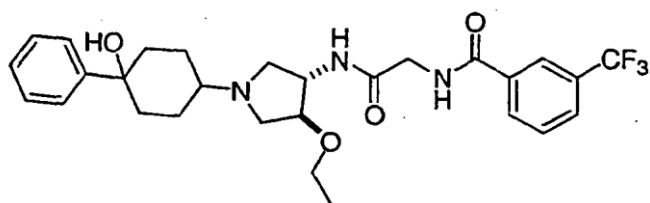
(3S,4S)-3-Etoxi-4-[[[3-(trifluorometil)benzoi]amino]acetil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de la amina (1,0 g, 4,43 mmol) y ácido (3-trifluorometilbenzoi)amino)acético (1,09 g, 4,43 mmol) en DMF (20 ml) refrigerada en un baño de hielo se añadió BOP (1,96 g, 4,43 mmol) seguido de NEt₃ (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (1,8 g, 88%) en forma de un sólido. MS (M+H)⁺ 460, encontrado 460.

Etapa E



N-(2-((3S,4S)-4-Etoxipirrolidin-3-il)amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El producto intermedio anterior se disolvió en HCl 4 N en dioxano (20 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se retiró para obtener un sólido. MS calculado (M+H)⁺ 360, encontrado 360.

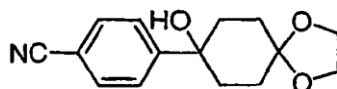
Etapa F



N-(2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductora de la amina anterior con la cetona de la etapa A en el Ejemplo 6 usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 6 proporcionó el compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 534, encontrado 534.

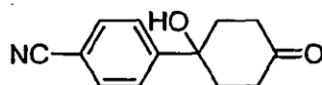
Ejemplo 55

Etapa A



4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)benzonitrilo. Una solución de 4-bromobenzonitrilo (10 g, 0,055 mol) en 260 ml de THF seco y 70 ml de hexano seco en atmósfera de argón se enfrió a -100 °C en un baño de nitrógeno líquido-Et₂O. Se añadió gota a gota n-Butilitio (34,3 ml, 0,055 mol, solución 1,6 M en hexano) de modo que la temperatura interna no excediera de -95 °C. La solución de color naranja se agitó durante un período de tiempo adicional de 10 min de -100 °C a -95 °C y a continuación se trató gota a gota durante 10 min con una solución de cetil de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (8,75 g, 0,055 mol) en 55 ml de THF seco, manteniendo de nuevo cuidadosamente la temperatura por debajo de -95 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min de -100 °C a -95 °C, se permitió que se calentara a 20 °C y se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para obtener 14,1 g de un sólido cristalino de color blanco. La trituración con Et₂O proporcionó 9,9 g (70% de rendimiento) de cristales de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,6-2,2 (8 H, m, ciclohexano), 3,97 (4 H, s, cetil), 7,63 (4 H, s, Ar); MS: 260 (M+1)⁺.

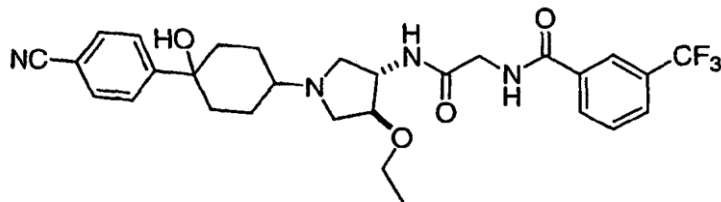
Etapa B



4-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)benzonitrilo. Se disolvió 4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)benzonitrilo (520 mg, 2,0 mmol) en una mezcla de disolventes de 10 ml de THF y 10 ml de una solución acuosa de HCl 1 N a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 7-8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un residuo de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice (calidad de cromatografía ultrarrápida) con acetato de etilo-hexano al 40% proporcionaron 410 mg (95%) del producto deseado: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,7 (2 H, d,

J = 11,0 Hz), 7,42 (2 H, d, J = 10,7 Hz), 4,10 (H, s), 2,79-2,74 (2 H, m), 2,63-2,49 (2 H, m), 1,95-1,89 (2 H, m), 1,67-1,59 (2 H, m); MS: 216 (M+1)⁺.

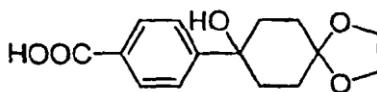
Etapla C



- 5 **N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-etoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** La aminación reductora de la cetona anterior con el producto intermedio de la Etapa E en el Ejemplo 54 usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor proporcionó el compuesto del título después de la cromatografía. MS: 559 (M+1)⁺.

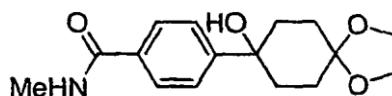
Ejemplo 56

10 Etapa A



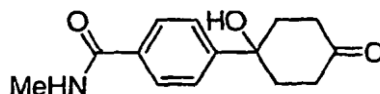
- 15 **Ácido 4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)benzoico.** Una mezcla de 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)benzonitrilo (7,5 g, 0,029 mol) en 190 ml de 2-metoxietanol y 190 ml de NaOH 2,5 N se calentó en un baño de vapor durante 15 h. La solución se enfrió en un baño de hielo, se ajustó a pH 7-8 con HCl concentrado, y se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua (375 ml), y el pH se ajustó a 2 con HCl. El sólido de color canela se retiró por filtración y se lavó con agua para proporcionar 7,6 g (94% de rendimiento) de ácido 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)benzoico: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,6-2,3 (8 H, m, ciclohexano), 4,00 (4 H, s, cetal), 7,60 (2 H, s, Ar), 8,00 (2 H, Ar); MS: 279 (M+1)⁺.

Etapa B



- 20 **4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-N-metilbenzamida.** Se disolvieron ácido 4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)benzoico (560 mg, 2 mmol), metilamina (1,2 ml, solución 2,0 M en THF), reactivo BOP (1,07 g, 2,4 mmol) y 0,8 ml (6 mmol) de trietilamina en 15 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice (calidad de cromatografía ultrarrápida) con acetato de etilo-hexano al 50% proporcionaron 410 mg (70%) del producto deseado: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,76 (2 H, d, J = 11,2 Hz), 7,56 (2 H, d, J = 10,9 Hz), 5,01 (H, s), 3,90 (4 H, s), 3,37 (3 H, s), 2,80-2,75 (2 H, m), 2,60-2,45 (2 H, m), 1,95-1,90 (2 H, m), 1,63-1,52 (2 H, m); MS: 292 (M+1)⁺.

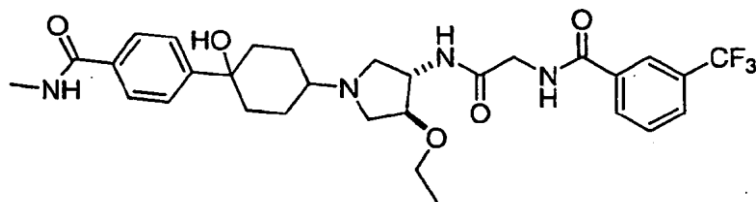
Etapa C



- 30 **4-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metilbenzamida.** Se disolvió 4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-N-metilbenzamida (410 mg, 1,4 mmol) en una mezcla de disolventes de 7 ml de THF y 7 ml de una solución acuosa 1 N de HCl a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 7-8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para obtener un residuo de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice (calidad de cromatografía ultrarrápida) con acetato de etilo-hexano al 40% proporcionaron 410 mg (90%) del producto deseado: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,78 (2 H, d, J = 11,2 Hz), 7,51 (2 H, d, J = 10,9

Hz), 4,10 (H, s), 3,37 (3 H, s), 2,79-2,74 (2 H, m), 2,63-2,49 (2 H, m), 1,95-1,89 (2 H, m), 1,67-1,59 (2 H, m); MS: 248 (M+1)⁺.

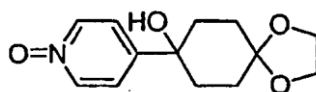
Etapla D



- 5 **N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó por aminación reductora de la cetona anterior con el producto intermedio de la Etapa E en el Ejemplo 54 usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor seguido de cromatografía. MS (M+H)⁺ 591.

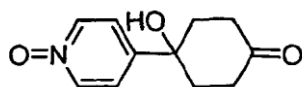
Ejemplo 57

- 10 Etapa A



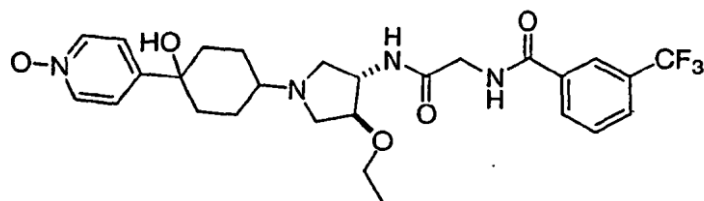
- 15 **8-(1-Oxidopiridin-4-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol.** A una solución de 2,35 g (10 mmol) de 8-piridin-4-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7) en 20 ml de cloruro de metileno se añadieron 2,6 g (15 mmol) de mCPBA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (2,45 g, 98%).

Etapla B



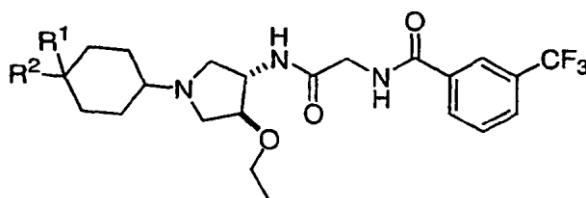
4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexanona. El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-(1-oxidopiridin-4-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol usando el mismo procedimiento típico de desprotección.

- 20 Etapa C



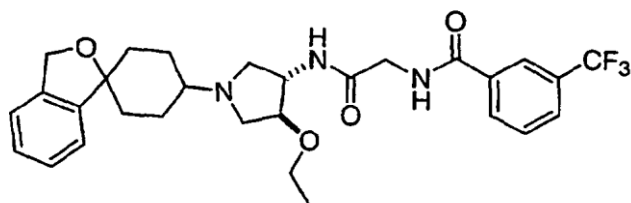
N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando el procedimiento típico de aminación reductora. MS (M+H)⁺ 551.

- 25 Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos análogos a los de los Ejemplos 54-57.

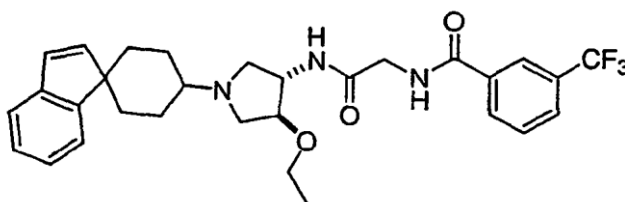


Ejemplo N°	R ¹	R ²	MS (M+H) ⁺
58	OH	4-metilfenil	548
59	OH	4-metoxifenil	564
60	OH	3-metoxifenil	564
61	OH	4-fluorofenil	552
62	OH	3-fluorofenil	552
63	OH	4-clorofenil	568
64	OH	3,4-metilendioxifenil	578
65	OH	piridin-2-il	535
66	OH	piridin-3-il	535
67	OH	piridin-4-il	535
68	OH	4-metilpiridin-2-il	549
69	OH	5-metilpiridin-2-il	549
70	OH	6-metilpiridin-2-il	549
71	OH	6-metoxipiridin-3-il	565
72	OH	1-oxidopiridin-3-il	551
73	OH	1-oxidopiridin-2-il	551
74	OH	quinolin-4-il	585
75	OH	3-cianofenil	559
76	OH	3-(metilaminocarbonil)fenil	591
77	H	piridin-3-il	519
78	H	piridin-4-il	519
79	H	piridin-2-il	519
80	H	1-oxidopiridin-2-il	535
81	H	1-oxidopiridin-3-il	535
82	H	1-oxidopiridin-4-il	535
83	H	6-metoxipiridin-3-il	549

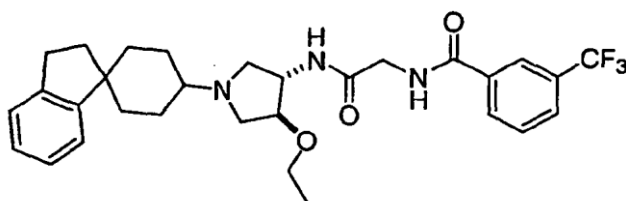
84	H	4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil	631
85	H	5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il	632
86	H	6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il	632
87	H	4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil	644
88	H	3-metil-1H-pirazol-1-il	522
89	H	3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il	576

Ejemplo 90

5 **N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a la que se describe en el Ejemplo 54. MS calculado $(M+H)^+$ 546, encontrado 546.

Ejemplo 91

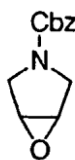
10 **N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-espiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a la que se describe en el Ejemplo 52. MS calculado $(M+H)^+$ 542, encontrado 542.

Ejemplo 92

15 **N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-il)-4-etoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a la que se describe en el Ejemplo 54. MS calculado $(M+H)^+$ 544, encontrado 544.

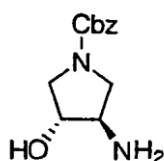
Ejemplo 93

Etapas A



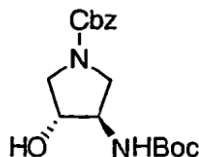
6-Oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de bencilo. A una solución de 30 g (133 mmol) de 3-pirrolina-1-carboxilato de bencilo en 700 ml de cloruro de metileno se añadieron 57,2 g (200 mmol) de mCPBA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con 250 ml de una solución acuosa de NaHSO_3 al 20%. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (250 ml x 2) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice con EtOAc-Hexano al 40% proporcionó el compuesto del título (24 g, 83%). MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 220.

Etapas B



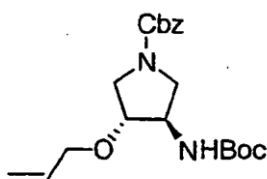
(3S,4S)-3-Amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 20,7 g (94,4 mmol) de 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de bencilo en 80 ml de metanol se añadieron 80 ml de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó un residuo de aceite (22,3 g, 94,4 mmol), que se usó directamente para la siguiente reacción de protección de N-Boc. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 237.

Etapas C



(3S,4S)-3-[(*tert*-Butoxycarbonil)amino]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 22,3 g (94,4 mmol) del amino alcohol anterior en 200 ml de THF se añadieron 26,8 g (123 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 17,1 ml (123 mmol) de trietilamina a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (250 ml x 2) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice con EtOAc-Hexano al 70% proporcionó el compuesto del título (27,3 g, 86%). MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 337.

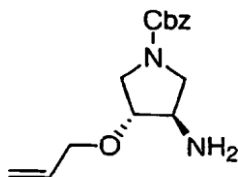
Etapas D



(3S,4S)-3-(Aliloxi)-4-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 26 g (77 mmol) de 3-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo en 120 ml de THF se añadieron 5 g (211 mmol) de hidruro sódico a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se añadieron 10 ml (115 mmol) de bromuro de alilo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó de forma continua a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) para inactivar la reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía

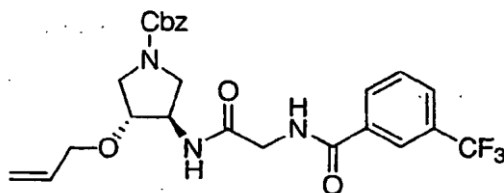
sobre una columna de gel de sílice con EtOAc-hexano al 25% proporcionó el compuesto del título (21,3 g, 73%). MS (M+H)⁺ 377.

Etapas E



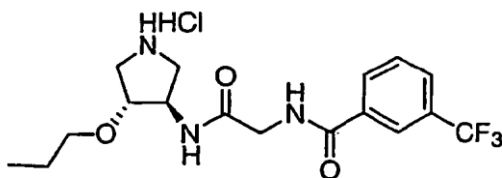
- 5 **(3S,4S)-3-(Aliloxi)-4-aminopirrolidina-1-carboxilato de bencilo.** A una solución de 21,3 g (56,6 mmol) de 3-(aliloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo en 125 ml de THF se añadieron 250 ml de una solución 4 N de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se concentró a presión reducida para obtener un residuo de aceite. Este residuo se disolvió de nuevo en 200 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se ajustó a pH 7-8, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo de aceite. La cromatografía sobre una columna de gel de sílice con MeOH-EtOAc al 5% proporcionó el compuesto del título (10,5 g, 68%). MS (M+H)⁺ 277.

Etapas F



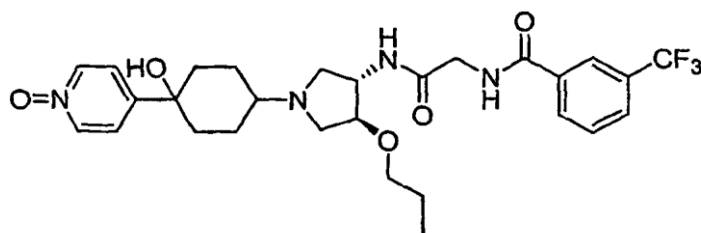
- 15 **(3S,4S)-3-(Aliloxi)-4-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo.** A una solución de 10 g (36 mmol) de 3-(aliloxi)-4-aminopirrolidina-1-carboxilato de bencilo en 150 ml de DMF se añadieron 12 g (105 mmol) de N-metil morfolina, 19 g (44 mmol) de reactivo BOP y 10 g (39 mmol) del derivado ácido de glicina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La cromatografía directa sobre una columna de gel de sílice con EtOAc-hexano al 50% proporcionó el compuesto del título (14,5 g, 79,8%). MS (M+H)⁺ 506.

Etapas G



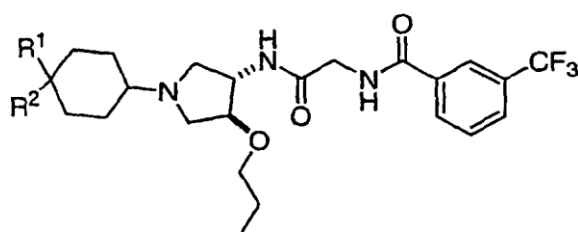
- 25 **Hidrocloreuro de N-(2-Oxo-2-[(3S,4S)-(4-propoxipirrolidin-3-il]amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución de 3,7 g de 3-(aliloxi)-4-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo en 35 ml de metanol se añadieron 3,6 ml de una solución acuosa 6 N de HCl y 171 mg de Pd/C (al 10% sobre carbono). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (275,8 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,73 g, 58%). MS (M+H)⁺ 374.

Etapas H



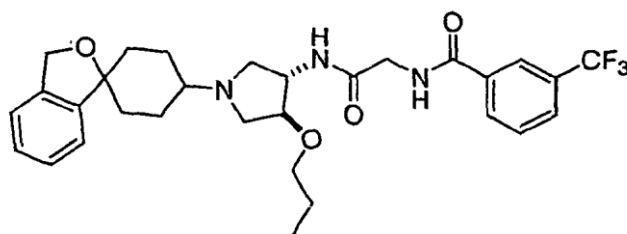
5 **N-[2-((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** Este compuesto se sintetizó a partir del hidrocloreto de N-(2-oxo-2-[[4-propoxipirrolidin-3-il]amino]etil)-3-(trifluorometil)benzamida y 4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexanona de acuerdo con un procedimiento típico de aminación reductora. MS (m/e): 565 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 93.

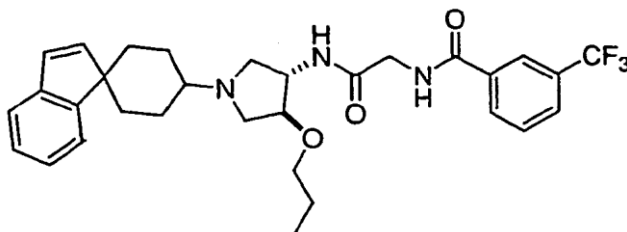


Ejemplo N°	R ¹	R ²	MS (M+H) ⁺
94	OH	fenil	548
95	OH	4-metoxifenil	578
96	OH	3,4-metilendioxfifenil	592
97	OH	piridin-2-il	549
98	OH	piridin-3-il	549
99	OH	piridin-4-il	549
100	OH	quinolin-4-il	599
101	OH	6-metoxipiridin-3-il	579
102	OH	4-metilpiridin-2-il	563
103	OH	5-metilpiridin-2-il	563
104	OH	6-metilpiridin-2-il	563
105	OH	6-metoxipiridin-2-il	579
106	OH	1-oxidopiridin-3-il	565
107	H	piridin-3-il	533

108	H	piridin-4-il	533
109	H	3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il	550
110	H	3-metil-1H-pirazol-1-il	536
111	H	1-oxidopiridin-3-il	549

Ejemplo 112

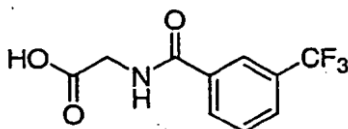
- 5 **N-(2-Oxo-2-((3S,4S)-4-propoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexano]-4'-il)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a la que se describe en el Ejemplo 93. MS calculado $(M+H)^+$ 560, encontrado 560.

Ejemplo 113

- 10 **N-(2-Oxo-2-((3S,4S)-4-propoxi-1-espiro[ciclohexano-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a la que se describe en el Ejemplo 93. MS calculado $(M+H)^+$ 556, encontrado 556.

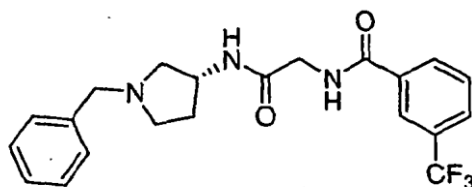
Ejemplo 114

Etapas A



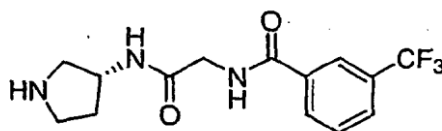
- 15 **Ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)acético.** A una solución con agitación rápida de glicina (15,014 g, 0,20 mol) en MeCN (400 ml) y NaOH 2 M (250 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)-benzoílo (41,714 g, 0,20 mol) en 75 ml de MeCN durante 30 min. La solución turbia de color amarillo se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 M a pH = 3, seguido de la retirada de MeCN en un rotavapor. A continuación se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (400 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido de color amarillo claro (48,53 g), que se trituró con tolueno (500 ml). Después de la filtración, el producto sólido se lavó con tolueno frío hasta que el filtrado no presentó color. Después de secar a alto vacío durante un fin de semana, se obtuvieron 44,60 g (90%) de un producto en forma de un polvo de color blanco. MS $(M+H)^+$ = 248,1. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 12,70 (s a, 1 H), 9,17 (m, 1 H), 8,20 (dd, 2 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 3,97 (d, 2 H).

- 25 Etapas B



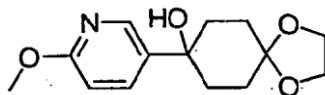
N-(2-((3R)-1-bencilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución de ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)acético (4,2 g, 17 mmol) y NMM (2,8 ml, 25,5 mmol) en THF seco (30 ml) de -10 a -15 °C en atmósfera de N₂, se añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (2,4 ml, 17,85 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se convirtió de forma gradual a un color rosa. Después de 15 min, se añadió gota a gota una solución de (3R)-1-bencilpirrolidin-3-amina (3,0 g, 17 mmol) en THF (15 ml) al anhídrido mezclado anterior durante 20 min, manteniendo temperatura de la reacción < -10 °C. La mezcla de reacción se convirtió a un color rojo oscuro. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc x 3, se secó, se filtró y se concentró para dar un sólido de color naranja. Se añadió MeCN y se concentró para retirar EtOAc. A continuación se añadió MeCN (15-20 ml) para proporcionar una suspensión, que se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 min. Después de la filtración, el producto sólido se aclaró con MeCN frío (10-15 ml) hasta que el filtrado no presentó color. Después de secar a alto vacío durante una noche, se obtuvieron 5,0 g (73%) de un producto sólido de color amarillo pálido. MS (M+H⁺) = 406,2; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,25 (m, 6 H), 7,06 (m, 1 H), 6,39 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,04 (d, 2 H), 3,62 (d, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 2,36 (m, 2 H).

Etapas C



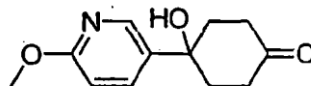
N-((R)-Pirrolidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida. A un matraz agitador de Parr que contiene el compuesto de la etapa B (14,0 g, 34,5 mmol) disuelto en MeOH (50 ml) se añadió hidróxido de paladio (2,8 g, 20% en peso). La suspensión se agitó a ta en atmósfera de hidrógeno (379,2 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco; rendimiento 10,5 g, 97%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,06 (t, 1 H), 8,20 (m, 3 H), 7,94 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 3,89 (d, 2 H), 3,00 - 3,22 (m, 4 H), 2,82 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H); MS m/z = 316,3 (M+H)⁺.

Etapas D



8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol. En un matraz de tres bocas seco, se disolvió 5-bromo-2-metoxipiridina (12,6 g, 67,2 mmol) en THF seco (130 ml) y se enfrió a -78° C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M en hexanos (28,2 ml, 70,4 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 50 min. Se añadió lentamente a la mezcla de piridina una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (10,0 g, 64,0 mmol) en THF seco (25 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 80 min. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 10% proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo; rendimiento 16,5 g, 62,2 mmol, 97%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 3,96 (t, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 2,21 (s, 1 H), 2,08 (m, 4 H), 1,82 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H); MS m/z = 266,1 (M+H)⁺.

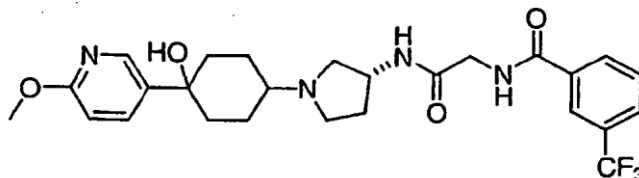
Etapas E



4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona. A una solución del cetal de la etapa D (11,5 g, 43,3 mmol) en THF (100 ml) se añadió HCl 3 N (75 ml) y la solución se agitó durante una noche a ta. El pH de la solución se ajustó a 11

mediante la adición de una solución 3 N de NaOH. Después de retirar la mayoría del THF por evaporación rotatoria, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo; rendimiento 8,2 g, 37,1 mmol, 86%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,91 (m, 2 H), 2,78 (s, 1 H), 2,32 (m, 2 H), 2,21 (m, 4 H); MS m/z = 222,1.

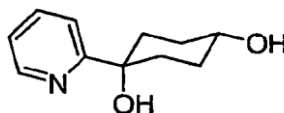
Etapa F



N-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil-3-trifluorometil-benzamida. A un matraz seco que contiene una solución de N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil-3-trifluorometil-benzamida (5,0 g, 15,9 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,0 l) se añadió la cetona de la etapa E (4,56 g, 20,6 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (6,72 g, 31,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a ta. La reacción se neutralizó con NaOH 1 N (250 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para obtener un sólido pegajoso. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con NH₄OH al 1%/MeOH al 15%/EtOAc proporcionó el isómero deseado en forma de un sólido de color blanco; rendimiento (solamente para el isómero menos polar) 3,68 g, 7,1 mmol, 45%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,75 (dd, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,87 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 2,27 (m, 4 H), 2,11 (s, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,64 (m, 5 H); MS m/z = 521,2 (M+H).

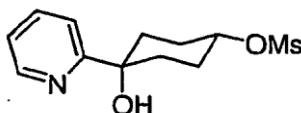
Ejemplo 115

Etapa A



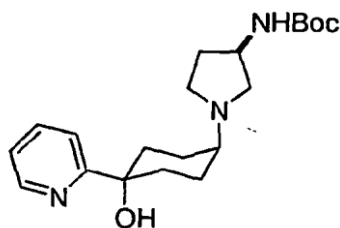
cis-1-Piridin-2-ilciclohexan-1,4-diol. A una solución de LAH (50 ml, 1,0 M en THF) en un matraz de cuatro bocas de 1 l se añadió THF (150 ml), y a continuación se añadió gota a gota una solución de 4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexanona (10,0 g, 52,3 mmol) en THF (100 ml) durante 1,5 h. La temperatura de reacción fue aproximadamente 30 °C de principio a fin. La reacción se completó como se juzga mediante el análisis por HPLC y el HPLC también mostró una proporción 1:9 del diol trans respecto al diol cis. La reacción se inactivó mediante la adición lentamente de agua (8 ml) y NaOH al 15% (2 ml), y la mezcla se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró para obtener un aceite (10,1 g), que se cromatografió sobre gel de sílice (350 g), eluyendo con TEA al 1%/IPA al 5%/hexano (400 ml) y a continuación con TEA al 1%/IPA al 15%/tBME al 10%/hexano (6 l). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener cis-1-piridin-2-ilciclohexan-1,4-diol (6,3 g, 63%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 194,3 (M+H, 100%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (dd, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 3,82-3,76 (m, 1 H), 2,56-2,49 (m, 1 H), 2,01-1,98 (m, 2 H), 1,96-1,84 (m, 2 H), 1,80-1,75 (m, 2 H), 1,64-1,58 (m, 2 H).

Etapa B



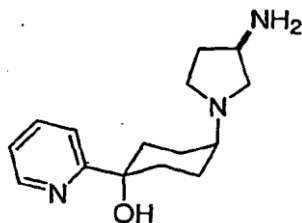
Metanosulfonato de cis-4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexilo. A una solución del alcohol de la etapa A (6,3 g, 32,6 mmol) y TEA (13,6 ml, 97,8 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió cloruro de mesilo (3,78 ml, 48,9 mmol). Después de agitarse durante 1,5h, la reacción se completó como se juzga mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de KHCO₃ al 20% (40 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con KHCO₃ al 10%, y a continuación con solución salina, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en tolueno (100 ml) a 70 °C y el sólido se secó con aire para producir un sólido cristalino (5,25 g, 59,4%). LCMS: 272,3 (M+H⁺, 100%); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,86-4,77 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,30-2,10 (m, 4 H), 1,96-1,88 (m, 2 H), 1,80-1,78 (m, 2 H).

Etapa C



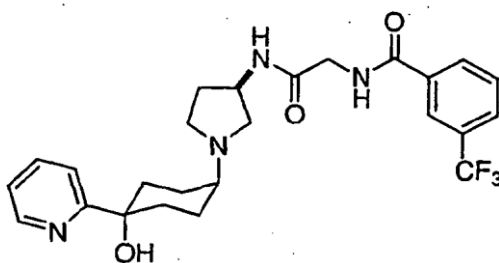
5 **[(3R)-1-(*trans*-4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo.** Se pesaron el metanosulfonato de 4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexilo (0,245 g, 0,9 mmol) y el (3R)-pirrolidina-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 8,59 mmol) en un tubo de horno microondas. La mezcla de reacción sin diluir se puso en el horno microondas durante 15 minutos a 71 °C. La mezcla se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con NH₄OH al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 10/90), proporcionando [(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo. LC/MS: 362,2 (M+H, 100%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,52 (m, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 4,86 (s a, 2 H), 4,20 (s a, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,31 (s, 1 H), 2,27-2,17 (m, 3 H), 2,04-1,98 (m, 2 H), 1,78-1,74 (m, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

Etapa D



15 ***trans*-4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilciclohexanol.** Al [(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,14 mmol) se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (3 ml) a ta. Después de agitarse durante 5 minutos, el producto precipitó. A la mezcla se le añadió metanol (0,6 ml) y la solución se hizo transparente en su mayor parte con algún material gomoso presente. La reacción se completó después de dos horas y media como se juzga mediante HPLC y LCMS. Esta mezcla resultante se concentró para obtener la sal de HCl de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilciclohexanol (72 mg, 99%). LC/MS: 262,1 (M+H, 100%).

Etapa E

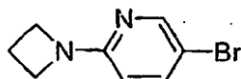


25 **N-(2-[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida.** A una solución de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilciclohexanol (69 mg, 0,26 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió TEA (0,10 ml) y otra solución de ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (60 mg, 0,24 mmol), e hidrócloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (50 mg, 0,26 mmol) en THF (5,0 ml) a ta, y a continuación se añadió DMF (0,07 ml) y una cantidad adicional de TEA (0,05 ml) para contenerlo todo en una solución. La reacción se agitó a ta durante una noche y se inactivó con agua (25 ml), y se extrajo con acetato de etilo (4 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con NH₄OH al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 10/90), seguido de purificación mediante HPLC, eluyendo con TFA al 0,05% en CH₃CN/agua, para producir la sal de TFA bis(trifluoroacetato) de N-(2-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (68 mg, 57%). LRMS: 491 (M+H, 100%). RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,20 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 6,96 (s, 2

H), 4,37 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 HH), 2,88 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,52 (m, 2 H), 2,44 (c, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 1,65 (m, 3 H), 1,40 (m, 2 H).

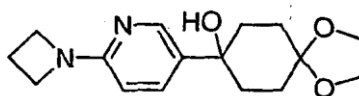
Ejemplo 116

Etapa A



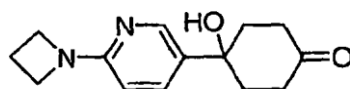
2-Azetidin-1-il-5-bromopiridina. Una mezcla de sal de HCl de azetidina (590 mg, 6,3 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (1,11 g, 6,3 mmol), Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) y DMSO seco (7 ml) se agitó y se calentó a 95 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El sólido se trató con H_2O , y se extrajo con CH_2Cl_2 x 3. Las fases orgánicas combinadas se secaron, y se filtraron para proporcionar 1,15 gramos (86%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 213,0/215,0. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 4,03 (t, 4 H), 2,40 (c, 2 H).

Etapa B



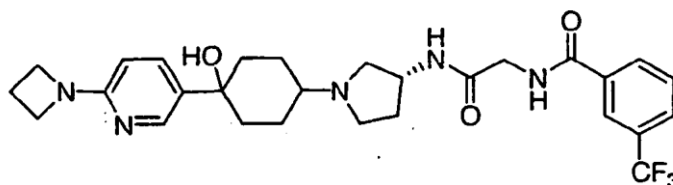
8-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol. Se disolvió 2-azetidin-1-il-5-bromopiridina (64 mg, 0,30 mmol) en THF seco (1,5 ml) y se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de n-BuLi (0,196 ml, 1,6 M en hexanos). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (44,6 mg, 0,286 mmol) en THF seco (0,2 ml) a -78 °C con agitación constante. Una hora después, la reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 x 3, se secó, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 100%) para proporcionar 35 mg (43%) de un producto sólido de color blanco. MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 291,1.

Etapa C



4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexanona. Se disolvió 8-(6-(azetidin-1-ilpiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (35 mg) en THF (1,2 ml), y a continuación se añadió HCl 3 M (0,8 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h, y a continuación se basificó con NaOH 6 N en un baño de hielo hasta pH = 10. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 x 3. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se evaporaron en un rotavapor para proporcionar 28 mg (97%) de un producto sólido de color blanco sin purificación adicional. MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 247,0.

Etapa D

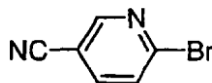


N-[2-((3R)-1-[4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución de 4-(6-(azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexanona (115 mg, 0,467 mmol) y N-((R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (140,4 mg, 0,445 mmol) en CH_2Cl_2 seco (19 ml) se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (198 mg, 0,934 mmol) en una porción en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N_2 durante una noche (16 h) se trató con Na_2CO_3 (ac.), se extrajo con CH_2Cl_2 x 3, se secó, se filtró y se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (20:80:0,5 de MeOH/EtOAc/ NH_4OH) para proporcionar 60 mg (25%) del producto isómero deseado (primer lugar en

TLC) en forma de un sólido de color blanco. MS ($M+H^+$) = 546,1. RMN 1H (CD_3OD) δ 8,24 (m, 2 H), 8,17 (m, 2 H), 7,88 (m, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 6,56 (d, 1 H), 4,36 (m, 2 H), 4,27 (m, 3 H), 4,06 (m, 3 H), 3,86 (m, 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,60 (m, 2 H), 2,35-2,30 (m, 4 H), 2,20-1,97 (m, 4 H), 1,73 (m, 2 H).

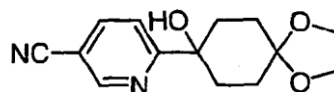
Ejemplo 117

5 Etapa A



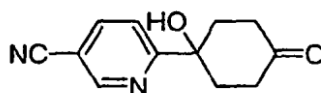
10 **6-Bromonicotinonitrilo.** Se calentó 6-Cloronicotinonitrilo (13,8 g, 100 mmol) a 145 °C en tribromuro de fósforo (150 ml) durante 32 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió tribromuro de fósforo (150 ml) al residuo, y la mezcla se calentó a 145 °C durante otras 32 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío, y se añadió una mezcla de agua-hielo (500 ml). Se añadió bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla, y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se cromatografió (hexanos-acetato de etilo) para obtener 14,9 g (81%) de 6-bromonicotinonitrilo en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 3,1, 11,0 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 3,1 Hz, 1 H); MS m/z 183,0. 185,0 ($M+H^+$).

Etapa B



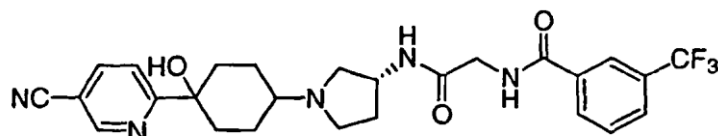
20 **6-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)nicotinonitrilo.** Una solución de 6-bromonicotinonitrilo (2 g, 0,011 mol) en 50 ml de THF seco y 15 ml de hexanos secos en atmósfera de argón se enfrió a -100 °C en un baño de nitrógeno líquido-Et₂O. Se añadió n-butilitio (7,5 ml, 0,011 mol, solución 1,6 M en hexano) rápidamente gota a gota de modo que la temperatura interna no excediera de -95 °C. La solución de color naranja se agitó durante un período adicional de 10 min de -100 °C a -95 °C y a continuación se trató gota a gota durante 10 min con una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (1,8 g, 0,011 mol) en 55 ml de THF seco, manteniendo de nuevo de forma cuidadosa la temperatura por debajo de -95 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min de -100 °C a -95 °C, se permitió que se calentara a 20 °C y se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para obtener 2,8 g de un sólido cristalino de color blanco. La trituración con Et₂O proporcionó 1,9 g (67% de rendimiento) de cristales de color blanco: MS: 261 ($M+1$)⁺.

Etapa C



30 **6-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)nicotinonitrilo.** El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)nicotinonitrilo usando el mismo procedimiento típico de desprotección que para 4-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)benzonitrilo.

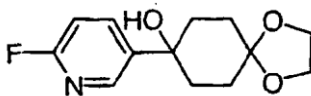
Etapa D



35 **N-[2-((3R)-1-[4-(5-cianopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento de aminación reductora similar al del Ejemplo 114. MS ($M+H$)⁺ 516.

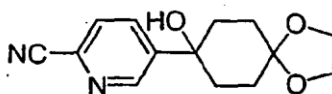
Ejemplo 118

Etapa A



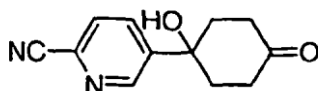
- 5 **8-(6-Fluoropiridin-3-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol.** Una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (2 g, 0,011 mol) en 50 ml de éter seco en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C. Se añadieron gota a gota n-butilitio (7,5 ml, 0,011 mol, solución 1,6 M en hexano) y TMEDA (2,5 g, 0,022 mol). La solución de color naranja se agitó durante un período adicional de 1 h a -78 °C y a continuación se trató gota a gota durante 10 min con una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (1,8 g, 0,011 mol) en 20 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se dejó calentar a 20 °C y se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para obtener 2 g de un sólido de color blanco. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 1,7 g (67% de rendimiento) de cristales de color blanco: MS: 254 (M+1)⁺.

Etapa B



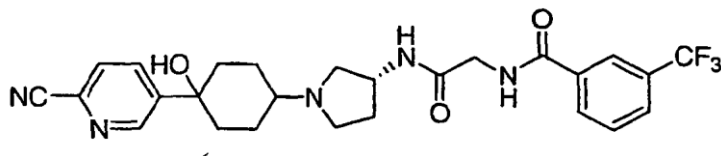
- 15 **5-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)piridina-2-carbonitrilo.** A una solución de 1,7 g (6,6 mmol) de 8-(6-fluoropiridin-3-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol en 20 ml de DMF se añadieron KCN (430 g, 6,6 mmol) y éter 18-corona-6 (1,8 g, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó el 5-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)piridina-2-carbonitrilo (620 mg, 36%): MS (m/e): 261 (M+1)⁺.

Etapa C



5-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)piridina-2-carbonitrilo. El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)piridina-2-carbonitrilo usando el mismo procedimiento típico de desprotección que para el 4-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)benzonitrilo.

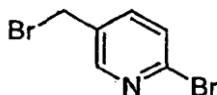
Etapa D



N-[2-((3R)-1-[4-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento de aminación reductora similar al del Ejemplo 114. MS 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

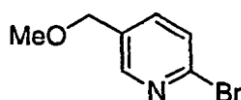
Etapa A



2-Bromo-5-bromometilpiridina. Se disolvieron 2-bromo-5-metilpiridina (5,00 g, 29,1 mmol) y N-bromosuccinimida

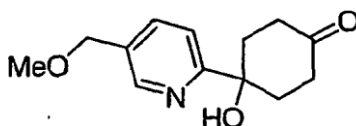
(5,22 g, 29,3 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió peróxido de benzoílo (0,35 g, 1,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se lavó con $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y a continuación se cromatografió eluyendo con un gradiente de hexano a acetato de etilo/hexano al 10%. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto monobromado deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido, 3,60 g (49%). LC/MS (ion positivo) $m/z = 249,8, 251,8, 253,8$. $(\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa B



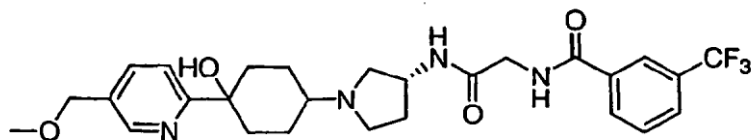
2-Bromo-5-(metoximetil)piridina. Se disolvió 2-bromo-5-bromometil-piridina, 4 (3,58 g, 14,3 mmol) en metanol (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió metóxido sódico (0,89 g, 15,7 mmol, 95%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, el metanol se eliminó en un rotavapor y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. El extracto orgánico se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió. La columna se eluyó con un gradiente de hexano a acetato de etilo/hexano al 20%. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 2,62 g (90%). LC/MS (ion positivo) $m/z = 202,0, 204,0$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

Etapa C



4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexanona. Una solución de 2-bromo-5-(metoximetil) piridina (2,61 g, 12,9 mmol) se disolvió en THF seco (40 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C . Se añadió n-butilitio (6,20 ml, 15,5 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota durante 10 minutos para formar una solución de color negro. Después de 15 minutos, se añadió una solución de 1,4-dioxo-espiro[4,5]decan-8-ona (2,21 g, 14,1 mmol) en THF gota a gota durante 2 minutos y la mezcla se calentó de forma gradual a temperatura ambiente durante 3 horas. Los datos de TLC (acetato de etilo/hexano al 50%) y LC/MS indicaron una conversión completa. Se añadió HCl acuoso (14 ml, 6,0 M) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se neutralizó con $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractos combinados se adsorbieron sobre gel de sílice y se cromatografiaron. La columna se eluyó con un gradiente de hexano a acetato de etilo/hexano al 40%. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 1,00 g (33%). LC/MS (ion positivo) $m/z = 236,1$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

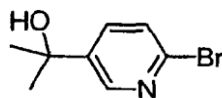
Etapa D



N-{2-[(3R)-1-{trans-4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. Se disolvieron hidrocloreto de N-{2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,284 mmol) y 4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexanona (67,0 mg, 0,284 mmol) en 2-propanol (15 ml). Se añadieron trietilamina (80 μL , 0,57 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (120 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con diclorometano a metanol al 10%/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,5%. Las fracciones se combinaron para obtener el isómero puro de mayor R_f en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 59%) y el isómero puro de menor R_f en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 26%). Producto de mayor R_f : LC/MS (ion positivo) $m/z = 535,2$ $(\text{M}+\text{H})^+$; producto de menor R_f : LC/MS (ion positivo) $m/z = 535,2$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

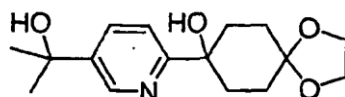
Ejemplo 120

Etapa A



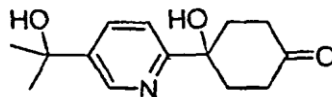
2-(6-Bromopiridin-3-il)propan-2-ol. Se disolvieron 3,05 g de 2,5-dibromopiridina (12,5 mmol) en 20 ml de THF y 120 ml de éter anhidro y se enfrió a -78 °C. Se añadieron 5,0 ml de n-butilitio (2,5 M, 12,5 mmol) gota a gota lentamente a través de una jeringa en 30 min. Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió acetona (2 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se inactivó con 10 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. El extracto combinado se secó y se concentró. Después de la cristalización usando EtOAc al 20% en hexano, se obtuvieron 1,30 g de unos cristales de color blanco (48% de rendimiento), MS: 215,0, 217,0 ($M^+ + 1$).

Etapas B



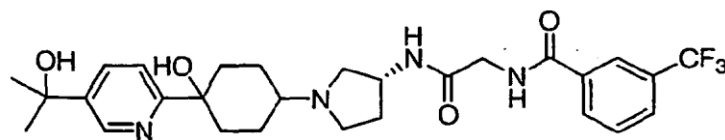
8-[5-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Se disolvió 2-(6-Bromopiridin-3-il)propan-2-ol (1,08 g, 5 mmol) en 10 ml de THF y 50 ml de éter anhidro. Después la solución se enfrió a -78 °C, y se añadieron 4,20 ml de n-butilitio (2,5 M, 11 mmol) gota a gota lentamente a través de una jeringa en 10 min. Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió cetil de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (0,80 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. Después de cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 40-70% en hexano, se obtuvieron 0,48 g de unos cristales de color blanco (42% de rendimiento), MS: 294,1 ($M^+ + 1$).

Etapas C



4-Hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)metil]piridin-2-il]-ciclohexanona. Se disolvió 8-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,18 g, 2,9 mmol) en 10 ml de THF y se añadieron 10 ml de una solución 2 N de HCl. Después de agitarse durante dos horas, la mezcla de reacción se neutralizó a pH 8-9 mediante una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron para obtener 0,15 g de un sólido de color blanco (98% de rendimiento), MS: 250,2 ($M^+ + 1$).

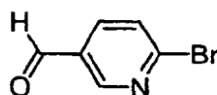
Etapas D



N-{2-[(3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114. MS 549 ($M + H$)⁺.

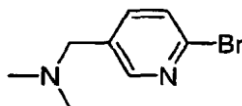
Ejemplo 121

Etapas A



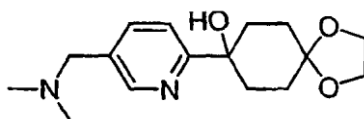
6-Bromo-piridina-3-carbaldehído. Se disolvieron 9,48 g de 2,5-dibromopiridina (40 mmol) en 60 ml de THF y 150 ml de éter anhidro. Después la solución se enfrió a -78 °C, y se añadieron 16 ml de n-butilitio (2,5 M, 40 mmol) gota a gota lentamente a través de una jeringa en 30 min. Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió N,N-dimetilformamida (3,5 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. Después de cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 30-40% en hexano, se obtuvieron 2,80 g de un sólido de color blanco (28% de rendimiento), MS: 186,0, 188,0 ($M^+ + 1$).

Etapas B



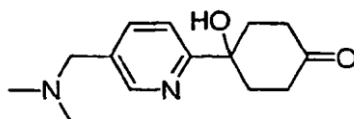
1-(6-Bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina. A una solución de tetraisopropóxido de titanio (6,4 g, 22 mmol) y de dimetilamina 2,0 M en metanol (22 ml, 44 mmol), se añadió 6-bromo-piridina-3-carbaldehído (2,10 g, 11 mmol) en 20 ml de metanol. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió borohidruro sódico (0,43 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. Después de cromatografía ultrarrápida usando metanol al 20-40% en EtOAc y NH_4OH al 0,5%, se obtuvieron 1,15 g de un aceite (47% de rendimiento), MS: 214,0, 216,0 ($M^+ + 1$).

Etapas C



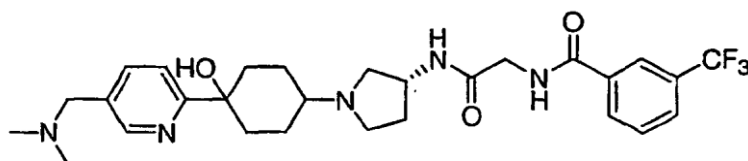
8-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Se disolvió 1-(6-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (1,15 g, 5,4 mmol) en 30 ml de THF y 80 ml de éter anhidro. Después la solución se enfrió a -78 °C. Se añadieron 2,60 ml de n-butilitio (2,5 M, 6,40 mmol) gota a gota lentamente a través de una jeringa en 10 min. Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió cetil de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (1,01 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. Después de cromatografía ultrarrápida usando metanol al 20-40% en EtOAc y NH_4OH al 0,5%, se obtuvieron 0,85 g de un aceite (54% de rendimiento), MS: 293,2,0 ($M^+ + 1$).

Etapas D



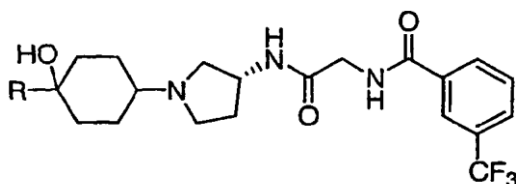
4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexanona. Se disolvió 8-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,85 g, 2,9 mmol) en 10 ml de THF y se añadieron 10 ml de una solución 2 N de HCl. Después de agitarse durante dos horas, la mezcla de reacción se neutralizó a pH ~ 8-9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron para obtener 0,37 g de un sólido de color blanco (51% de rendimiento), MS: 249,2 ($M^+ + 1$).

Etapas E



N-(2-[[[(3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa D siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 114. MS 548 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos se prepararon siguiendo procedimientos análogos a los que se describen en los Ejemplos 114-121.



Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
122	piridin-3-il	491
123	piridin-4-il	491
124	6-metilpiridin-2-il	505
125	5-metilpiridin-2-il	505
126	4-metilpiridin-2-il	505
127	1-oxidopiridin-3-il	507
128	1-oxidopiridin-4-il	507
129	1-oxidopiridin-2-il	507
130	6-metoxipiridin-2-il	521
131	quinolin-4-il	541
132	4-cianofenil	515
133	3-cianofenil	515
134	4-(metilaminocarbonil)fenil	547
135	4-(etilaminocarbonil)fenil	561
136	4-(isopropilaminocarbonil)fenil	575

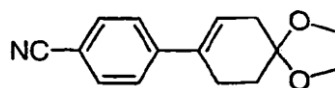
(continuación)

Ejemplo N°	R	MS (M+H)+
137	4-(<i>terc</i> -butilaminocarbonil)fenil	589
138	4-(dimetilaminocarbonil)fenil	561
139	4-[(azetidin-1-il)carbonil]fenil	573
140	4-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil	587
141	4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil	603
142	4-(dimetilaminocarbonil)-2-metilfenil	575
143	2-metil-4-(metilaminocarbonil)fenil	561
144	3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenil	561
145	4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenil	575
146	3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil	601
147	4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenil	579
148	4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenil	615
149	3-fluoro-4-(metilaminocarbonil)fenil	565
150	4-(etilaminocarbonil)-3-fluorofenil	579
151	3-(metilaminocarbonil)fenil	547
152	3-(dimetilaminocarbonil)fenil	561
153	5-(dimetilaminocarbonil)-2-metoxifenil	591
154	2-metoxi-5-(metilaminocarbonil)fenil	577
155	3-(metilaminocarbonilamino)fenil	562
156	6-(morfolin-4-il)piridin-3-il	576
157	6-dimetilaminopiridin-3-il	534
158	6-isopropilaminopirid-3-il	549
159	6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il	560
160	6-ciclopropilaminopiridin-3-il	546
161	6-etoxipiridin-3-il	535

162	6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il	553
163	6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il	571
164	6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il	589
165	fenil	490
166	4-metilfenil	504
167	4-fluorofenil	508
168	3-fluorofenil	508
169	4-bromofenil	568
170	4-yodofenil	616
171	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridil	588
172	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-piridil	604
173	5-dimetilaminocarbonil-2-piridil	562
174	4-metilaminocarbonilaminofenil	562
175	6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il	549
176	4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil	548
177	4-(metoximetil)fenil	534
178	3-fluoro-4-(metoximetil)fenil	552
179	4-(dimetilaminometil)fenil	547
180	4-(dimetilaminometil)-3-fluorofenil	565
181	1H-indazol-5-il	530
182	1 -metil-1H-indazol-5-il	544
183	2-metil-1H-indazol-5-il	544

Ejemplo 184

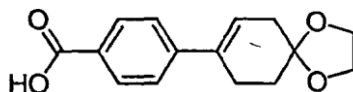
Etapas A



5 **4-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)benzonitrilo.** A una solución de 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)

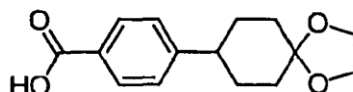
benzonitrilo (7,8 g) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió trietilamina (21 ml) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a -40 °C y a continuación se añadió gota a gota cloruro de mesilo (4,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min, a continuación se calentó de forma gradual hasta la temperatura ambiente y se agitó de forma continua durante una noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y a continuación se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Hex/ EtOAc = 5/1) para obtener 5,2 g del producto en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 71%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,62-7,55 (2 H, m), 7,50-7,45 (2 H, m), 6,17-6,13 (1 H, m), 4,02 (4 H, s), 2,68-2,62 (2 H, m), 2,53-2,47 (2 H, m), 1,96-1,92 (2 H, m); MS: 242 (M+1)⁺.

10 Etapa B



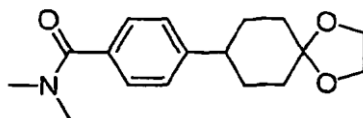
Ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benzoico. Una mezcla de 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benzonitrilo (5,2 g, 0,021 mol) en 190 ml de 2-metoxietanol y 190 ml de NaOH 2,5 N se calentó en un baño de vapor durante 15 h. La solución se enfrió en un baño de hielo, se ajustó a pH 7-8 con HCl concentrado, y se evaporó hasta sequedad. Se añadió agua (375 ml), y el pH se ajustó a 2 con HCl. El sólido de color marrón se retiró por filtración y se lavó con agua para obtener 5,3 g (94% de rendimiento) de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benzoico: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06-8,01 (2 H, m), 7,53-7,46 (2 H, m), 6,18-6,14 (1 H, m), 4,03 (4 H, s), 2,73-2,67 (2 H, m), 2,52-2,49 (2 H, m), 2,00-1,93 (2 H, m); MS: 260 (M+1)⁺.

Etapa C



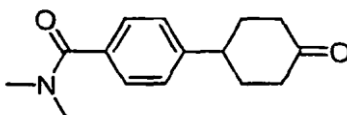
Ácido 4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-il)benzoico. A una solución de 5,3 g de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benzoico en 30 ml de metanol se añadieron 2,3 g de Pd/C (al 10% en peso). La suspensión se agitó en atmósfera de H₂ (globo) durante 1 h, se filtró a través de un filtro de celita y se concentró hasta sequedad para obtener el producto deseado (5,2 g, rendimiento: 97%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06-8,01 (2 H, m), 7,58-7,53 (2 H, m), 4,02 (4 H, s), 2,73-2,67 (2 H, m), 2,70-2,61 (1 H, m), 1,93-1,64 (8 H, m); MS: 262 (M+1)⁺.

Etapa D



4-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-N,N-dimetilbenzamida. Se disolvieron 564 mg (2 mmol) de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)benzoico, N,N-dimetilamina (1,2 ml, solución 2,0 M en THF), reactivo BOP (1,07 g, 2,4 mmol) y 0,8 ml (6 mmol) de trietilamina en 15 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice (calidad de cromatografía ultrarrápida) con acetato de etilo-hexano al 50% proporcionó 466 mg (80%) del producto deseado, 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-N,N-dimetilbenzamida: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (2 H, d, J = 11,6 Hz), 7,29 (2 H, d, J = 10,6 Hz), 3,93 (4 H, s), 3,17-2,99 (7 H, m), 2,55-2,49 (4 H, m), 2,13-2,10 (2 H, m), 2,00-1,90 (2 H, m); MS: 289 (M+1)⁺.

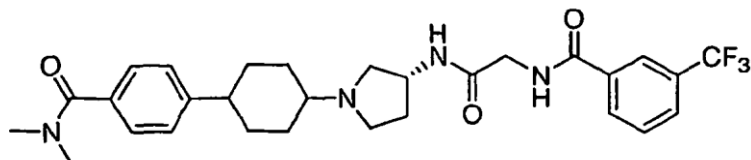
Etapa E



N,N-Dimetil-4-(4-oxociclohexil)benzamida. Se disolvieron 466 mg (1,6 mmol) de

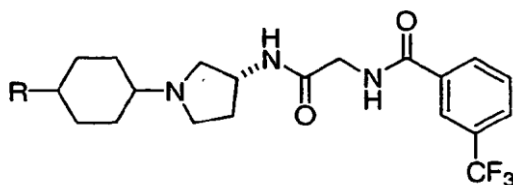
5 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-N,N-dimetilbenzamida en una mezcla de disolventes de 8 ml de THF y 8 ml de una solución acuosa 1 N de HCl a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se ajustó a pH 7-8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para obtener un residuo de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice (calidad de cromatografía ultrarrápida) con acetato de etilo-hexano al 40% proporcionaron 360 mg (90%) del producto deseado, N,N-dimetil-4-(4-oxociclohexil)benzamida. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (2 H, d, J = 11,6 Hz), 7,29 (2 H, d, J = 10,6 Hz), 3,15-2,99 (7 H, m), 2,56-2,49 (4 H, m), 2,15-2,10 (2 H, m), 2,01-1,94 (2 H, m); MS: 245 (M+1)⁺.

Etapas F



10 **N,N-Dimetil-4-(4-((3R)-3-((3-(trifluorometil)benzoyl)amino)acetilamino]pirrolidin-1-il]ciclohexil)benzamida.**
Se disolvieron 100 mg (0,4 mmol) de N,N-dimetil-4-(4-oxociclohexil)benzamida y 126 mg (0,4 mmol) de N-{2-oxo-2-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)etil}-3-(trifluorometil)benzamida en 10 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a la solución 170 mg (0,8 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó 45 mg del producto final deseado (primer lugar en TLC y primer pico en HPLC), rendimiento: 22%. MS: 545 (M+1)⁺.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar.

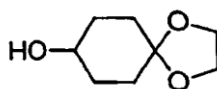


Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
185	4-(metilaminocarbonil)fenil	531
186	4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil	587
187	4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil	585
188	3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil	589
189	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il	572
190	5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-il	546
191	5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il	588
192	piridin-2-il	475
193	piridin-3-il	475
194	piridin-4-il	475
195	1-oxidopiridin-2-il	491

196	1-oxidopiridin-3-il	491
197	1-oxidopiridin-4-il	491
198	quinolin-4-il	525
199	6-metoxipiridin-3-il	505
200	6-(morfolin-4-il)piridin-3-il	560
201	4-(dimetilaminometil)fenil	531
202	5-(dimetilaminometil)piridin-2-il	532
203	5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-il	546
204	4-[hidroxi(piridin-3-il)metil]fenil	581
205	6-[(hidroxi(piridin-3-il)metil]piridin-3-il	582
206	6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-il	546
207	4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenil	601
208	4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenil	615
209	5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il	616
210	6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il	616

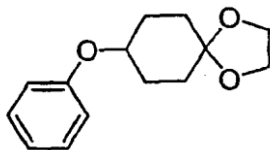
Ejemplo 211

Etapa A



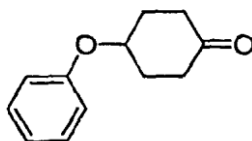
- 5 **1,4-Dioxaespiro[4,5]decan-8-ol.** A una solución del cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (5,0 g, 32 mmol) en 20 ml de MeOH/agua (1:1) se añadió NaBH₄ (1,21 g, 32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el MeOH mediante evaporación rotatoria. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), y se concentraron para obtener un aceite que se almacenó en una línea de alto vacío durante una noche para proporcionar 5,12 g de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol en forma de un aceite. MS
- 10 (EI) calculado: (M+H)⁺ = 159,1; encontrado: 159,2.

Etapa B



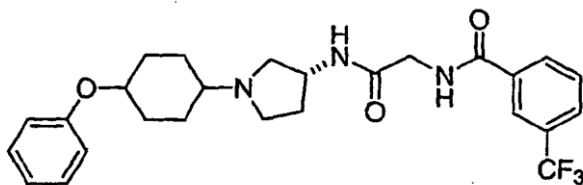
8-Fenoxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano. A una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,05 g, 6,63 mmol), fenol (0,75 g, 7,95 mmol), y trifetilfosfina (1,91 g, 7,29 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,57 ml, 7,95 mmol). Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , la mezcla de reacción se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida usando una mezcla 10:90 de hexano-EtOAc para obtener 1,09 g de 8-fenoxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano. MS (EI) calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 235,1$; encontrado: 235,0.

Etapa C



4-Fenoxiciclohexanona. Una solución de 8-fenoxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (1,05 g, 4,48 mmol) en 20 ml de THF/HCl 3 N (1:1) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), y se concentraron para obtener 4-fenoxiciclohexanona en forma de un aceite. MS (EI) calculado: $\text{M}+\text{H} = 191,1$; encontrado: 191,0.

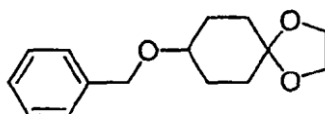
Etapa D



N-(2-Oxo-2-((3R)-1-(4-fenoxiciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una mezcla de 4-fenoxiciclohexanona (0,091 g, 0,475 mmol) y N-[2-oxo-2-((2-oxo-2-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)etil)amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida en $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2% (10 ml) se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,134 g, 0,634 mmol). Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0,1) para obtener 0,12 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: $(\text{M}+\text{H})^+ = 490,2$; encontrado 490,0.

Ejemplo 212

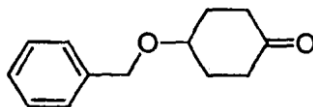
Etapa A



8-(Benciloxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano. A una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,18 g, 7,46 mmol) y NaH (0,358 g, 8,96 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió bromuro de bencilo (1,06 ml, 8,95 mmol). Después de agitarse durante una noche en atmósfera de N_2 , se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano al 10% para obtener 1,524 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: $(\text{M}+1)^+ = 249,1$; encontrado: 249,2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,35 (5 H, m), 4,52 (2 H, s), 3,95 (4 H, m), 3,5 (1 H, m),

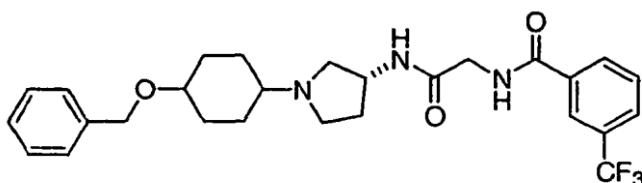
1,95-1,50 (8 H, m).

Etapa B



5 **4-(Benciloxi)ciclohexanona.** El compuesto del título se preparó a partir de la etapa A siguiendo el procedimiento que se describe en la etapa C del Ejemplo 211. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 205,1$; encontrado: 205,0.

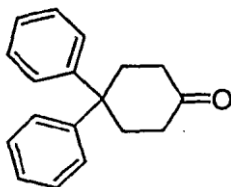
Etapa C



10 **N-[2-((3R)-1-[4-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó a partir de la etapa B siguiendo el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 211. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 504,2$; encontrado: 504,4.

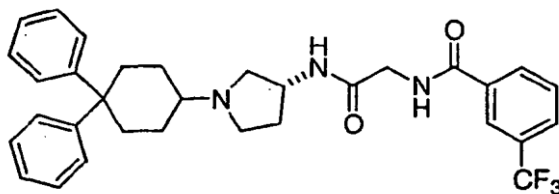
Ejemplo 213

Etapa A



15 **4,4-Difenil-ciclohexanona.** A una botella de hidrogenación de Parr se añadió 4,4-difenil-2-ciclohexen-1-ona (0,91 g, 3,66), disuelta en metanol (20 ml), seguido de la adición de Pd al 10%/C (0,2 g). Esta mezcla se hidrogenó a 344,75 kPa durante una noche. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,90 g de 4,4-difenil-ciclohexanona. MS (EI) calculado: $M+H = 251,1$; encontrado: 251,1.

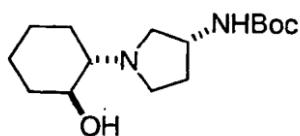
Etapa B



20 **N-(2-[[3R)-1-(4,4-Difenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó a partir de la etapa A siguiendo el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 211. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 550,3$; encontrado: 550,5.

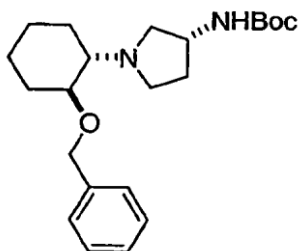
Ejemplo 214

Etapa A



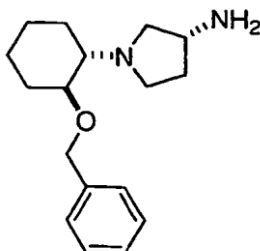
- 5 **[(3R)-1-(trans-2-Hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo.** A un tubo de cierre hermético se añadieron óxido de ciclohexeno (2,34 ml, 23,2), (3R)-pirrolidin-3-il carbamato de *tert*-butilo (2,16 mmol) y MeOH (2 ml). Esta mezcla se cerró herméticamente, se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener 3,29 g de [(3R)-1-(2-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 285,2$; encontrado: 285,1.

Etapa B



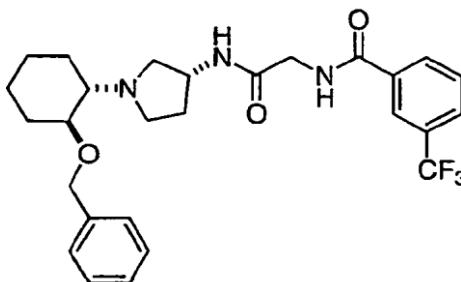
- 10 {(3R)-1-[trans-2-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato de *tert*-butilo. A una mezcla de [(3R)-1-(trans-2-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,70 g, 2,46 mmol) y NaH al 60% (0,108 g, 2,71 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió bromuro de bencilo (0,79 ml, 2,71 mmol). Después de agitarse durante una noche en atmósfera de N₂, se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a MeOH/EtOAc al 10%) para obtener 0,60 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 375,3$; encontrado: 375,4.

- 15 Etapa C



- 20 **(3R)-1-[trans-2-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-amina.** La mezcla de {(3R)-1-[2-(trans-benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (0,60 g, 1,602 mmol) en HCl/dioxano 4 N (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para obtener 0,55 g del compuesto del título en forma de la sal de 2 HCl. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 275,2$; encontrado: 275,3.

Etapa D

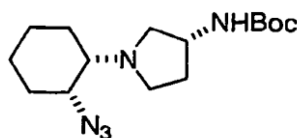


- 25 **N-[2-({(3R)-1-[trans-2-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución con agitación de la sal de 2 HCl de (3R)-1-[trans-2-(benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-amina (0,14 g, 0,45 mmol) y ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (0,111 g, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió Et₃N (0,188 ml, 1,35

mmol) seguido de EDC (0,0863 g, 0,45 mmol) y HOBT (0,069 g, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a MeOH/EtOAc al 10%) para obtener 0,186 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: M+1 = 504,2; encontrado: 504,4.

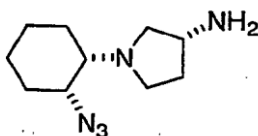
Ejemplo 215

Etapas A



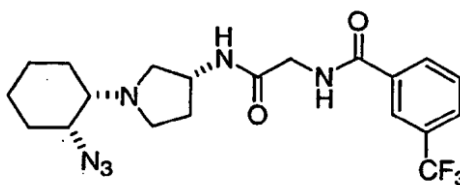
[(3R)-1-(cis-2-Azidociclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo. A la mezcla de [(3R)-1-(2- hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (3,29 g, 11,60 mmol) y Et₃N (3,23 ml, 23,17) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió MsCl (1,08 ml, 12,86 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante una noche en atmósfera de N₂, se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se mezcló con NaN₃ en 20 ml de DMF y se agitó a 80 °C durante una noche en atmósfera de N₂. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 2,87 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 310,2; encontrado: 310,1.

Etapas B



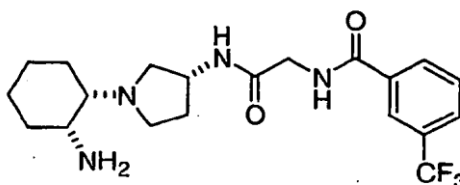
(3R)-1-(cis-2-Azidociclohexil)pirrolidin-3-amina. La mezcla de [(3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,57 g, 1,842 mmol) en HCl/dioxano 4 N (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para obtener 0,48 g del compuesto del título en forma de la sal de HCl. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 210,2; encontrado: 210,2.

Etapas C



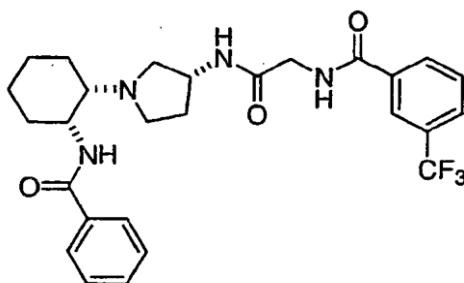
N-(2-((3R)-1-(cis-2-Azidociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución con agitación de (3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)-pirrolidin-3-amina (0,453 g, 1,842 mmol) y ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (0,478 g, 1,934 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió Et₃N (0,57 ml, 4,06 mmol) seguido de EDC (0,389 g, 2,03 mmol) y HOBT (0,287 g, 2,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a MeOH/EtOAc al 10%) para obtener 0,745 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 439,3; encontrado: 439,4.

Etapas D



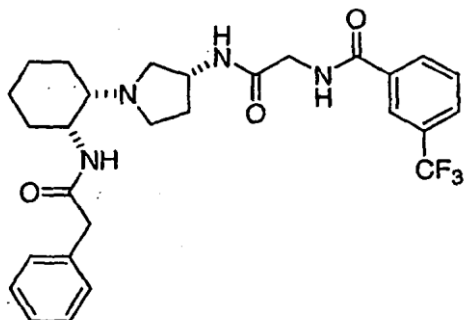
N-(2-(((3R)-1-(*cis*-2-Aminociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una botella de hidrogenación de Parr se añadió N-(2-(((3R)-1-(*cis*-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,745 g, 1,70 mmol), disuelta en metanol (20 ml), seguido de la adición de Pd al 10%/C (0,15 g). Esta mezcla se hidrogenó a 344,75 kPa durante 3 h. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,70 g de N-(2-(((3R)-1-(*cis*-2-aminociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 413,2$; encontrado: 413,3.

Etapas E



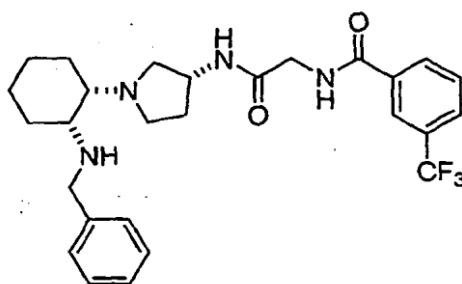
- 10 **N-[2-(((3R)-1-(*cis*-2-(Benzoilamino)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución con agitación de N-(2-(((3R)-1-(*cis*-2-aminociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,48 g, 0,6 mmol) y ácido benzoico (0,088 g, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió Et_3N (0,25 ml, 1,8 mmol) seguido de EDC (0,138 g, 0,72 mmol) y HOBt (0,097 g, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado y salmuera.
- 15 La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a MeOH/EtOAc al 10%) para obtener 0,13 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 517,2$; encontrado: 517,3.

Ejemplo 216



- N-[2-Oxo-2-(((3R)-1-(*cis*-2-((fenilacetil)amino)-ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 215. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 531,3$; encontrado: 531,3.

Ejemplo 217

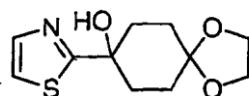


- 25 **N-[2-(((3R)-1-(*cis*-2-(Bencilamino)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** A una mezcla de benzaldehído (0,061 ml, 0,6 mmol) y N-(2-(((3R)-1-(*cis*-2-aminociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,278 g, 0,60 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió $NaB(OAc)_3H$ (0,128 g, 0,60 mmol). Después de agitarse durante una noche a temperatura

ambiente en atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0,5) para obtener 0,21 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ 503,3; encontrado: 503,4.

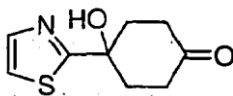
5 Ejemplo 218

Etapas A



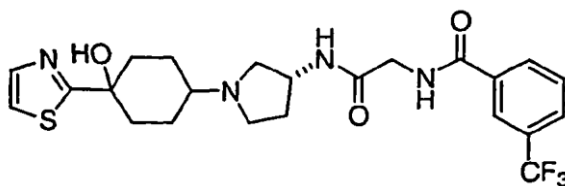
8-(1,3-Tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Una solución de n-butilitio (8,1 ml de solución 1,6 M en hexano, 12,92 mmol) se añadió a tiazol (1,0 g, 11,75 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se añadió una solución de cetil de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (1,84 g, 11,75 mmol) en THE (10 ml) a la solución del compuesto litiado mediante una jeringa y se agitó durante 3 h a -78 °C. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío y se cromatografiaron para producir 2,531 g de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol con un rendimiento del 89%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 242,1; encontrado: 242,2.

Etapas B



4-Hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona. Una solución de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,0 g, 4,14 mmol) en 20 ml de THF/HCl 3 N (1:1) se agitó durante 1 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con Na₂CO₃ hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 0,82 g de 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona con un rendimiento del 99%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 198,1; encontrado: 198,2.

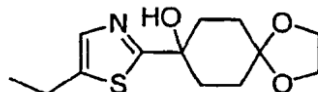
Etapas C



N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. A una mezcla de 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona (0,075 g, 0,38 mmol) y N-[2-oxo-2-((2-oxo-2-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)etil)amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida (0,10 g, 0,317 mmol) en AcOH/CH₂Cl₂ al 2% (10 ml) se añadió NaB(OAc)₃H (0,134 g, 0,634 mmol). Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida [EtOAc a MeOH/EtOAc (1:9) y a continuación hasta 5% de MeOH/EtOAc/Et₃N (1:9:0,5)] para obtener 0,141 g del compuesto del título con un rendimiento del 90%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 497,2; encontrado: 497,3.

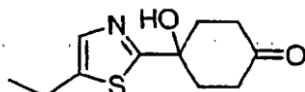
35 Ejemplo 219

Etapas A



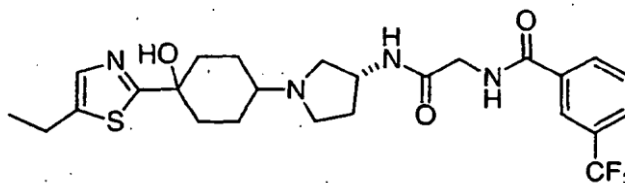
8-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol. Una solución de n-butilitio (5,70 ml de solución 1,6 M en hexano, 9,12 mmol) se añadió a 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (1,00 g, 4,14 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se añadió yoduro de etilo (0,736 ml, 9,12 mmol) a la solución del compuesto litiado mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano al 20% para obtener 0,79 g del compuesto del título con un rendimiento del 71%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 270,1; encontrado: 270,1.

Etapas B



4-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanona. El compuesto del título se preparó a partir del cetal de la etapa A usando un procedimiento similar al descrito en la etapa B del Ejemplo 218. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 226,1; encontrado: 226,2.

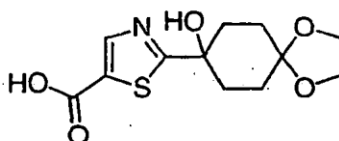
Etapas C



N-[2-(((3R)-1-[4-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 218. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 525,2; encontrado: 525,2.

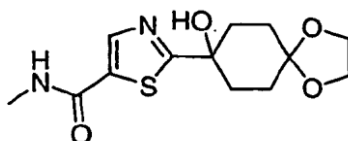
Ejemplo 220

Etapas A



Ácido 2-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico. Una solución de n-butilitio (17,1 ml de solución 1,6 M en hexano, 27,35 mmol) se añadió a 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (3,00 g, 12,43 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se añadió hielo seco (10 g, 227 mmol) a la solución del compuesto litiado y se agitó durante 2 h a -78 °C. Se añadió agua y la solución se calentó a temperatura ambiente. A continuación se trató la mezcla con HCl 1 N hasta pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄) y se concentraron y cromatografiaron (EtOAc a AcOH/EAOAc al 1%) para obtener 3,23 g de ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 286,1; encontrado: 286,0.

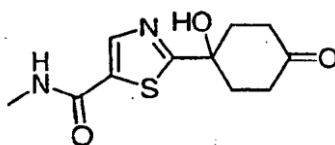
Etapas B



2-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida. A una solución con agitación de ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,30 g, 1,05 mmol) y metilamina (2 M en THF, 2 ml, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió Et₃N (0,5 ml, 3,6 mmol) seguido de EDC (0,242 g, 1,262 mmol) y HOBT (0,193 g, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó

con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50% EtOAc) para obtener 0,16 g del compuesto del título con un rendimiento del 50%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 299,1; encontrado: 299,0.

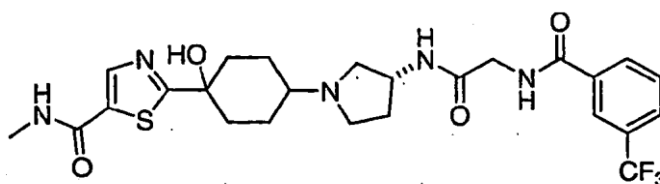
Etapa C



5

2-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó mediante la conversión del cetal de la etapa B en una cetona usando un procedimiento similar al descrito en la etapa B del Ejemplo 218. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 255,1; encontrado: 255,0.

Etapa D

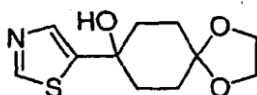


10

2-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoyl)amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 218. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 554,2; encontrado: 554,1.

Ejemplo 221

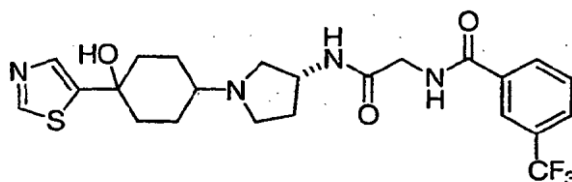
15 Etapa A



20

8-(1,3-Tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Se añadió 2-TMS-tiazol (2,5 g, 15,89 mmol) a una solución de n-butilitio (11,9 ml de solución 1,6 M en hexano, 19,07 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 0,5 h, se añadió una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (2,48 g, 15,89 mmol) en THF, (20 ml) a la solución del compuesto litiado mediante una jeringa y se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se cristalizaron a partir de EtOAc para producir 3,4 g de 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol con un rendimiento del 90%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 242,1; encontrado: 242,1.

25 Etapa B

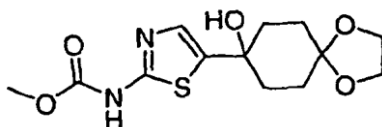


30

3-(Trifluorometil)-N-[2-((3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol usando procedimientos similares a los que se describen para el Ejemplo 218. MS (EI): calculado (M+H)⁺ 497,1, encontrado: 497,1.

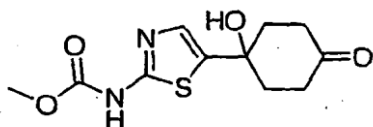
Ejemplo 222

Etapa A



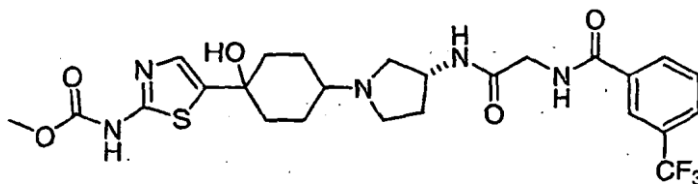
- 5 **[5-(8-Hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de metilo.** Se añadió una solución de n-butilitio (10,0 ml de solución 1,6 M en hexano, 15,93 mmol) a 1,3-tiazol-2-ilcarbamato de metilo (1,05 g, 6,64 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se añadió una solución de cetil de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (1,84 g, 11,75 mmol) en THF (10 ml) a la solución del compuesto litiado mediante una jeringa a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las
- 10 fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 50% a EtOAc/hexano al 75%) para obtener 0,744 g del compuesto del título con un rendimiento del 51%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 315,1; encontrado: 315,0.

Etapa B



- 15 **[5-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de metilo.** El compuesto del título se preparó a partir del cetil de la etapa A usando un procedimiento similar al descrito en la etapa B del Ejemplo 218. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 270,1; encontrado: 270,0.

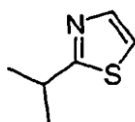
Etapa C



- 20 **[5-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de metilo.** El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 218. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 569,2; encontrado: 569,1.

Ejemplo 223

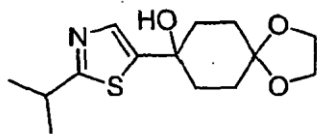
Etapa A



- 25 **2-Isopropil-1,3-tiazol.** A una botella de hidrogenación de Parr se añadió 2-isopropenil-1,3-tiazol (1,8 g, 14,38), disuelto en metanol (25 ml), seguido de la adición de Pd(OH)₂ (0,6 g). Esta mezcla se hidrogenó a 344,75 kPa durante 48 horas. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío para obtener 1,65 g de 2-isopropil-1,3-tiazol con un rendimiento del 92%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 128,1; encontrado: 128,0.

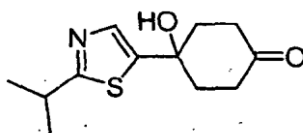
30

Etapa B



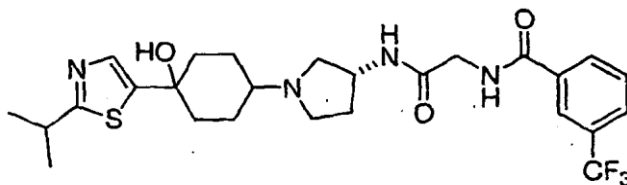
8-(2-Isopropil-1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. El compuesto del título se preparó a partir del producto intermedio de la etapa A usando un procedimiento similar al descrito en la etapa A del Ejemplo 221. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 284,1$; encontrado: 284,2.

Etapa C



4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona. Una solución de 8-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,714 g, 2,52 mmol) en 15 ml de THF/HCl 1 N (1:1) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con Na_2CO_3 hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para obtener 0,65 g de 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona con un rendimiento del 98%. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 240,1$; encontrado: 240,0.

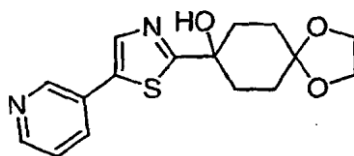
Etapa D



N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una botella de hidrogenación de Parr se añadió 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (0,363 g, 1,52 mmol) y N-[2-oxo-2-((3R)-1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (0,435 g, 1,38 mmol), disueltos en CH_2Cl_2 (20 ml), seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 10% (0,8 g). Esta mezcla se hidrogenó a 344,75 kPa durante 24 horas. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío y se cromatografió para obtener 0,345 g del compuesto del título con un rendimiento del 62%. MS (EI) calculado: $(M+1)^+ = 539,2$; encontrado: 539,1.

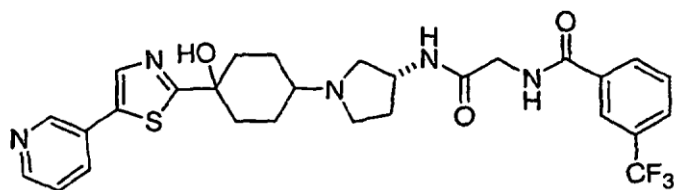
Ejemplo 224

Etapa A



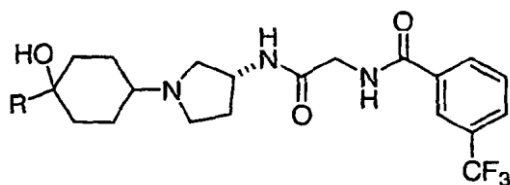
8-(5-Piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Se añadió una solución de n-butilitio (7,8 ml de solución 1,6 M en hexano, 12,45 mmol) a 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,0 g, 4,15 mmol) en THF (20 ml) a -78°C con agitación en atmósfera de N_2 . Después de agitarse a -78°C durante 0,5 h, se añadieron 12,5 ml de una solución 0,5 M de ZnCl_2 (6,23 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se añadió una mezcla de 3-bromopiridina (0,40 ml, 4,15 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,11 g, 0,16 mmol) en 5 ml de THF mediante una jeringa. Después de calentar a reflujo durante una noche la reacción se inactivó con 10 ml de una solución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo usando EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron al vacío y se cromatografiaron para producir 0,68 g del compuesto del título con un rendimiento del 52%. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 319,1$; encontrado: 319,1.

Etapa B



5 **N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó a partir del cetal de la etapa A usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 218. MS (EI): calculado $(M+H)^+$ 574,2, Encontrado: 574,1.

Los siguientes Ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos para los Ejemplos 218-224.

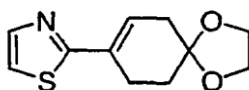


Ejemplo N°	R	MS $(M+H)^+$
225	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il	610
226	5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-il	540
227	5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-il	568
228	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il	594
229	5-alil-1,3-tiazol-2-il	536
230	5-propil-1,3-tiazol-2-il	538
231	5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-il	568
232	5-fenil-1,3-tiazol-2-il	573
233	5-metil-1,3-tiazol-2-il	511
234	5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-il	527
235	5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il	555
236	5-metoximetil-1,3-tiazol-2-il	541
237	5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il	574
238	2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il	566
239	2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il	$(M-H_2O+H)^+ = 564$

240	2-metil-1,3-tiazol-5-il	511
241	2-(1-hidroxi-ilmetiletil),1,3-tiazol-5-il	555
242	2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il	566
243	2-etoxi-1,3-tiazol-5-il	541
244	2-etil-1,3-tiazol-5-il	525
245	2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-il	580
246	2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il	582
247	2-metoximetil-1,3-tiazol-5-il	541
248	2-isobutil-1,3-tiazol-5-il	553
249	2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-il	568
250	2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il	594
251	2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il	610
252	2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il	574
253	2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-il	574
254	4-metil-1,3-tiazol-2-il	511
255	1,3-benzotiazol-2-il	547

Ejemplo 256

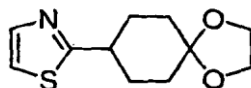
Etapa A



- 5 **2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1,3-tiazol.** A una mezcla de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (0,8 g, 3,32 mmol) en piridina (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,3 mmol) en atmósfera de N₂. Después de agitarse durante 2 h a 0 °C en atmósfera de N₂, se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano al 10% para obtener 0,27 g del compuesto del título con un rendimiento de 36%. MS (EI) calculado: (M+1)⁺ = 224,1; encontrado: 224,2.

10

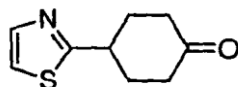
Etapa B



2-(1,4-Dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol. A una botella de hidrogenación de Parr se añadió 2-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1,3-tiazol (0,22 g, 0,99 mmol), disuelto en metanol (15 ml), seguido de la adición de Pd al 10%/C

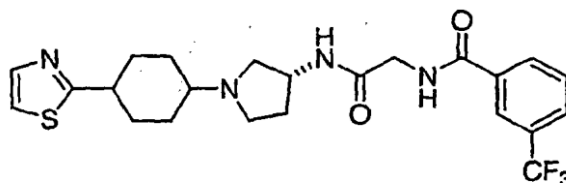
(0,08 g). Esta mezcla se hidrogenó a 344,75 kPa durante una noche. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,21 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol con un rendimiento del 95%. MS (EI) calculado: $(M+1)^+ = 226,1$; encontrado: 225,9.

Etapas C



4-(1,3-Tiazol-2-il)ciclohexanona. Una solución de 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1,3-tiazol (0,21 g, 0,93 mmol) en 14 ml de THF/HCl 3 N (1:1) se agitó durante 2 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente; la mezcla se trató con Na_2CO_3 hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO_4), y se concentraron para obtener 0,16 g de 4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona con un rendimiento del 95%. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 182,1$; encontrado: 181,9.

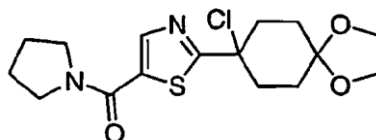
Etapas D



N-[2-Oxo-2-((3R)-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]etil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una mezcla de 4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona (0,069 g, 0,38 mmol) y N-[2-oxo-2-((-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil)amino]etil]-3-(trifluorometil)benzamida (0,10 g, 0,32 mmol) en $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 2% (10 ml) se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,134 g, 0,634 mmol). Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida [EtOAc a MeOH/EtOAc (1:9) y a continuación a 5% de $\text{MeOH}/\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$ (1:9:0,5)] para obtener 0,129 g del compuesto del título con un rendimiento del 85%. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 480,2$; encontrado: 480,3.

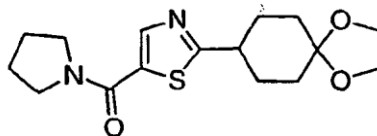
Ejemplo 257

Etapas A



2-(8-Cloro-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol. A una mezcla de 8-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,2 g, 3,32 mmol) en piridina (3 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,86 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de concentrar la solución de reacción, se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO_4), se concentraron y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 50% a EtOAc) para obtener 0,10 g del compuesto del título con un rendimiento del 53%. MS (EI) calculado: $(M+1)^+ = 356,1$; encontrado: 357,0.

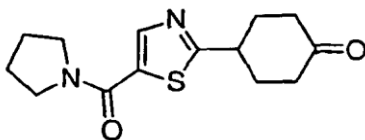
Etapas B



2-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol. A una botella de hidrogenación de Parr se añadió 2-(8-cloro-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol (0,095 g, 0,266 mmol), disuelto en

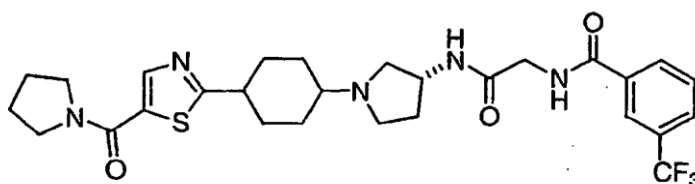
metanol (10 ml), seguido de la adición de Pd al 10%/C (0,02 g). Esta mezcla se hidrogenó a 344,75 kPa durante una noche. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,083 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol con un rendimiento del 97%. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 322,1$; encontrado: 322,0.

5 Etapa C



4-[5-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona. El compuesto del título se preparó a partir del cetal de la etapa B usando un procedimiento similar al descrito en la etapa C del Ejemplo 256. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 279,1$; encontrado: 279,0.

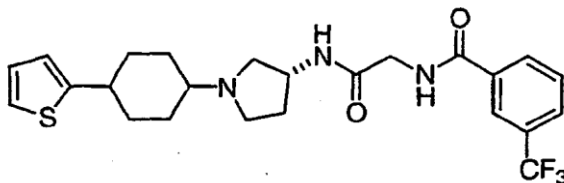
10 Etapa D



N-{2-Oxo-2-[(3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}etil}-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 256. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 578,2$; encontrado: 578,1.

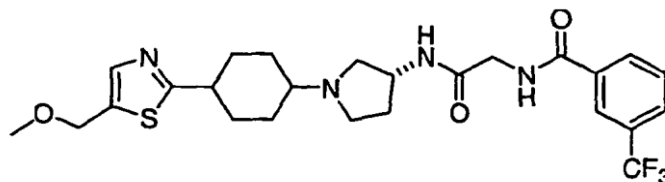
15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar.

Ejemplo 258



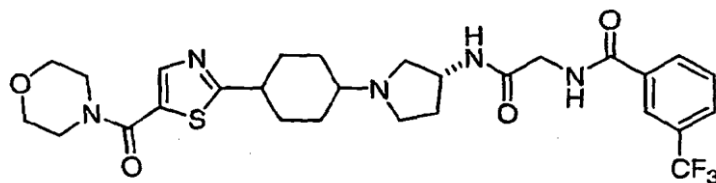
N-[2-Oxo-2-[(3R)-1-[4-(2-tienil)ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino}etil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (EI): Calculado $(M+H)^+ 479,2$, Encontrado: 479,3

20 **Ejemplo 259**



3-(Trifluorometil)-N-{2-[(3R)-1-[4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil}benzamida. MS (EI): Calculado: $(M+H)^+ 525,2$, Encontrado: 525,2

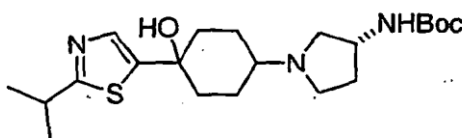
Ejemplo 260



3-(Trifluorometil)-N-{2-[[[(3R)-1-{4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]benzamida. MS (EI): Calculado: $(M+H)^+$ 594,2, Encontrado: 594,2

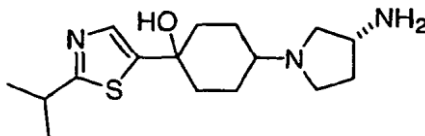
Ejemplo 261

5 Etapa A



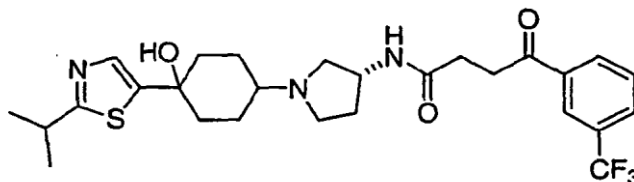
10 **{(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo.** A una botella de hidrogenación de Parr se añadió 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (0,50 g, 2,09 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,373 g, 2,0 mmol), disueltos en CH_2Cl_2 (20 ml), seguido de la adición de Pd al 10%/C (0,12 g). Esta mezcla se hidrogenó a 241,3 kPa durante 24 horas. Después de filtrar el catalizador y lavar con metanol, el filtrado se concentró al vacío y se cromatografió usando MeOH/EtOAc/ Et_3N (1:9:0,1) para obtener 0,62 g del compuesto del título con un rendimiento del 76%. MS (En calculado: $(M+1)^+$ = 409,2; encontrado: 410,2.

Etapa B



15 **4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-1-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol.** La mezcla de {(3R)-1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,22 mmol) en HCl/dioxano 4 N (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para obtener 0,397 g del compuesto del título en forma de la sal de 2 HCl. MS (EI) calculado: $(M+1)^+$ = 309,2; encontrado: 310,2.

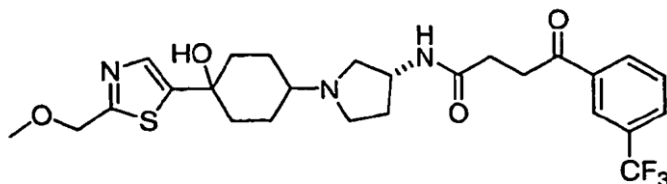
Etapa C



20 **N-[(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il]-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida.** A una solución con agitación de la sal de 3 HCl de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il) ciclohexanol (0,233 g, 0,557 mmol) y ácido 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanoico (0,15 g, 0,61 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Et_3N (0,34 ml, 2,44 mmol) seguido de BOP (0,296 g, 0,67 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró y se realizó una cromatografía ultrarrápida (EtOAc a MeOH/EtOAc al 10%) para obtener 0,075 g del compuesto del título. MS (EI) calculado: MS (EI) calculado: $(M+H)^+$ = 538,2; encontrado: 538,1.

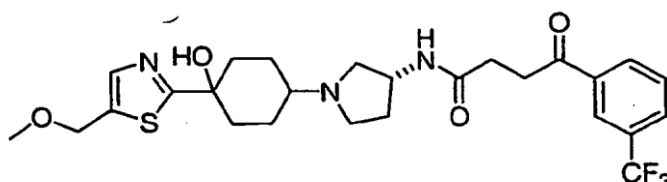
Los siguientes Ejemplos se prepararon de una manera similar.

30 **Ejemplo 262**



4-[3-(Trifluorometil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida. MS (EI): Calculado $(M+H)^+$ 540,2, encontrado: 540,2.

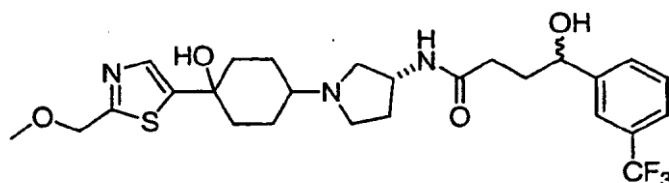
Ejemplo 263



5

4-[3-(Trifluorometil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida. MS (EI): Calculado $(M+H)^+$ 540,2, encontrado: 540,2

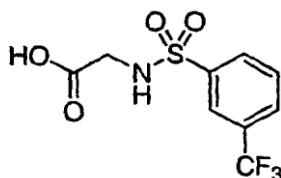
Ejemplo 264



- 10 **N-((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida.** A una solución de N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (19,2 mg, 0,036 mol) en metanol (1,0 ml) se añadió tetrahidroborato sódico (2,7 mg, 0,071 mol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con $H_2O/CH_3CN/TFA$ al 0,05% para proporcionar el compuesto deseado en forma de una mezcla de dos diastereómeros (10 mg, 99,7% de pureza). LCMS: 542,2 ($M+H^+$, 100%); RMN 1H : (CD_3OD) δ 7,70 (s, 1 H), 7,63-7,53 (m, 4 H), 4,80-4,77 (m, 1 H), 4,65 (s, 2H), 4,4 (m, 1 H), 3,96-3,93 (m, 1 H), 3,84-3,72 (m, 1 H), 3,57-3,49 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,24-3,12 (m, 0,5 H), 3,10-3,06 (m, 0,5 H), 2,53-2,51 (m, 0,5 H), 2,36-2,31 (m, 4,5 H), 2,19 (s, 2 H), 2,09-1,99 (m, 6 H), 1,92-1,86 (m, 2 H).
- 15

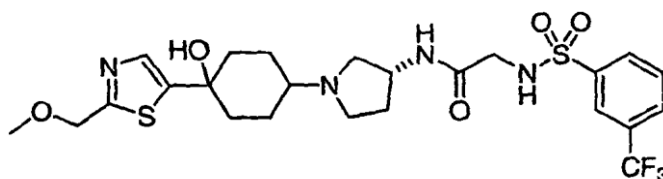
Ejemplo 265

20 Etapa A



- 25 **Ácido (3-Trifluorofenil)sulfonylaminoacético.** A una solución de glicina (0,75 g, 10 mmol) en agua (30 ml) y THF (30 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonyl (2,44 g, 10 mmol) en porciones durante un periodo de 5 min. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 0,5 h a temperatura ambiente seguido de refrigeración adicional en un baño de hielo. Tras la acidificación de la mezcla de reacción con HCl concentrado a pH 1, el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío, y formaron un precipitado espeso sólido de color blanco. El producto se recrystalizó a partir de etanol acuoso para obtener el compuesto deseado (ácido [(3-trifluorofenil)sulfonyl]aminoacético, 58%) en forma de un sólido cristalino de color blanco con las siguientes características: LCMC: 282,2 (M-H).
- 30

Etapa B

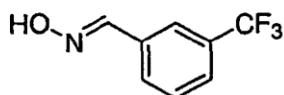


N-((3R)-1-{4-[5-(Metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)acetamida.

A una solución de ácido ([3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)amino)acético (64 mg, 0,22 mmol) y dihidrocloruro de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol (72 mg, 0,19 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió TEA (38 mg, 0,38 mmol) y BOP hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (99 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones apropiadas se combinaron para proporcionar dos isómeros del compuesto deseado en una proporción 1 a 1 con las siguientes características: MS: 577,4 (M+H⁺, 100%).

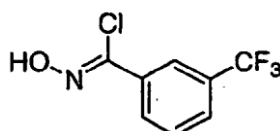
Ejemplo 266

Etapa A



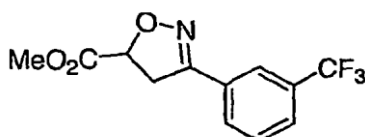
Oxima del 3-(Trifluorometil)benzaldehído. A un matraz que contiene 3-trifluorobenzaldehído (1,74 g, 10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,76 g, 11 mmol) en metanol (25 ml) se añadió TEA (0,65 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se neutralizó hasta pH 6,0, y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío para obtener la oxima del 3-(trifluorometil)benzaldehído (1,9 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS: 190,2 (M+H⁺, 100%).

Etapa B



Cloruro de N-Hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidoilo. A un matraz seco que contiene la oxima del 3-(trifluorometil)benzaldehído (1,89 g, 10 mol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,40 g, 10,5 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 2 h, se vertió sobre hielo, se diluyó con H₂O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 25 ml) y solución salina (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío para obtener cloruro de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidoilo (2 g, 90%). LCMS: 224,4 (M+H)⁺.

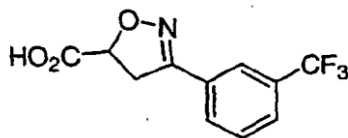
Etapa C



3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo. A un matraz que contiene cloruro de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidoilo (2,0 g, 8,9 mmol) y acrilato de metilo (0,7 g, 8 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte se añadió TEA (0,90 g, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 20 h, se inactivó con agua (30 ml), y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre

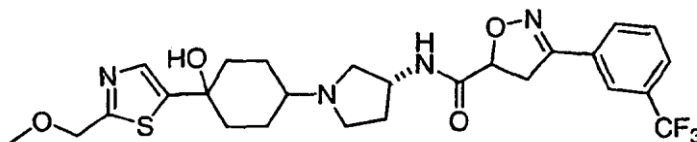
sulfato sódico, se concentraron al vacío, y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (100/1 a 95/5). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (2,3 g, 100%): LCMS: 274,2 (M+H⁺, 100%); RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,03 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 5,28 (dd, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,71 (dd, 2 H).

5 Etapa D



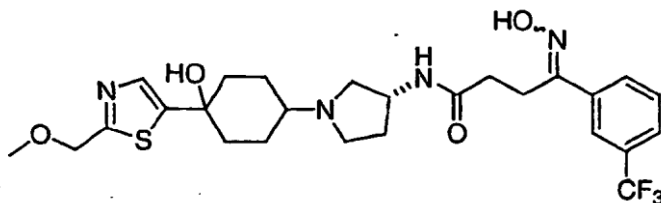
Ácido 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico. A una solución de 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (2,3 g, 8,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidróxido sódico 2 M en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, se neutralizó con HCl 2 N hasta pH 7, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5 a 80/20). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para obtener ácido 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico (2,18 g, 100%) en forma de un sólido cristalino de color blanco. LCMS: 258,2 (M-H, 100%).

Etapa E



N-((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida. A una solución de dihidrocloruro de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]ciclohexanol (90,0 mg, 0,234 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron ácido 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico (60,7 mg, 0,234 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (49,4 mg, 0,258 mmol) y TEA (28,4 mg, 0,281 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones apropiadas se combinaron para proporcionar los isómeros cis y trans en una proporción 1 a 1. Cada isómero se purificó de forma adicional por HPLC eluyendo con H₂O/CH₃CN/TFA (10/90/0,05 a 100/0/0,05) para proporcionar la sal de TFA de N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida (total 40 mg, 31%) en forma de sólidos de color blanco. LCMS: 553 (M+H⁺, 100%). Cada fracción muestra dos picos (1 a 1) en HPLC analítica y una pureza mayor del 95%.

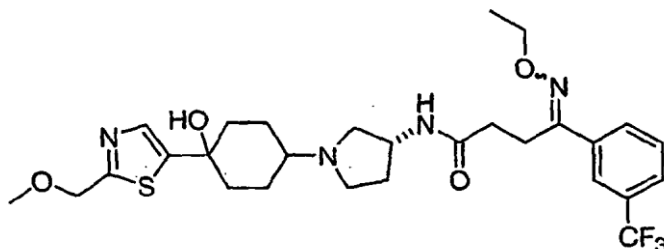
Ejemplo 267



(4Z)
(4E)-4-(Hidroxiimino)-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida. A una solución de N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (19,2 mg, 0,036 mmol) en metanol (1,0 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (9,9 mg, 0,14 mmol) y TEA (14 mg, 0,14 mmol). Después de calentar a reflujo durante 4 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con H₂O/CH₃CN/TFA al 0,05%, para proporcionar los compuestos deseados en forma de la sal de TFA (15 mg, 97% de pureza). LCMS: 555,2 (M+H⁺); RMN ¹H: (CD₃OD) δ 7,98 (s, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,67-7,55 (m, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 4,31 (m, 1 H), 3,86-3,66 (m, 2 H),

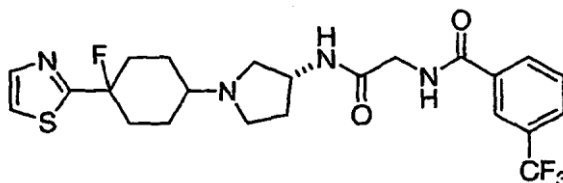
3,50-3,45 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,20 (m, 0,5 H), 3,11 (m, 2 H), 2,98 (m, 0,5 H), 2,51 (m, 3 H), 2,33 (m, 2 H), 2,16 (s, 2 H), 1,97 (m, 4 H), 1,84 (m, 2 H).

Ejemplo 268



5 (4Z) y
(4E)-4-(Etoxiimino)-N-((3R)-1-[4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 267. MS (M+H)⁺ 583,2.

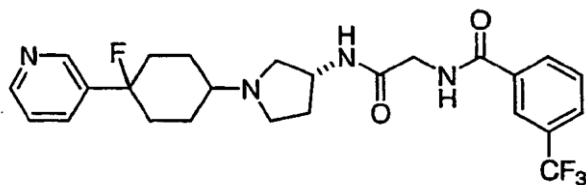
Ejemplo 269



10 N-[2-((3R)-1-[4-Fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. Se añadió DAST (0,2 ml, 1,5 mmol) a N-[2-((3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (0,06 g, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. La solución se dejó calentar lentamente a 0° C y se agitó durante 1 h. Se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida y HPLC de fase inversa para obtener 0,020 g del compuesto del título con un rendimiento del 31%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 499,2; encontrado: 499,1.

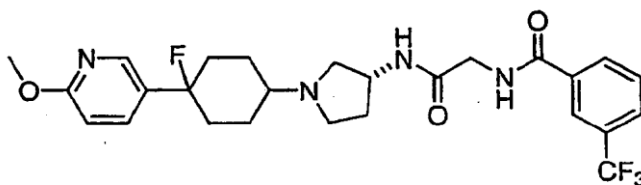
Los siguientes Ejemplos se prepararon de una forma similar.

20 Ejemplo 270



N-[2-((3R)-1-[4-Fluoro-4-(piridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. MS (M+H)⁺ 493,2.

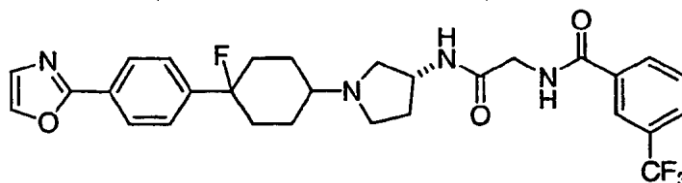
Ejemplo 271



25 N-[2-((3R)-1-[4-Fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)

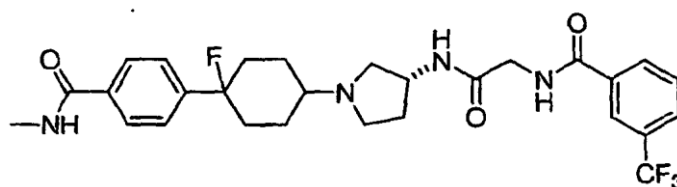
benzamida. MS (M+H)⁺ 523,2

Ejemplo 272



5 N-[2-((3R)-[1-(4-Fluoro-4-[6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 560.

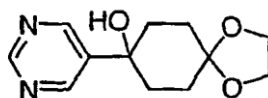
Ejemplo 273



N-(2-((3R)-1-(4-Fluoro-4-[4-((metilamino)carbonil)fenil]ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS calculado (M+H)⁺ 549, encontrado 549.

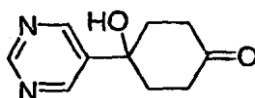
10 Ejemplo 274

Etapas A



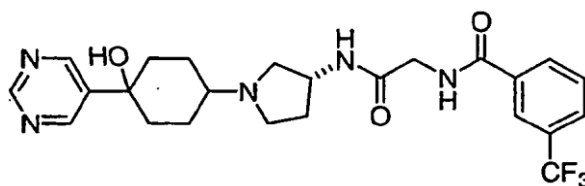
15 **8-Pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol.** Se añadió una solución de n-butilitio (4,32 ml de solución 1,6 M en hexano, 6,92 mmol) a 5-bromopirimidina (1,0 g, 6,29 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C con agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 h, se añadió una solución de cetal de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (0,982 g, 6,29 mmol) en THF (10 ml) a la solución del compuesto litiado mediante una jeringa y se agitó durante 4 h a -78 °C. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron al vacío y se cromatografiaron para producir 0,18 g de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol con un rendimiento del 12%.
20 MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 237,1; encontrado: 237,2.

Etapas B



25 **4-Hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexanona.** Una solución de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,14 g, 0,59 mmol) en 10 ml de THF/HCl 1 N (1:1) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se trató con Na₂CO₃ hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄), y se concentraron para obtener 0,11 g de 4-hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexanona con un rendimiento del 79%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 192,1; encontrado: 192,1.

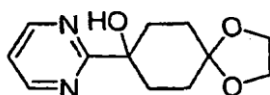
Etapas C



N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 218. MS (EI) calculado: $(M+H)^+ = 492,2$; encontrado: 492,2.

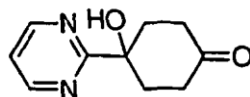
5 Ejemplo 275

Etapas A



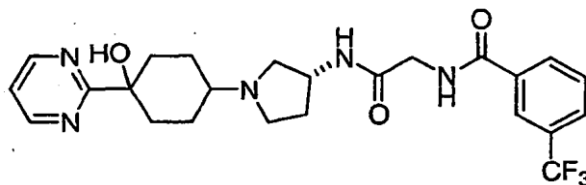
8-Pirimidin-2-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de 2-estannil pirimidina (200, mmol, 80 g), preparaba como se describe de forma previa en la bibliografía (Tetrahedron, 1994, 50, 275-284), en THF (1 l) se añadió n-butilitio (240 mmol, 150 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (200 mmol, 30 g). La reacción se mantuvo en agitación durante una noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. A continuación se inactivó la reacción usando NH_4Cl y se extrajo usando EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa.

15 Etapas B



4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexanona. Al producto de la etapa A (190 mmol, 44 g) en THF (200 ml) se añadió una solución de HCl (300 mmol, 100 ml). La reacción se agitó durante 2 días tras lo cual la reacción se lavó usando éter dietílico. La fase acuosa se inactivó a continuación usando NaOH (50%) para obtener un pH de 11. La fase acuosa se extrajo usando EtOAc (6 x 300 ml). La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar la cetona deseada (18 g, 49%). MS $[M+H]^+ 193,1$

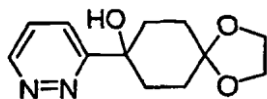
Etapas C



N-(((R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexil)-pirrolidin-3-il]carbamoyl)-metil-3-trifluorometil-benzamida. Al producto de la etapa C (62 mmol, 12 g) en CH_2Cl_2 (500 ml) se añadió N-((3R)-pirrolidin-3-il]carbamoylmetil)-3-trifluorometilbenzamida (60 mmol, 20 g) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (100 mmol, 30 g). La reacción se agitó durante 2 h y a continuación se inactivó usando NaOH (2 M) para obtener un pH de 11. La mezcla de reacción se extrajo usando CH_2Cl_2 (3 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 y posteriormente se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para separar los dos diastereómeros y a continuación la técnica de HPLC proporcionó el diastereómero deseado de la amina. MS. $[M+H]^+ 492,1$.

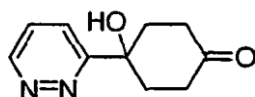
Ejemplo 276

Etapas A



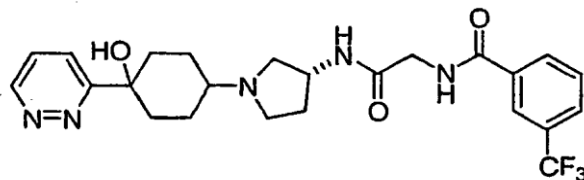
8-Piridazin-3-il-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de piridazina (17,7 mmol, 1,28 ml) en THF (60 ml) se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (71 mmol, 10 g) a -78 °C. A continuación, la reacción se agitó durante 6 min y se añadió 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (71 mmol, 11 g). La reacción se agitó durante 5 h a -78 °C y en este momento la reacción se inactivó usando una solución de etanol, ácido clorhídrico y THF (30 ml, 1:1:1). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. El residuo se purificó a continuación usando cromatografía ultrarrápida para proporcionar el alcohol deseado (44%, 1,84 g). MS [M+H]⁺ 237,1.

Etapas B



4-Hidroxi-4-piridazin-3-ilciclohexanona. Al producto de la etapa A (7,79 mmol, 1,84 g) en THF (15 ml) se añadió HCl (45 mmol, 15 ml). La reacción se agitó durante una noche y se inactivó posteriormente usando Na₂CO₃. La reacción se extrajo a continuación usando EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar la cetona deseada (780 mg, 52%). MS [M+H]⁺ 193,1.

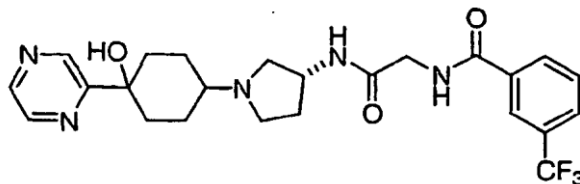
Etapas C



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-piridazin-3-ilciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.

Al producto de la etapa de B (1,19 mmol, 215 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (1,19 mmol, 375 mg). Posteriormente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,38 mmol, 504 mg) y la reacción se agitó durante 4 h y a continuación se inactivó usando NaOH (1M). La fase acuosa se extrajo usando CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó a continuación usando salmuera y se secó a continuación sobre MgSO₄. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar el diastereómero deseado de la amina después de cromatografía ultrarrápida y HPLC (17%, 10 mg) [M+H]⁺ 492,1.

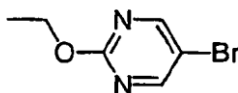
Ejemplo 277



N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 276. MS [M+H]⁺ 492,1.

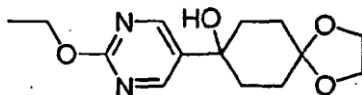
Ejemplo 278

Etapas A



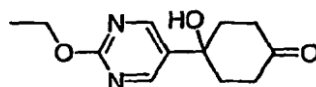
5-Bromo-2-etoxipiridina. Se añadió hidruro sódico (14 mmol, 330 mg) a EtOH (15 ml) a 0 °C muy lentamente. La reacción se agitó durante 30 min y se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (3,2 mmol, 620 mg). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se inactivó usando agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el bromuro deseado (470 mg, 72%). MS $[M+2]^+$ 203,4.

Etapa B



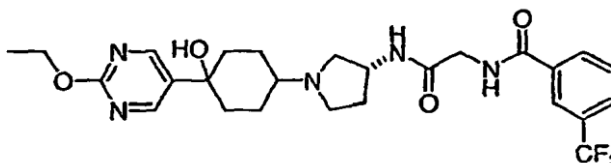
8-(2-Etoxipirimidin-5-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. El producto de la etapa A (2,3 mmol, 471 mg) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió n-butilitio (2,8 mmol, 1,7 ml) gota a gota en la solución. La reacción se agitó durante 10 min a -78 °C y se añadió 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (3,5 mmol, 540 mg). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 h tras lo cual la reacción se inactivó usando NH_4Cl y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y después se concentraron al vacío para proporcionar el cetal deseado en bruto (22%, 184 mg) que se utilizó la siguiente etapa.

Etapa C



4-(2-Etoxipirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexanona. Al producto de la etapa B (0,3 mmol, 184 mg) se añadió una solución de HCl en agua (30 mmol, 10 ml). La reacción se agitó durante una noche. Posteriormente la reacción se inactivó usando NaOH (1 N) hasta pH 11. La reacción se extrajo a continuación usando EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron y se centraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar la cetona deseada (70%, 100 mg). MS $[M+H]^+$ 237,1.

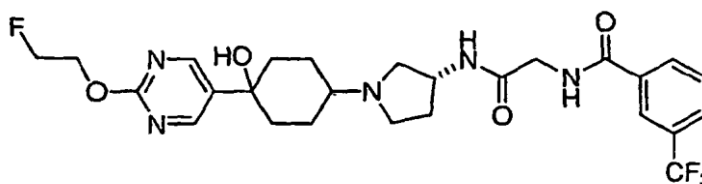
Etapa D



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-etoxipirimidin-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida

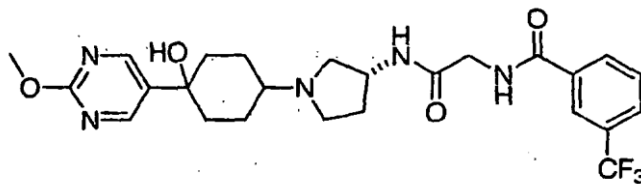
A la cetona de la etapa C (0,4 mmol, 100 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-3-trifluorometilbenzamida (0,4 mmol, 100 mg) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,8 mmol, 200 mg). La reacción se agitó durante una noche y a continuación se inactivó usando NaOH (1 N). La reacción se extrajo usando EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el diastereómero deseado de la amina (18%, 40 mg). MS $[M+H]^+$ 536,1.

Ejemplo 279



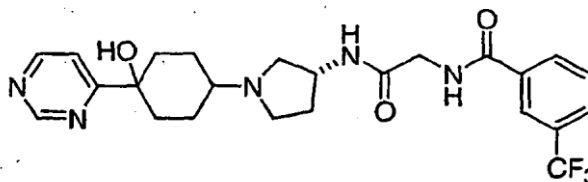
N-{2-[[[(3R)-1-{4-[2-(2-Fluoroetoxi)pirimidin-5-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 278. MS $[M+H]^+$ 554,2.

Ejemplo 280



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 278. MS (M+H)⁺ 522.

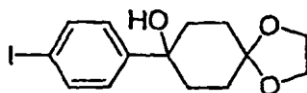
5 Ejemplo 281



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 276. MS [M+H]⁺ 492,2.

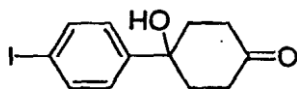
Ejemplo 282

10 Etapa A



8-(4-Yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de 1,4-diyodobenceno (16,5 g, 50 mmol) en THF (350 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M, 24 ml) durante 1 hora. Después de agitarse durante un período adicional de 30 minutos, se añadió una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (7,8 g, 50 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. A la mezcla se añadió TMSCl (5,4 g, 50 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 6,0, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (95/5 a 100/0). Las fracciones apropiadas se combinaron para obtener 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (12 g, 66,6%) con LCMS: 361,2 (M+H⁺, 100%) y {[8-(4-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il]oxi}(trimetil)silano (6 g, 27%) con LCMS: 433,1 (M+H⁺, 100%).

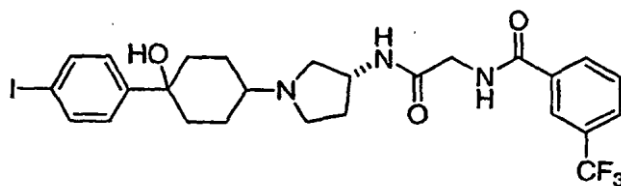
Etapa B



4-Hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexanona. A una solución de 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (2 g) en acetona (10 ml) se añadió HCl al 5% (20 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 14 horas. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N hasta pH 7, se concentró en un rotavapor, y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío para proporcionar 4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexanona (1,7 g, 98%). LCMS: 317,3 (M+H⁺, 100%).

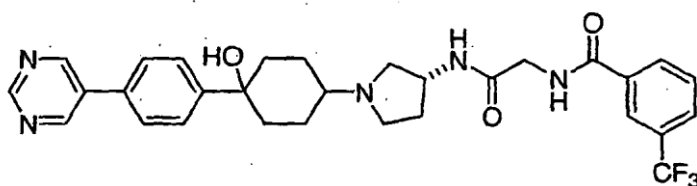
30

Etapa C

**N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida.**

5 A una solución de 4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexanona (624 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometilbenzamida (730 mg, 2 mmol) y a continuación $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (666 mg, 3 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se inactivó con NaHCO_3 al 10%, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con NH_4OH al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 10/90) para producir el isómero mayoritario (544 mg, 44,2%) y el isómero minoritario (446 mg, 36,3% de rendimiento). Para el isómero mayoritario, LCMS: 615,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); RMN ^1H : (CDCl_3) δ 8,09, (s, 1 H); 7,98, (d, 1 H); 7,77, (d, 1 H); 7,67, (d, 2 H); 7,57, (t, 1 H); 7,28, (d, 2 H); 7,22, (t, 1 H, NH); 6,44, (d, 1 H, NH); 4,49, (m, 1 H); 4,12, (m, 2 H); 2,87, (m, 1 H); 2,64, (m, 2 H); 2,38, (m, 1 H); 2,25, (m, 4 H); 1,93, (m, 2 H); 1,54-1,70, (m, 6 H).

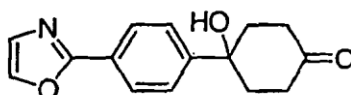
Etapa D



15 **N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida.** A una solución de N-[2-((3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (61 mg, 0,1 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (26 mg, 0,2 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaHCO_3 2 M (5 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2 tres veces. A esto se añadió $\text{Pd}(\text{O})(\text{PPh}_3)_4$ (5,7 mg, 5%) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera N_2 durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con solución salina (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con NH_4OH al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 90/10), seguido de purificación por HPLC, eluyendo con TFA al 0,05% en AcCN/agua, para producir la sal de TFA de N-[2-((3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (28,5 mg, 41%). LCMS: 568,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%). Para la molécula neutra, RMN ^1H : (CD_3OD) δ 9,15 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,76-7,67 (m, 5 H), 4,45-4,40 (m, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 2,86 (t, 2 H), 2,60-2,53 (m, 2 H), 2,42-2,38 (m, 2 H), 2,32-2,68 (m, 2 H), 2,05-2,01 (m, 2 H), 1,75-1,72 (m, 2 H), 1,67-1,63 (m, 3 H); ^{19}F RMN: (CDCl_3) δ -64,58.

Ejemplo 283

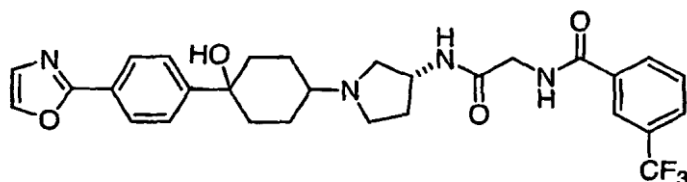
30 Etapa A



35 **4-Hidroxi-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclohexanona.** A una solución de oxazol (240 mg, 3,5 mmol) en THF (5 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (1,6 M, 2,6 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió una solución de cloruro de cinc en THF (0,5 M, 8,2 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a 0°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxo-espiro[4,5]decan-8-ol (1,35 g, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con N_2 tres veces. A una suspensión de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (122 mg, 5%) en THF (2 ml) se añadió nBuLi (1,6 M, 0,26 ml) y la mezcla se añadió a la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se filtró a través de celita y el filtrado se lavó con solución salina (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml) y se trató con HCl al 5% (22,5 ml) a ta durante 24 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N hasta pH 7, se concentró en un rotavapor, y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron

con solución salina (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (100/0 a 100/0), para proporcionar el compuesto deseado (0,56 g, 62% para las dos etapas). LCMS: 258,2 (M+H⁺, 100%). RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,06 (d, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 2,99-2,91 (m, 2 H), 2,42-2,30 (m 4 H), 2,22-2,05 (m, 2 H).

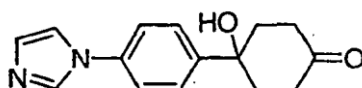
5 Etapa B



N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-oxazol-2-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa A usando un procedimiento similar al del Ejemplo 282. MS (M+H)⁺ 557,3.

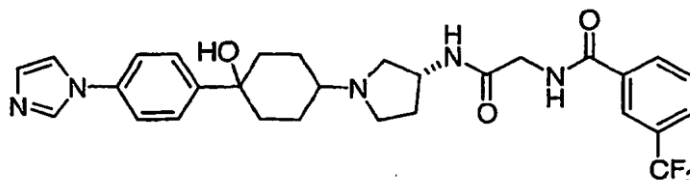
10 Ejemplo 284

Etapa A



4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]ciclohexanona. A una solución de imidazol (102 mg, 1,5 mmol) y 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (316 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió CuI (19 mg, 0,1 mmol) y Cs₂CO₃ (488 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a 190 °C en un horno microondas durante 10 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se filtró a través de celita y el filtrado se lavó con solución salina (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se trató con HCl al 5% (9 ml) a ta durante 14 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N hasta pH 7, se concentró en un rotavapor, y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (100/0 a 0/100), para proporcionar el compuesto deseado (180 mg, 70% para las dos etapas). LCMS: 257,2 (M+H⁺, 100%); RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 2,99-2,91 (m, 2 H), 2,43-2,28 (m 4 H), 2,23-2,18 (m, 2 H).

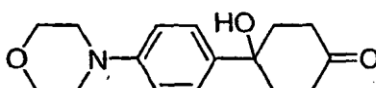
Etapa B



N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-1H-imidazol-1-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa A usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 282. MS (M+H)⁺ 556,3.

Ejemplo 285

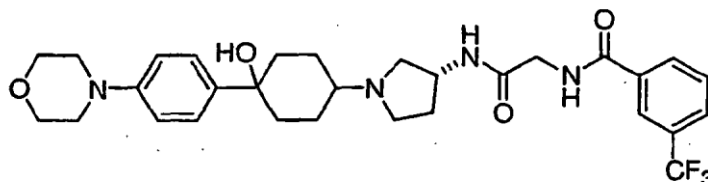
30 Etapa A



4-Hidroxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexanona. Un matraz secado al horno se cargó con Pd₂(dba)₃ (4,6 mg, 0,005 mmol), (o-bifenil)P(t-Bu)₂ (6,0 mg, 0,02 mmol, 2 mol%), y NaOt-Bu (135 mg, 1,4 mmol). El matraz se evacuó y se relleno de nuevo con nitrógeno y a continuación se tapó con un septo de goma. Se añadieron tolueno (0,5 ml), el

yoduro de arilo (360 mg, 1,0 mmol), morfolina (102 mg, 1,2 mmol) y una cantidad adicional tolueno (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el yoduro de arilo de partida se hubo consumido por completo como se juzga mediante el análisis por TLC. La mezcla se diluyó con éter (20 ml), se filtró a través de celita, y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en THF (1 ml) y se trató con HCl al 5% (9 ml) a ta durante 14 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N hasta pH 7, se concentró en un rotavapor, y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (100/0 a 0/100), para proporcionar el compuesto deseado (100 mg, 36% para dos etapas). LCMS: 276,2 (M+H⁺, 100%). RMN ¹H: (CDCl₃) δ 7,42 (d, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 3,99-3,94 (m, 4 H), 3,86-3,84 (m, 4 H), 3,16-3,13 (m, 4 H).

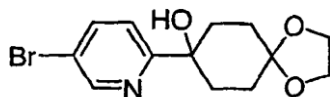
Etapa B



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa A usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 282. MS (M+H)⁺ 575,3.

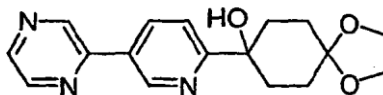
Ejemplo 286

Etapa A



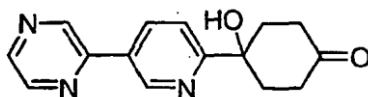
8-(5-Bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de 2,5-dibromopiridina (4,10 g, 17 mmol) en tolueno anhidro (250 ml) a -78 °C se añadió gota a gota a gota n-BuLi (1,6 M, 12 ml). Después de agitar a -78 °C durante 2,5 horas, se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (2,73 g, 17 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante un período adicional de una hora y se dejó que se calentara lentamente a ta. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso (200 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El sólido resultante se filtró con éter y se recogió el filtrado. Se retiró el éter y se cromatografió el sólido sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2 a 1), para obtener 8-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (4,27 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: 316,10/314,10 (M+H⁺, 100%). RMN ¹H: δ 8,6 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 4,6 (s, 1 H), 4,0 (m, 4 H), 2,2 (m, 4 H), 1,7 (m, 4 H).

Etapa B



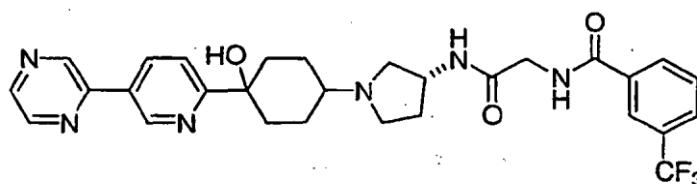
8-(5-Pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de 8-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,50 g, 1,59 mmol) en THF (7,5 ml) se añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio (2 M en THF, 1,8 ml) a ta. Después de agitar durante 1 hora, la solución se desgasificó con N₂ tres veces. A otra solución desgasificada de THF (2,5 ml) a ta se añadió acetilacetato de níquel (20 mg, 0,080 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfina)-etano (32 mg, 0,080 mmol) con lavado abundante en atmósfera de N₂. Después de agitar durante 10 min, se añadió 2-cloropirazina (0,155 ml, 1,59 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla se transfirió a una solución preparada de forma reciente del reactivo de Grignard preparado anteriormente. La mezcla se agitó a ta durante 18 horas, y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lavó con solución salina (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre SiO₂, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1 a 1), y las fracciones apropiadas se recogieron para proporcionar 8-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (95 mg, 19%) en forma de un aceite. LCMS: 314,2 (M+H⁺, 100%).

Etapa C

**4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexanona.**

A una solución de 8-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (95 mg, 0,30 mol) en THF (2,0 ml) se añadió HCl al 10% (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 60 minutos, y se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 40%). LCMS: 270,2 (M+H⁺, 100%); RMN ¹H: δ 9,22 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 5,36 (s, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 2,44 (dd, 2 H), 2,36 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H).

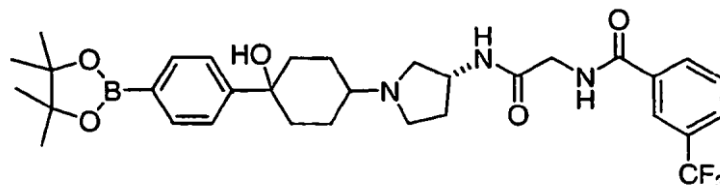
Etapa D



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 282. MS (M+H)⁺ 569,3.

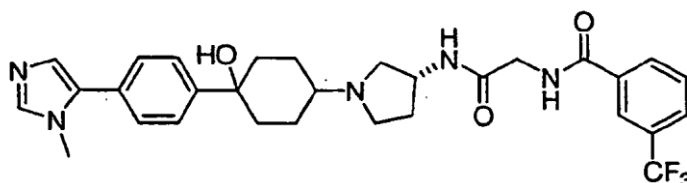
Ejemplo 287

Etapa A



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. Se cargó un matraz con bis(pinacolato) de boro (538 mg, 2,1 mmol), KOAc (589 mg, 6 mmol) y PdCl₂(dppf) (49 mg, 0,06 mmol) en atmósfera de N₂. A continuación se añadió al matraz una solución de N-[2-(((3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (1,23 g, 2 mmol) en DMSO (12 ml) en un embudo de adición, desgasificada mediante burbujeo de N₂ a través de la misma; y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, y se concentró para proporcionar el compuesto deseado (190 mg, 15%). LCMS: 616,2 (M+H⁺, 100%).

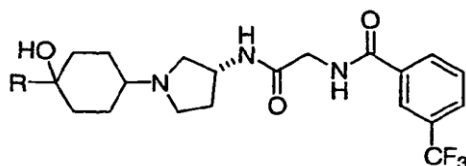
Etapa B



N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución desgasificada de la mezcla de N-[2-(((3R)-1-*trans*-4-hidroxi-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (60 mg, 0,1 mmol), 5-bromo-1-metilimidazol (63 mg, 0,39 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (0,5 ml) en DMF (0,5 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (4 mg, 0,005 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la reacción se completó en un 66% como se juzga mediante LCMS. El producto en bruto se purificó por LCMS preparativa y las

5 fracciones apropiadas se combinaron y se secaron en un liofilizador para producir la sal de di-TFA de N-{2-[[[(3R)-1-{4-hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (8 mg, 14%) en forma de un polvo de color blanco. LCMS: 570,2 (M+H⁺, 100%); ¹⁹F RMN (CD₃OD) δ -64,6 (aril-CF₃); -77,50 (TFA); RMN ¹H (CD₃OD) δ 9,02, (s, 1 H); 8,18, (s, 1 H); 8,12, (d, 1 H); 7,81, (d, 2 H); 7,78, (d, 1 H); 7,63, (t, 1 H); 7,55, (s, 1 H); 7,32, (d, 2 H); 4,40, (m, 1 H); 4,11, (s, 2 H); 3,90, (m, 1 H); 3,83, (s, 3 H); 3,48, (m, 2 H); 3,20, (m, 1 H); 2,70, (m, 1 H); 2,37, (m, 3 H); 2,24, (m, 2 H); 2,01, (m, 2 H); 1,82, (m, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los que se describen para los Ejemplos 282-287.

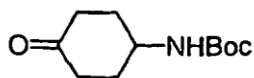


Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
288	4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenil	596,4
289	6-bromopiridin-3-il	569,3
290	5-bromopiridin-2-il	569,3
291	4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il	644,4
292	3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il	644,4
293	3'-(metoxycarbonil)bifenil-4-il	624,3
294	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil	624,3
295	4'-(dimetilamino)bifenil-4-il	609,4
296	4-(piridin-3-il)fenil	567,3
297	4-(1H-pirazol-4-il)fenil	556,3
298	3,3'-bipiridin-6-il	568,2
299	3,4'-bipiridin-6-il	568,2
300	5-(3-acetilfenil)piridin-2-il	609,3
301	5-[3-(dimetilamino)fenil]piridin-2-il	610,4
302	5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il	634,3
303	5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il	645,2
304	5-(4-metoxifenil)piridin-2-il	597,3
305	5-(3-metoxifenil)piridin-2-il	597,3
306	5-[3-(aminocarbonil)fenil]piridin-2-il	610,3

307	5-(4-fluorofenil)piridin-2-il	585,4
308	5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il	603,3
309	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il	585,4
310	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il	571,4
311	5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il	557,3
312	5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-il	607,2
313	5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il	611,3
314	5-(2-formilfenil)piridin-2-il	595,3
315	4-(2'-formilbifenil-4-il	594,3
316	5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il	558,4
317	6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il	558,4
318	4-(1,3-tiazol-2-il)fenil	573,2
319	5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il	5742
320	6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il	5742
321	6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]	557,4
322	5-(1 H-imidazol-1-il)piridin-2-il	557,4
323	6-fenilpiridin-3-il	567,3
324	5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il	569,3
325	5-(pirimidin-2-il)piridin-2-il	569,3
326	5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-il	620,3
327	4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil	570,3
328	4-(1H-imidazol-4-il)fenil]	556,4
329	5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il	597,4
330	2'-(hidroximetil)bifenil-4-il	596,2
331	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-il	624,3
332	2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-il	623,3

Ejemplo 333

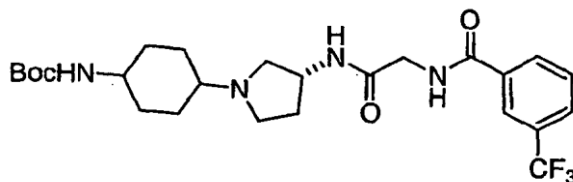
Etapa A



5 **(4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo.** A una solución de la sal de HCl de *trans*-4-aminociclohexanol (5 g, 33 mmol) y 1-metilmorfolina (9 ml, 82 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y agua (30 ml) en un baño de hielo se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,2 g, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró.

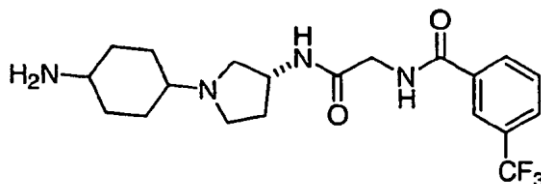
10 A una solución de cloruro de oxalilo (2,33 ml, 26,7 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) enfriada a -60°C se añadió una solución de DMSO (4 ml, 56 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) seguido de una solución del *trans*-4-*terc*-butoxicarbonilaminociclohexanol (5 g, 23 mmol) obtenido anteriormente en cloruro de metileno (20 ml). Después de agitar a -60°C durante 20 minutos, se añadió trietilamina (16,1 ml, 116 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente del 3% al 5% al 10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporcionó 4,5 g (90%) del compuesto del título. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 214, encontrado 236 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

Etapa B



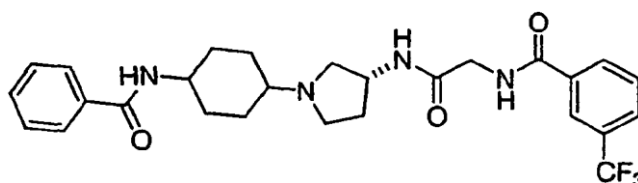
20 **(4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo.** A una solución de la cetona de la etapa A (0,4 g, 1,9 mmol) y el producto intermedio de pirrolidina obtenido en la etapa C, Ejemplo 114 (0,4 g, 1,3 mmol) en THF (15 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,4 g, 1,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0-20% proporcionó 300 mg del compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 513, encontrado 513.

Etapa C



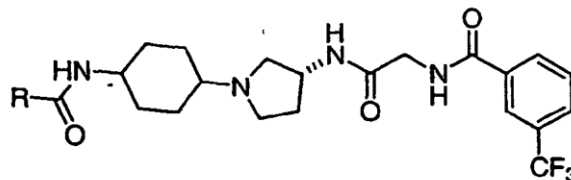
30 **N-(2-((1-((3R)-4-Aminociclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El producto intermedio de la etapa B (256 mg, 0,5 mmol) se disolvió en una solución 4 N de HCl en dioxano (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró para obtener un sólido. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 413, encontrado 413,1.

Etapa D



5 **N-[2-(((3R)-1-[4-(Benzoilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución de la amina de la etapa C (80 mg, 0,18 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió cloruro de benzoílo (25 μ l, 0,21 mmol) seguido de trietilamina (62 μ l, 0,45 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró. La cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-20% proporcionó el compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 517, encontrado 517,1.

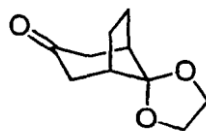
Los siguientes Ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 333.



Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
334	piridin-2-il	518
335	piridin-3-il	518
336	piridin-4-il	518
337	6-metilpiridin-2-il	532
338	5-metilpiridin-2-il	532
339	4-metilpiridin-2-il	532
340	6-metoxipiridin-2-il	548
341	quinolin-4-il	568

Ejemplo 342

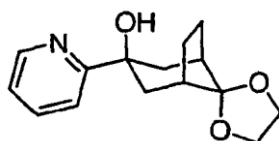
Etapa A



10

3H-Espiro[biciclo[3,2,1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1311-1312 y las referencias citadas en ese documento). MS calculado (M+H)⁺ 183, encontrado 183,0.

Etapa B



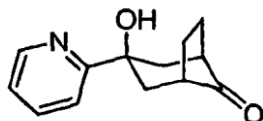
15

20

3-Piridin-2-ilespiro[biciclo[3,2,1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol. A una solución de 2-bromopiridina (0,04 ml, 0,422 mmol) en éter (2 ml) enfriada a -78 °C se añadió una solución 2,5 M de butilitio en hexanos (0,17 ml, 0,425 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, se añadió una solución de la cetona obtenida en la Etapa A (70 mg, 0,384 mmol) en éter (2 ml). La agitación se continuó a -78 °C durante 2 horas y la reacción se dejó calentar a 0 °C antes de interrumpirla con una solución de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con éter tres veces. Las fases de éter combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

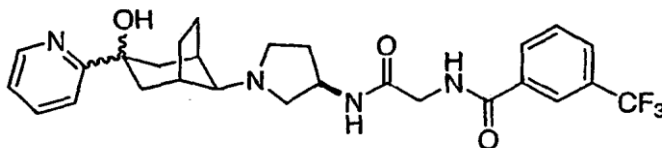
EtOAc/hexanos al 50% proporcionó 58 mg (60%) del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 262, encontrado 262,1.

Etapas C



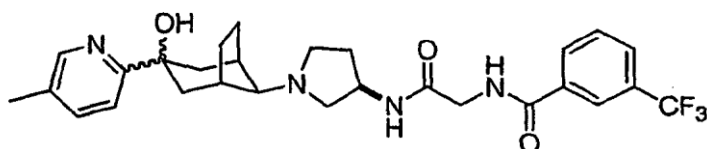
- 5 **3-Hidroxi-3-piridin-2-ilbiciclo[3,2,1]octan-8-ona.** El cetal (58 mg, 0,22 mmol) obtenido en la Etapa B se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl al 10% (1 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución se calentó a reflujo durante 10 min y se neutralizó mediante la adición de una solución de NaOH después de enfriar a temperatura ambiente. La solución resultante se condensó en un rotavapor a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación. MS calculado (M+H)⁺ 218, encontrado 218,0.

10 Etapas D



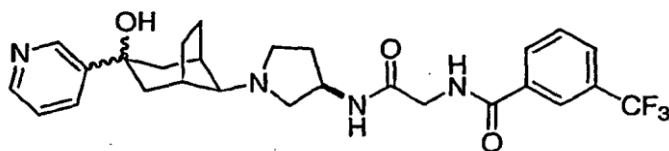
- 15 **N-(2-(((3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-2-ilbiciclo[3,2,1]oct-8-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** La aminación reductora de la cetona obtenida anteriormente con el derivado de pirrolidina obtenido en la Etapa B, Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al que se describe en la Etapa D, Ejemplo 1 proporciona el compuesto del título en forma de una mezcla (2:3) de dos isómeros. MS calculado (M+H)⁺ 517, encontrado 517,1.

Ejemplo 343



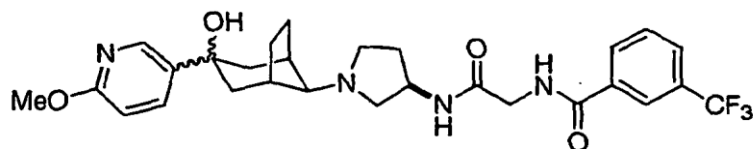
- 20 **N-(2-(((3R)-1-[3-Hidroxi-3-(5-metilpiridin-2-il)biciclo[3,2,1]oct-8-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 342. MS calculado (M+H)⁺ 531, encontrado 531,2.

Ejemplo 344



- 25 **N-(2-(((3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-3-ilbiciclo[3,2,1]oct-8-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 342. MS calculado (M+H)⁺ 517, encontrado 517,1.

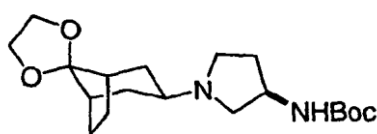
Ejemplo 345



N-[2-((3R)-1-[3-Hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[3,2,1]oct-8-il]pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 342. MS calculado (M+H)⁺ 547, encontrado 547,2.

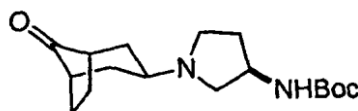
5 Ejemplo 346

Etapas A



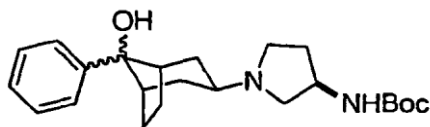
[(3R)-1-espiro[biciclo[3,2,1]octano-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-il]pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de la cetona (0,1 g, 0,55 mmol) obtenida en la etapa A, Ejemplo 342 y (3R)-(+)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino) pirrolidina (0,1 g, 0,55 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,13 g, 0,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La fase de EtOAc combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 30%, EtOAc y a continuación MeOH/CH₂Cl₂ al 10% proporcionó dos isómeros del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 353, encontrado 353,1.

Etapas B



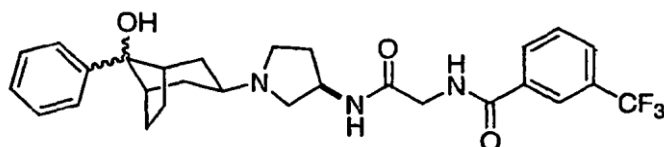
[(3R)-1-(8-oxobiciclo[3,2,1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo. El isómero 1 obtenido anteriormente (30 mg, 0,085 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y una solución 2 N de HCl (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se calentó a reflujo a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con una solución de NaOH. A esto se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (50 mg) en THF (2 ml) seguido de trietilamina (0,05 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂, MeOH/CH₂Cl₂ al 5%, al 10% y al 20% proporcionó 10 mg del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 309, encontrado 309,0.

Etapas C



[(3R)-1-(8-hidroxi-8-fenilbiciclo[3,2,1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de la cetona obtenida en la Etapa B (65 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml) en un baño de hielo se añadió una solución 1 M de bromuro de fenil magnesio en THF (0,25 ml). Después de agitarse a -78 °C durante 3 horas, la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 5%, al 10% y al 50% proporcionó 27 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros (7:3). MS calculado (M+H)⁺ 387, encontrado 387,1.

Etapas D



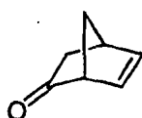
N-(2-(((3R)-1-(8-Hidroxi-8-fenilbicyclo[3,2,1]oct-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.

El alcohol obtenido en la Etapa C (27 mg, 0,07 mmol) se disolvió en 2 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró la solución. El residuo se recogió en DMF (1 ml). A esto se añadió el ácido carboxílico obtenido en la Etapa A, Ejemplo 1 (25 mg, 0,1 mmol) seguido de BOP (45 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó 22 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros (7:3). MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 516, encontrado 516,1.

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, el isómero 2 de la Etapa A se convirtió en el compuesto del título en forma de un isómero único. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 516, encontrado 516,0.

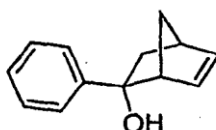
Ejemplo 347

Etapa A



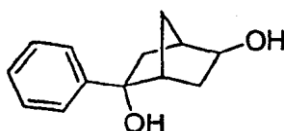
Biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ona. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (G. T. Wang et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 2052-2056).

Etapa B



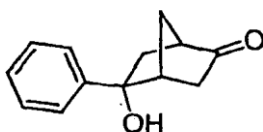
2-Fenilbiciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ol. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (C. J. Collins, B. M. Benjamin, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1652-1661).

Etapa C



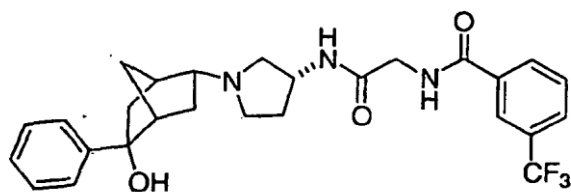
2-Fenilbiciclo[2,2,1]heptano-2,5-diol. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (C. J. Collins, B. M. Benjamin, J. Org. Chem. 1972, 37, 4358-4366).

Etapa D



5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ona. El compuesto del título se preparó mediante oxidación de Swern del alcohol obtenido anteriormente. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 203, encontrado 203 y 225 $(\text{M}+\text{Na})^+$.

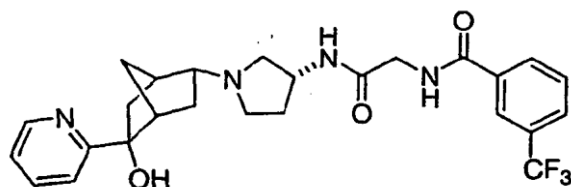
Etapa E



N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)

benzamida. A una solución de la cetona obtenida en la Etapa D, Ejemplo 45 (0,28 g, 1,38 mmol) y el producto intermedio de pirrolidina obtenido en la Etapa B, Ejemplo 1 (0,43 g, 1,38 mmol) en THF (15 ml) se añadió ácido acético (0,1 ml). Después de agitarse a 50 °C durante 30 minutos, la solución se concentró. El residuo se recogió en THF (5 ml). A esto se añadió triacetoxiborohidruro sódico (300 mg, 1,42 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso. La solución se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de TFA. MS calculado (M+H)⁺ 502, encontrado 502.

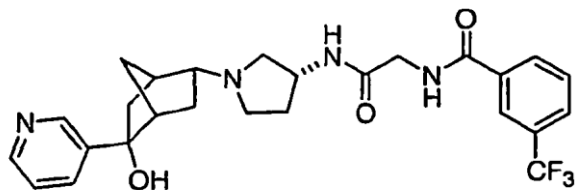
Ejemplo 348



N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-2-ilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)

benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. MS calculado (M+H)⁺ 503, encontrado 503.

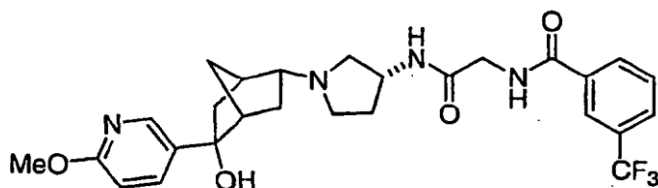
Ejemplo 349



N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)

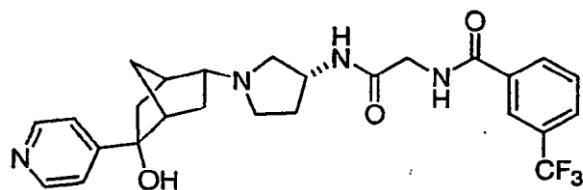
benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. MS calculado (M+H)⁺ 503, encontrado 503.

Ejemplo 350



N-[2-(((3R)-1-[5-Hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[2,2,1]hept-2-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. MS calculado (M+H)⁺ 533, encontrado 533.

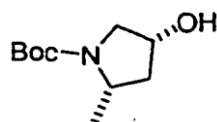
Ejemplo 351



N-(2-[[[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-4-ilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. MS calculado (M+H)⁺ 503, encontrado 503.

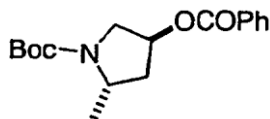
5 Ejemplo 352

Etapas A



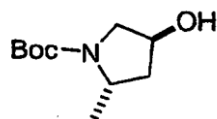
(2S,4R)-4-Hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (T. Rosen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611).

10 Etapas B



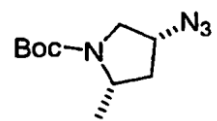
(2S,4S)-4-(Benzoiloxi)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución del alcohol de la etapa A (0,81 g, 4,0 mmol), ácido benzoico (0,74 g, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (2,11 g, 8,0 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió DIAD (1,67 ml, 8,0 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos al 0%, al 5% y al 20% proporcionando 1,0 g del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 308, encontrado 308,1.

Etapas C



(2S,4S)-4-Hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución del éster de la etapa B (1,0 g, 3,48 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió K₂CO₃ (1,2 g, 8,7 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución se concentró. El residuo se recogió en éter. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente del 0% al 20% al 40% de EtOAc/hexanos proporcionó 0,56 g del compuesto del título. MS calculado (M+H)⁺ 202, encontrado 202,1.

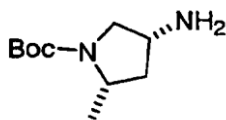
Etapas D



(2S,4R)-4-Azido-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución del alcohol de la etapa C (0,55 g, 2,73 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió trietilamina (0,51 ml, 3,69 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,29 ml, 3,69 mmol). Después de agitarse en el baño de hielo durante 30 minutos, la reacción se continuó manteniendo la agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró.

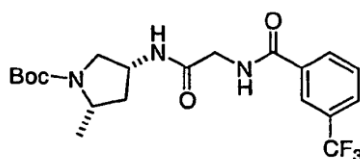
El residuo obtenido anteriormente se disolvió en DMF (15 ml) y se añadió NaN_3 (1,06 g, 16,3 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche y se diluyó con *tert*-butil metil éter. La solución resultante se lavó con salmuera, ácido cítrico al 5% y una solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener 0,58 g del compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 227, encontrado 227,2.

5 Etapa E



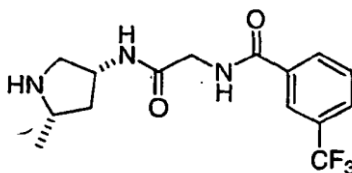
10 **(2S,4R)-4-Amino-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución del azido compuesto obtenido anteriormente (0,58 g, 2,56 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd al 5%/C (100 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para obtener 0,5 g del compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 201, encontrado 201,1.

Etapa F



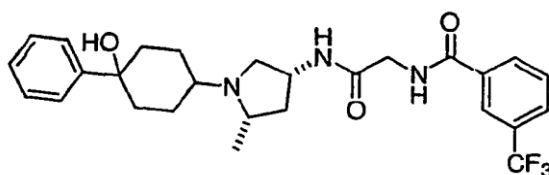
15 **(2S,4R)-2-Metil-4-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** A una solución de la amina de la etapa D (0,5 g, 2,5 mmol), el ácido carboxílico obtenido en la etapa A, Ejemplo 114 y trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió EDC (0,53 g, 2,75 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-4% de MeOH/ CH_2Cl_2 proporcionando 0,6 g del compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 430, encontrado 430,1.

Etapa G



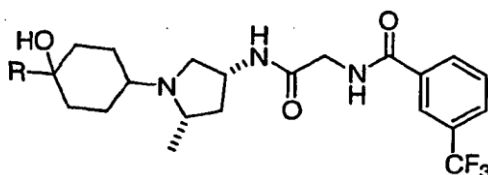
20 **N-(2-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino)-5-metilpirrolidin-3-il]-4-hidroxi-4-fenilciclohexil.** El producto intermedio de la etapa F (0,6 g, 1,4 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y una solución 4 N de HCl en dioxano (3 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución se concentró para obtener 0,56 g del compuesto del título. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 330, encontrado 330,2.

25 Etapa H

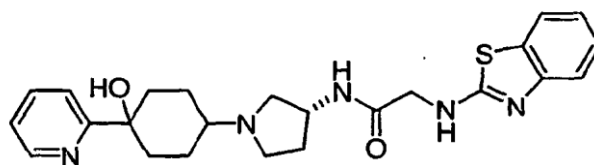


30 **N-(2-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino)-5-metil-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]benzamida.** El compuesto del título se preparó mediante la aminación reductora de la amina de la etapa G con 4-hidroxi-4-fenilcetona usando un procedimiento análogo al que se describe para el Ejemplo 114. MS calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 504, encontrado 504,1.

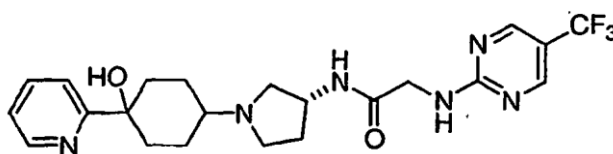
Los siguientes Ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se describen para el Ejemplo 352.



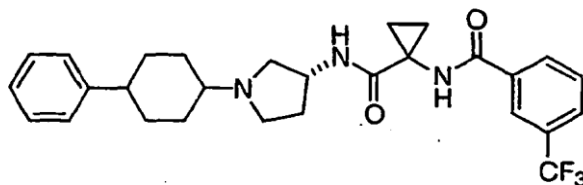
Ejemplo N°	R	MS (M+H) ⁺
353	4-metilfenil	518
354	piridin-2-il	505
355	5-metilpiridin-2-il	519
356	piridin-3-il	505
357	6-metoxipiridin-3-il	535
358	piridin-4-il	505

Ejemplo 359

5 **2-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]acetamida.** La mezcla de 2-amino-N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]acetamida (0,080 g, 0,25 mmol), Et3N (0,35 ml, 2,5 mmol) y 2-cloro-benzotiazol (0,424 g, 2,5 mmol) en isopropanol se agitó durante una noche a 90 ° C. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió para proporcionar 55 mg del compuesto del título con un rendimiento del 49%. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 452,2; encontrado: 452,2.

Ejemplo 360

10 **N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino] acetamida.** El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 359. MS (EI) calculado: (M+H)⁺ = 465,2; encontrado: 465,1.

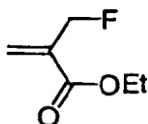
Ejemplo 361

15 **N-[1-(((3R)-1-(4-Fenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)carbonil]ciclopropil]-3-(trifluorometil)benzamida.** EI

compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 114. MS (EI): Calculado (M+H)⁺ 500,2, encontrado: 500,4. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,61 (1 H, d), 8,21 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 7,78 (1 H, s), 7,75 (1 H, d), 7,58 (1 H, dd), 7,22 (5 H, m), 4,81 (1 H, m), 3,8 (1 H, m), 3,62 (1 H, dd), 3,17 (1 H, m), 2,92 (2 H, m), 2,8 (1 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,18 (2 H, m), 2,1 (2 H, m), 1,75 (3 H, m), 1,55 (4 H, m), 1,18 (2 H, m).

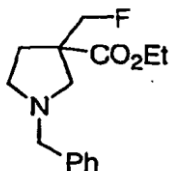
5 Ejemplo 362

Etapla A



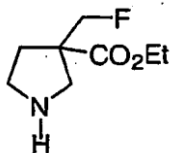
10 **2-(Fluorometil)acrilato de etilo.** A una solución de 2-(hidroximetil)acrilato de etilo (5 g, 38 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se añadió DAST (6,0 ml, 46,1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó de forma continua durante una noche. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 20 ml de acetato de etilo para inactivar la reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un residuo de aceite (2,8 g, rendimiento: 56%). MS (m/z): 131 (M+1)⁺.

15 Etapla B



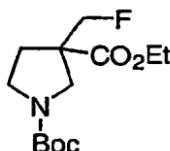
20 **1-Bencil-3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo.** A una solución de N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina (2,5 g, 21 mmol) y 2-(fluorometil)acrilato de etilo (5,0 g, 21 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió TFA (0,15 ml, 2,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una noche. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 20 ml de acetato de etilo para inactivar la reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un residuo de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc-Hexano al 10% proporcionó 1,27 g (4,8 mmol, rendimiento: 23%) de 1-bencil-3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,20 (5 H, m), 4,62-4,44 (2 H, m), 4,18-4,21 (2 H, m), 3,62 (2 H, s), 2,81-2,72 (2 H, m), 2,60-2,50 (2 H, m), 2,22 (2 H, s), 1,25 (3 H, t, J = 6,7 Hz); MS (m/e): 266 (M+1)⁺.

Etapla C



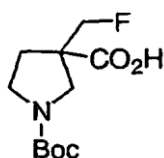
30 **3-(Fluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo.** A una solución de 1,27 g (4,8 mmol) de 1-bencil-3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo en 20 ml de metanol se añadieron 500 mg de Pd/C (al 10% sobre carbono) y 1,5 g (24 mmol) de HCOONH₄. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se filtró a través de un filtro de celita y se evaporó para obtener un residuo. El residuo se disolvió a continuación en acetato de etilo, se lavó la solución resultante con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para obtener el producto final en bruto (426 mg, 2,4 mmol, rendimiento: 50%): MS (m/e): 176 (M+H)⁺.

35 Etapla D



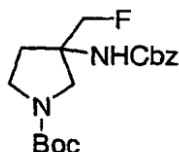
3-(Fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo. A una solución de 3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (2,4 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se añadieron 786 mg de (Boc)₂O (3,6 mmol) y 0,67 ml (4,8 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó 562 mg (2,0 mmol, rendimiento: 85%) del producto deseado, 3-(fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,65-4,42 (2 H, m), 4,28-4,19 (2 H, m), 3,80-3,72 (1 H, m), 3,56-3,40 (3 H, m), 2,40-2,20 (1 H, m), 2,08-1,93 (1 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,1,32-1,25 (3 H, m); MS (m/e): 276 (M+1)⁺.

Etapas E



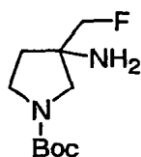
Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxílico. A una solución de 562 mg de 3-(fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-etilo (2,0 mmol) en 10 ml de THF y 5 ml de agua se añadieron 420 mg de LiOH·H₂O (10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1 N de HCl y se ajustó a pH 3-4, y se extrajo con acetato de etilo **dos veces** (20 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se evaporaron para obtener el producto final (530 mg, 2,0 mmol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxílico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,70-4,22 (2 H, m), 3,81-3,75 (1 H, m), 3,60-3,41 (3 H, m), 2,41-2,30 (1 H, m), 2,10-1,99 (1 H, m), 1,47 (9 H, s); MS (m/e): 248 (M+1)⁺.

Etapas F



3-[(benciloxi)carbonil]amino-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 530 mg (2,0 mmol) de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(fluorometil)pirrolidina-3-carboxílico en tolueno (30 ml) se añadieron 0,69 ml (3,2 mmol) de DPPA y 0,36 ml (2,6 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación se añadieron 0,33 ml (3,2 mmol) de alcohol bencílico y la reacción se agitó durante una noche a 110 °C. La mezcla se enfrió y se evaporó para obtener un residuo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 540 mg (1,53 mmol, rendimiento: 73%) del producto deseado, 3-[(benciloxi) carbonil]amino-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,35 (5 H, m), 5,10 (2 H, s), 4,94 (1 H, s), 4,70-4,50 (2 H, m), 3,60-3,40 (4 H, m), 2,40-2,00 (2 H, m), 1,45 (9 H, s); MS (m/e): 353 (M+1)⁺.

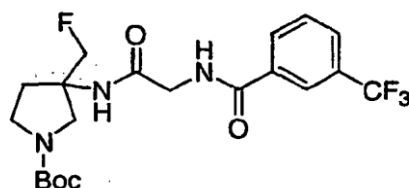
Etapas G



3-Amino-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 540 mg (1,53 mmol) de 3-[(benciloxi)carbonil]amino-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en 10 ml de metanol se añadieron 330 mg de Pd/C (al 10% sobre carbono). La suspensión se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (globo)

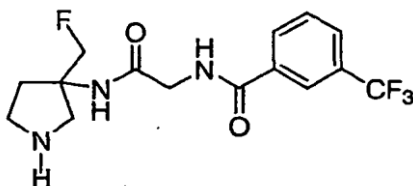
durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de celita, y se evaporó para obtener 337 mg (1,52 mmol, rendimiento: 99%) del producto en bruto, 3-amino-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: MS (m/e): 219 (M+1)⁺.

Etapas H



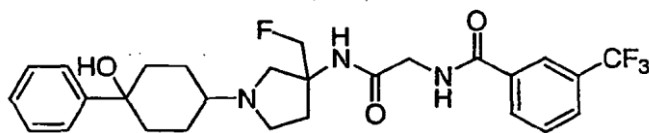
5 **3-(Fluorometil)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetilamino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo.** Se disolvieron 337 mg (1,52 mmol) de 3-amino-3-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, 457 mg (1,85 mmol) de ácido [3-(trifluorometil)benzoil]aminoacético, reactivo BOP (817 mg, 1,85 mmol) y 0,64 ml (4,6 mmol) de trietilamina en 15 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice (calidad de cromatografía ultrarrápida) con acetato de etilo-hexano al 50% proporcionaron 578 mg (1,29 mmol, 84%) de 3-(fluorometil)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetilamino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15-8,12 (1 H, m), 8,05-7,98 (1 H, m), 7,81-7,77 (1 H, m), 7,63-7,58 (1 H, m), 6,64-6,62 (1 H, m), 4,20-4,16 (2 H, m), 3,61-3,57 (2 H, m), 3,55-3,42 (1 H, m), 2,98-2,94 (2 H, m), 2,90-2,86 (2 H, m), 1,62-1,60 (2 H, m), 1,45 (9 H, s); MS (m/e): 448 (M+1)⁺.

15 Etapa I



20 **N-(2-([3-(Fluorometil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución de 578 mg (1,29 mmol) de 3-(fluorometil)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetilamino]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en 5 ml de THF se añadieron 2 ml de una solución 4 N de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó para obtener un sólido de color amarillo, la sal de HCl de la N-(2-([3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida: MS (m/e) : 347 (M+1)⁺.

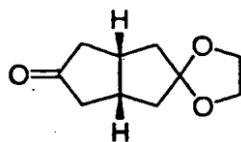
Etapas J



25 **N-(2-([3-(Fluorometil)-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** Se disolvieron 100 mg (0,53 mmol) de 4-hidroxi-4-fenilciclohexanona y 184 mg (0,53 mmol) de N-(2-([3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida en 10 ml de cloruro de metileno. A la solución se le añadieron 221 mg (1,06 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó 41 mg del producto final deseado (primer lugar en TLC y primer pico en HPLC, rendimiento: 16,7%, MS: 522 (M+1)⁺) y 51 mg del otro isómero (segundo pico en HPLC, rendimiento: 20%, MS: 522 (M+1)⁺).

30 **Ejemplo 363**

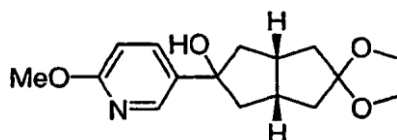
Etapas A



(3a'R,6a'S)-Tetrahydro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-ona.

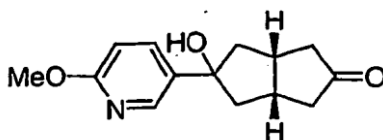
Se disolvieron *cis*-tetrahidropentalen-2,5(1H,3H)-diona (5 g, 36 mmol) y etilenglicol (2,3 g, 36 mmol) en tolueno. A la solución resultante se le añadió PTSA (684 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h retirando el agua que se producía en la reacción. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó 2,0 g (11 mmol, rendimiento: 31%) del producto deseado, (3a'R, 6a'S)-tetrahydro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-ona: MS (m/e): 183 (M+1)⁺.

Etapas B



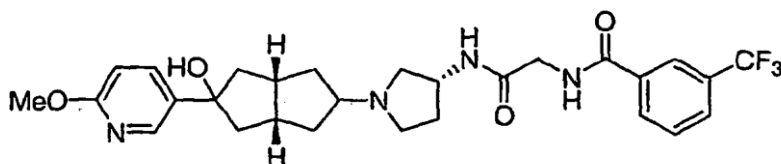
Una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (1 g, 5,3 mmol) en 50 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butillitio (3,5 ml), 5,6 mmol, solución 1,6 M en hexano). La solución de color naranja se agitó durante un período adicional de 1 h a -78 °C y a continuación se trató gota a gota durante 10 min con una solución de cetil de monoetileno de la 1,4-ciclohexanodiona (960 mg, 5,3 mmol) en 20 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se dejó que se calentara a 20 °C y se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 1,08 g (3,7 mmol, rendimiento: 70%) de unos cristales de color blanco, (3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol: MS: 292 (M+1)⁺.

Etapas C



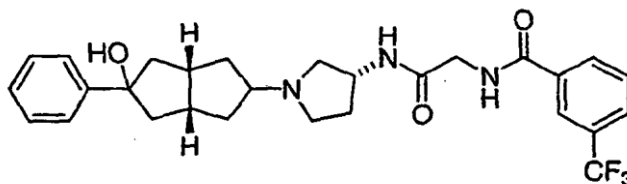
El compuesto del título se sintetizó a partir de (3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,2'-pentalen]-5'-ol usando el procedimiento típico de desprotección.

Etapas D



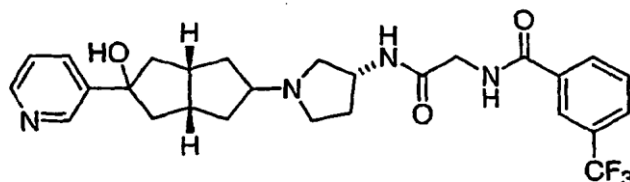
N-[2-((3R)-1-[(3a'R,6a'S)-5-Hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)octahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento de aminación reductora que se describe para el Ejemplo 114. MS (M+H)⁺ 547.

Ejemplo 364



N-[2-((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidroxi-5-feniloctahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la que se describe para el Ejemplo 363. MS (M+H)⁺ 516.

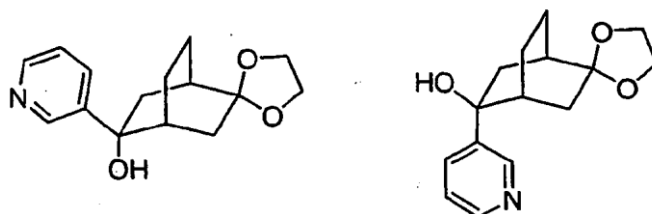
5 **Ejemplo 365**



N-[2-((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidroxi-5-piridin-3-il]octahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la que se describe para el Ejemplo 363. MS (M+H)⁺ 517.

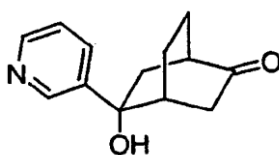
10 **Ejemplo 366**

Etapas A



15 **5-Piridin-3-ilespiro[biciclo[2,2,2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ol.** Una solución de 3-bromopiridina (1,13 g, 7,13 mmol) se disolvió en éter seco en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota n-butilitio (4,50 ml, 7,13 mmol, 1,6 M en hexano). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 5H-espiro[biciclo[2,2,2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona (0,65 g, 3,56 mmol, J. Org. Chem. 1991, 56, 1052-1058) en éter y la mezcla se agitó durante dos horas a -78 °C. La mezcla se calentó a continuación a 0 °C y se diluyó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃/H₂O y salmuera y a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para proporcionar dos productos isómeros en forma de sólidos de color blanco: producto de mayor R_f, 0,294 g (32%); producto de menor R_f, 0,220 g (24%). Producto de mayor R_f: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 7,91 (dt, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 3,92 (m, 4 H), 2,69 (dt, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,85-2,15 (m, 3 H), 1,60-1,83 (m, 4 H), 1,50 (m, 1 H). Producto de menor R_f: RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 7,86 (dt, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 3,90-4,10 (m, 4 H), 2,44 (dt, 1 H), 2,33 (dd, 1 H), 2,15-2,27 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 1,75-1,88 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 1,51 (m, 2 H), 1,34 (m, 1 H).

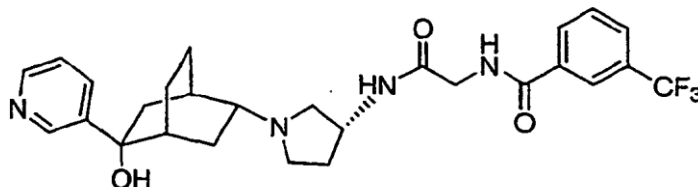
25 **Etapas B**



5-Hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona. El alcohol de la etapa A (isómero de mayor R_f, 0,290 g, 1,11 mmol) se disolvió en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico (2,0 ml, solución acuosa 4,0 M, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con NaHCO₃/H₂O y

se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo claro, 0,204 g (85%). El producto en bruto 2 se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,74 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 7,72 (dt, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 2,66 (dt, 1 H), 2,53 (m, 2 H), 2,41 (t, 1 H), 2,18 (t, 1 H), 2,13 (d, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,62 (m, 2 H).

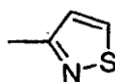
Etapa C

**N-(2-((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2,2,2]oct-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)**

benzamida. Se disolvieron hidrocloreto de N-[2-Oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil]-3-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,284 mmol) y 5-hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2,2,2]octan-2-ona (62,0 mg, 0,284 mmol) en THF seco (10 ml). Se añadieron trietilamina (80 μL , 0,57 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (120 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los datos de TLC indicaron la conversión en los productos deseados con una proporción de isómeros aproximada de 1:1. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió eluyendo con diclorometano a metanol al 10%/diclorometano/ hidróxido de amonio al 0,5%. Las fracciones se combinaron para obtener el isómero puro de mayor Rf y el isómero puro de menor Rf: Producto de mayor Rf: LC/MS (ion positivo) m/z = 517,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Producto de menor Rf: LC/MS (ion positivo) m/z = 517,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

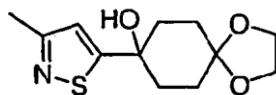
Ejemplo 367

Etapa A



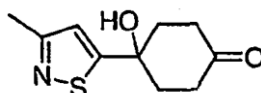
3-Metilisotiazol. El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (Lucchesini, F.; Picci, N.; Pucci, M., Heterocycles, 1989, 29, 97). A 0 $^\circ\text{C}$, se mezclaron 3-butin-2-ona (2,5 ml, 0,032 mol) y ácido hidroxilamino-O-sulfónico (3,67 g, 0,0324 mol) en agua (15 ml, 0,83 mol). Después de agitar durante 30 min, se añadió lentamente (30 minutos) bicarbonato sódico sólido (3,0 g, 0,036 mol) en porciones. Una solución de hidrato de hidrógeno sulfuro sódico (3,3 g, 0,036 mol) en agua (25 ml, 1,4 mol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior. A continuación se eliminó el baño de hielo. La agitación se continuó durante otras 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter. El extracto se secó y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter/hexano (1/3) proporcionó 1,37 g (48,2%) del compuesto del título.

Etapa B



8-(3-Metil-isotiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol. A -78 $^\circ\text{C}$, se añadió lentamente n-butillitio 1,5 M en hexano (6,7 ml) a una solución de 3-metilisotiazol (1,0 g, 0,010 mol) en tetrahidrofurano (15 ml) durante un periodo de 20 min. Después de agitarse durante otros 30 min, se añadió 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (1,56 g, 0,00999 mol) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante otras dos horas a -78 $^\circ\text{C}$ y se dejó que se calentara durante una noche a temperatura ambiente. Después de la inactivación con salmuera, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:5 ~ 1:1) proporcionó 1,8 g (70,6%) del compuesto del título. MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 256.

Etapa C



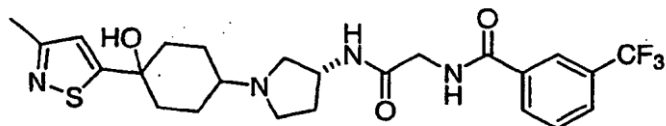
4-Hidroxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexanona.

Se

disolvió

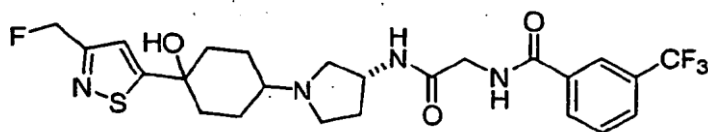
8-(3-Metil-isotiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (0,76 g, 0,0030 mol) en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió una solución 3,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (5,0 ml). La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió carbonato potásico sólido para neutralizar el ácido y se añadió EtOAc para extraer el producto. El extracto se secó y se concentró para dar un producto en bruto que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa D



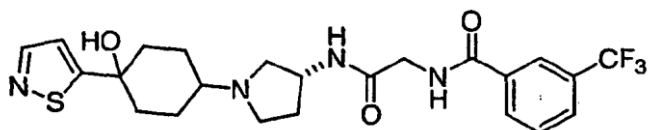
N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa D usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 114. MS (M+H)⁺ 511.

Ejemplo 368



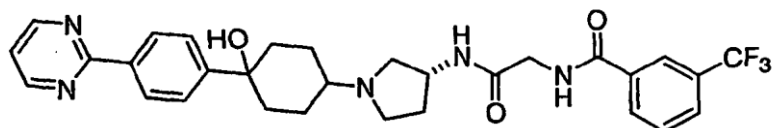
N-[2-(((3R)-1-[4-[3-(Fluorometil)isotiazol-5-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 367. MS (M+H)⁺ 529.

Ejemplo 369



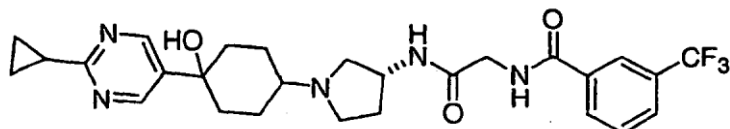
N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-isotiazol-5-il]-ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 367. MS (M+H)⁺ 497.

Ejemplo 370



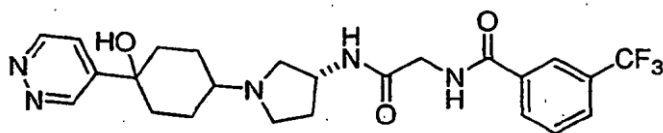
N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)-ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 282. MS 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 371



N-[2-(((3R)-1-[4-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 276. MS 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 372



N-(2-((3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridazin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida.
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 276. MS 492 (M+H)⁺.

Aplicaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención

5 La capacidad de los nuevos compuestos de la presente invención para ser antagonistas de la función de CCR2 se puede determinar usando una exploración adecuada (por ejemplo, un ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, se puede ensayar un agente con un ensayo de acidificación extracelular, un ensayo de flujo de calcio, un ensayo de unión de ligando o un ensayo de quimiotaxis (véase, por ejemplo, Hesselgesser et al., J Biol. Chem. 273(25):15687-15692 (1998); documentos de Patente WO 00/05265 y WO 98/02151).

10 En un ensayo práctico, se usa una proteína CCR2 que se puede aislar o derivar de forma recombinante que posea al menos una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína CCR2 de mamífero. La propiedad específica puede ser una propiedad de unión (por ejemplo, a un ligando o a un inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de un mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre [Ca⁺⁺]_i en el citosol), una función de respuesta celular (por ejemplo, la estimulación de la liberación de mediadores inflamatorios o de quimiotaxis por los leucocitos), y similares.

En una realización, una composición que contiene una proteína CCR2 o una variante de la misma se mantiene en condiciones adecuadas para la unión. El receptor de CCR2 se pone en contacto con un compuesto que se quiere ensayar, y se detecta o se mide su unión.

20 En realizaciones alternativas, el ensayo es un ensayo basado en células y se usan células que se transfectan de forma estable o transitoria con un vector o casete de expresión que contiene una secuencia de ácidos nucleicos que codifica el receptor de CCR2. Las células se mantienen en las condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un agente en las condiciones adecuadas para que ocurra la unión. La unión se puede detectar usando técnicas estándar. Por ejemplo, el grado de unión se puede determinar en relación con un control adecuado. También se puede usar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor, en lugar de células completas.

La detección de la unión o la formación del complejo se puede detectar de forma directa o indirecta. Por ejemplo, el agente se puede marcar con un marcador adecuado (por ejemplo, un marcador fluorescente, un marcador, un marcador isotópico, un marcador enzimático, y similares) y se puede determinar la unión mediante la detección del marcador. La unión específica y/o competitiva se puede evaluar mediante estudios de competencia o desplazamiento, usando agentes no marcados o un ligando como competidor.

35 La actividad antagonista de CCR2 de los agentes del ensayo (por ejemplo, los compuestos de pirrolidina 3,4 disustituidos de fórmula I, II o III de la presente invención) se puede informar como la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición del 50% (valores de IC₅₀) de unión específica en ensayos de unión de receptor usando MCP-1 marcado con ¹²⁵I, como ligando, y Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMCs) preparadas a partir de sangre entera humana normal mediante centrifugación por gradiente de densidad. La unión específica se define preferentemente como la unión total (por ejemplo, cpm total en filtros) menos la unión no específica. La unión no específica se define como la cantidad de cpm que aún se detecta en presencia de un exceso de competidor no marcado (por ejemplo, MCP-1).

40 Las Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMCs) humanas descritas anteriormente se pueden usar en un ensayo de unión adecuado. Por ejemplo, se pueden incubar de 200000 a 500000 células con MCP-1 marcado con ¹²⁵I de 0,1 a 0,2 nM, con o sin competidor no marcado (MCP-1 10n M) o con diversas concentraciones de compuestos que se van a ensayar. Se puede preparar MCP-1 marcado con ¹²⁵I mediante procedimientos adecuados o se puede adquirir de firmas comerciales (Perkin Elmer, Boston MA). Las reacciones de unión se pueden realizar en 50 a 250 µl de un tampón de unión que consiste en HEPES 1 M pH 7,2, y BSA al 0,1% (suero de albúmina bovina), durante 30 min a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se pueden terminar mediante la cosecha de las membranas por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) que se pueden humedecer previamente en polietilenoimina al 0,3% o Tampón Fosfato Salino (PBS). Los filtros se pueden enjuagar con aproximadamente 600 µl de tampón de unión que contiene NaCl 0,5 M o PBS, a continuación se secan, y se puede determinar la cantidad de radiación que emiten mediante la cuenta con un Contador Gamma (Perkin Elmer).

50 La capacidad de los compuestos para ser antagonistas de la función la función de CCR2 también se puede determinar en un ensayo de quimiotaxis de leucocitos usando células adecuadas. Las células adecuadas incluyen, por ejemplo, líneas celulares, células recombinantes o células aisladas que expresan CCR2 y se someten a quimiotaxis inducida por ligando (por ejemplo, MCP-1) de CCR2. El ensayo en uso, utiliza células mononucleares de sangre periférica

humanas, en una Cámara de Boyden modificada (Neuro Probe). Se incuban 500000 células en un medio DMEM libre de suero (In Vitrogen) con o sin los inhibidores y se calientan a 37 °C. También se calienta previamente la cámara de quimiotaxis (Neuro Probe). Se añaden 400 µl de MCP-1 10 nM calentado al fondo de la cámara a todos los pocillos excepto al control negativo al que se añade DMEM. Se colocan en la parte superior filtros de membrana de 8 micrómetros (Neuro Probe) y se cierra la tapa de la cámara. A continuación se añaden las células a los agujeros de la tapa de la cámara que se asocian con los pocillos de la cámara que están debajo de la membrana del filtro. Se incuban la cámara completa a 37 °C, con CO₂ al 5% durante 30 minutos. A continuación se aspiran las células, se abre la tapa de la cámara, y se retira el filtro cuidadosamente. La parte superior del filtro se lava 3 veces con PBS y el fondo se deja sin tocar. Se seca el filtro con aire y se tiñe con tinción Wright Geimsa (Sigma). Se hace la cuenta de los filtros por microscopia. Los pocillos de control negativo sirven como fondo y se restan a todos los valores. Se puede determinar la potencia antagonista por comparación del número de células que migran al fondo de la cámara en los pocillos que contienen antagonista, con el número de células que migran al fondo de la cámara en los pocillos de control de MCP-1.

Cuando se usa el protocolo de ensayo de unión, los compuestos de la presente invención presentan valores de IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 (nM). En los ensayos de quimiotaxis los compuestos de la invención presentan valores de IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 (nM).

Los compuestos de la invención se administran a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden ser otros mamíferos tales como un animal con necesidad de un tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares). El mamífero tratado en los procedimientos de la presente invención es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea una modulación de la actividad del receptor de quimioquina. El término modulación pretende incluir antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria descriptiva, el término cantidad terapéuticamente eficaz significa la cantidad de compuesto que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano, que se está buscando por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Los compuestos de la presente invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad tal como, por ejemplo, la esclerosis múltiple. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad que da como resultado la inhibición de uno o más procedimientos mediados por la unión de una quimioquina a un receptor, tal como CCR2, en un sujeto con una enfermedad asociada con una activación y/o reclutamiento anormal de leucocitos. Ejemplos típicos de tales procedimientos incluyen la migración de leucocitos, activación de integrinas, incrementos transitorios en la concentración de calcio libre intracelular [Ca⁺⁺]_i y liberación de gránulos de mediadores proinflamatorios. De forma alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como la cantidad que da como resultado la prevención o la disminución de los síntomas asociados con una enfermedad asociada con una activación y/o reclutamiento anormal de leucocitos.

Enfermedades o afecciones adicionales en seres humanos u otras especies que se pueden tratar con los inhibidores o moduladores de la función del receptor de quimioquina de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, que incluyen las enfermedades respiratorias alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis hipersensible, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o enfermedades pulmonares intersticiales asociadas con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémicas o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo al injerto (por ejemplo, en un trasplante), que incluye rechazo de aloinjerto o enfermedad del injerto frente al huésped; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como una dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos en la piel o los órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o afecciones en las que se tienen que inhibir las respuestas inflamatorias indeseables, que incluyen, pero no se limitan a, lesión por reperfusión, aterosclerosis, reestenosis, determinadas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, shock séptico, shock endotóxico), polimiositis, dermatomiositis.

Los compuestos representados en la Fórmula III de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o

intramuscular, todas ellas usando formas de dosificación bien conocidas por los habitualmente expertos en la materia farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y a la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención podrá, por supuesto, variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la estabilidad metabólica, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y prolongación de la acción de ese compuesto; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía específica de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesario para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de un trastorno específico para el que es necesario el tratamiento.

Generalmente, la dosificación diaria oral de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, podrá variar entre aproximadamente 0,0001 y 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg/día. Para uso intravenoso, las dosis más preferentes podrán variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular 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, 440,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente que se va tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de una a cuatro veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de una vía transdérmica, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación podrá, por supuesto, ser continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención se administran de forma típica en mezclas con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados vehículos farmacéuticos de forma colectiva en el presente documento) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma deseada de administración, es decir, comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes orales y similares para vía oral, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares. Para la administración por vía oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como la goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboxi metil celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en las presentes formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los agentes desintegrantes incluyen, pero sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden proporcionar a un paciente en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas pequeñas unilamelares, vesículas grandes unilamelares, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o poli-etilenoóxido-polilisina sustituido con residuos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, y bloques de copolímeros de hidrogeles cruzados o anfipáticos.

Las formas de dosificación para los compuestos de la presente invención adecuadas para la administración puede contener de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Por lo general en estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo se podrá presentar en una cantidad de aproximadamente 0,5-95% en peso en base al peso total de la composición.

También se pueden usar las cápsulas de gelatina como formas de dosificación y pueden contener el ingrediente activo

y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de tiempo. Los comprimidos comprimidos pueden presentarse recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para una desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Cuando se usa en formas de dosificación líquida para la administración por vía oral pueden contener colorantes o aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

Generalmente, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y disoluciones de azúcares y glicoles relacionadas tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal del ingrediente activo soluble en agua, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales y AEDT sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil paraben, y clorobutanol. Se describen vehículos farmacéuticos aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto referencia estándar en el campo de la farmacología.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden presentar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de productos naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de productos naturales, por ejemplo aceite de soja, lecitina, y ésteres totales o parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitan, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitan. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y agentes aromatizantes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a la temperatura ordinaria pero es líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son aceite de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de lavados bucales y gárgaras.

Las composiciones y procedimientos farmacéuticos de la presente invención pueden comprender de forma adicional otros compuestos terapéuticamente activos que se aplican de forma habitual en el tratamiento de los estados patológicos mencionados anteriormente.

A continuación se ilustran formas de dosificación farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de la presente invención:

Cápsulas

Se pueden preparar un gran número de cápsulas unitarias mediante el relleno estándar de cápsulas de gelatina dura de dos piezas cada una con 50 miligramos del ingrediente activo en polvo, 100 miligramos de lactosa, 25 miligramos de celulosa, y 3 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Se puede preparar una mezcla del ingrediente activo en un aceite comestible tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarla en gelatina por medio de bombeo de desplazamiento positivo para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 75 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se deberían lavar y secar.

Comprimidos

Se pueden preparar comprimidos mediante procedimientos convencionales para que la unidad de dosificación sea 75 miligramos del ingrediente activo, 0,15 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 4 miligramos de estearato de magnesio, 250 miligramos de celulosa microcristalina, 9 miligramos de almidón y 75 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados bien conocidos por los expertos en la materia para aumentar la apetibilidad o retrasar la absorción.

Inyectables

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para administrar mediante inyección mediante al agitar el ingrediente activo al 1,0% en peso en polietilenglicol y agua al 8% en volumen. La solución se debería hacer isotónica con cloruro sódico y se debería esterilizar.

Suspensión

- 5 Se puede preparar una suspensión acuosa para administración por vía oral de modo que cada 5 ml contengan 75 mg del ingrediente activo finamente dividido, 150 mg de carboxi metil celulosa sódica, 3,75 mg de benzoato sódico, 0,75 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,015 ml de vainilla.

Ejemplo de referencia 373

- 10 Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de los antagonistas de CCR2 para el tratamiento de artritis reumatoide.

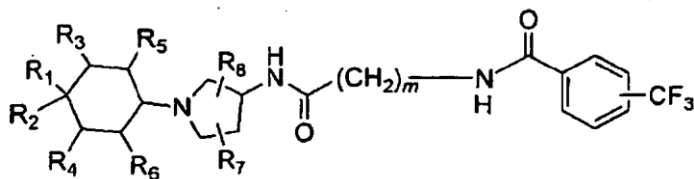
- 15 Se puede inducir un modelo animal de artritis reumatoide en roedores inyectándolos con colágeno de tipo II en adyuvantes seleccionados. Tres series de grupos de roedores que consisten en 15 ratones y ratas genéticamente susceptibles por grupo se inyectaron por vía subcutánea o intradérmica con colágeno de tipo II emulsionado en Adyuvante Completo de Freund en los días 0 y 21. Una serie de roedores recibe de forma adicional tampón salino fosfato (PBS) y Tween al 0,5% i.p. en la sensibilización inicial, y programas de dosificación diferentes a partir de entonces. Una segunda serie consiste en grupos de roedores que reciben diferentes dosis de un determinado antagonista o antagonistas de CCR2 por vía intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, o a través de cualquier otra vía de administración en la sensibilización inicial, y programas de dosificación diferentes a partir de entonces. Una tercera serie de roedores, que sirve como control positivo, consiste en grupos tratados con IL-10 de
- 20 ratón i.p., o con anticuerpos anti-TNF i.p. en la sensibilización inicial, y programas de dosificación diferentes a partir de entonces.

Se monitorizaron los animales desde la semana 3 hasta la 8 para el desarrollo de inflamación en articulaciones o patas, y se clasificaron en una escala estándar de gravedad de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad se confirma mediante análisis histológicos de las articulaciones.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III:



III

un enantiómero, un diastereómero, un racemato, una forma cristalina, una forma no cristalina, una forma amorfa, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, hetero-arilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino y heteroarilamino en la que dicho grupo carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con 0-3 sustituyentes R_{1a} en la que R_{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcóxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, nitro, amino, amino mono o disustituido, aminoalquilo mono o disustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono o disustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono o disustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono o disustituido, R_{1b}-arilo y R_{1b}-heteroarilo en la que R_{1b} es H, halógeno, OH, amino, amino mono o disustituido, mono, di o trihaloalquilo, alcoxi, mono, di o trihaloalcoxi, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono o disustituido, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;

R₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, amino, amino mono o disustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida, carboxamida N,N-disustituida, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono, di o trihaloalquilo, halógeno, arilo y heteroarilo; o,

R₁ y R₂ se unen el uno con el otro para formar un espirociclo;

R₃, R₄, R₅, y R₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo; o,

R₁ y R₃ se ciclan para formar un carbociclo o un heteroarilo sustituido con 0-3 sustituyentes R_a en la que R_a se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido, o polisustituido y heterociclo sustituido con 0-3 R_b en la que R_b se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido y ciano; o,

R₃ y R₄ o R₅ y R₆ se ciclan para formar un sistema bicíclico con puente que posee un puente etileno; o,

R₃ y R₆ se ciclan para formar un sistema bicíclico con puente que posee un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi, mono, di o trihaloalquilo, mono, di o trihaloalcoxi, alcóxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo y heteroarilalcoxialquilo; en la que, el alquilo C₁-C₈ se puede interrumpir con oxígeno o azufre; o,

R₇ y R₈ se pueden ciclar para formar un espirocarbociclo o un espiroheterociclo; y

m=0-5.

2. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 N-[2-((9S)-7-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)-1-oxa-7-azaspiro[4,4]non-9-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-((3S,4S)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-etoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3,4-metilendioxfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3-metilaminocarbonilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

- 5 N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(1-oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-{4-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-{2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-{4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-{4-[6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-espiro[ciclohexano-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-(((3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexano-1,1'-inden]-4-il)-4-etoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(quinolin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

- metil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-[2-((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-fenilciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(3,4-metilendioxifenil)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-(2-Oxo-2-(((3S,4S)-4-propoxi-1-(4-piridin-3-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-etil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-Oxo-2-(((3S,4S)-4-propoxi-1-(4-piridin-4-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-etil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-1-[4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S,4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-(2-Oxo-2-(((3S,4S)-4-propoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-Oxo-2-(((3S,4S)-4-propoxi-1-espiro[ciclohexano-1,1'-inden]-4-il)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]-pirrolidin-3-il)carbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(5-cianopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-(((3R)-1-[4-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{*trans*-4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-(2-(((3R)-1-(4-[5-(Dimetilamino)metil]piridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-3-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-4-il)ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- 5 N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- 10 N-[2-((3R)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-(3-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- N-(2-((3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((3R)-1-(4-{4-[(Etilamino)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-(2-((3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(isopropilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((3R)-1-(4-{4-[(terc-Butilamino)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-(2-((3R)-1-(4-{4-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((3R)-1-(4-{4-[(Azetidina-1-il)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-(2-((3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(morfolina-4-il)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 4-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,N,2-trimetil benzamida,
- 30 N-{2-[(3R)-1-[4-Hidroxi-4-[3-metil-4-(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 2-Fluoro-4-(1-hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]-pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilbenzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]fenil)-ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 2-Fluoro-4-(1-hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)-amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N-metilbenzamida,
- N-Etil-2-fluoro-4-(1-hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)-amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil) benzamida,
- 40 3-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N-metilbenzamida,
- 3-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilbenzamida,
- 3-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-4-metoksi-N,N-dimetilbenzamida,
- 45 3-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino]pirrolidin-1-il)ciclohexil)-4-metoksi-N-metilbenzamida,

- N-[2-(((3R)-1-[4-hidroxi-4-(3-(((metilamino)carbonil)amino)fenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[6-(isopropilamino)piridin-3-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-[6-(Ciclopropilamino)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-(((3R)-1-[4-(6-Etoxipiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-[6-(2-Fluoroetoxi)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-fenilciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-[2-(((3R)-1-[4-(3-Fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(4-Bromofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 6-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilnicotinamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-(((metilamino)carbonil)amino)fenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[4-(metoximetil)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-[3-Fluoro-4-(metoximetil)fenil]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-[4-((Dimetilamino)metil]fenil]-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-[2-(((3R)-1-[4-[4-((Dimetilamino)metil]-3-fluorofenil]-4-hidroxiciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1H-indazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

- benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metil-1H-indazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N,N-Dimetil-4-(4-{(3R)-3-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino}-pirrolidin-1-il)ciclohexil)benzamida,
- 5 N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[(Metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[(Morfolin-4-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[(Piperidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-(((3R)-1-{4-[3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-Oxo-2-(((3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)etil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N,N-Dimetil-6-(4-{(3R)-3-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino}-pirrolidin-1-il)ciclohexil)nicotinamida,
- N-{2-(((3R)-1-{4-[5-(Morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-Oxo-2-(((3R)-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-Oxo-2-(((3R)-1-(4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-(2-Oxo-2-(((3R)-1-(4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(1-Oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(1-Oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(1-Oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(Quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-(((3R)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-(2-(((3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)carbonil]piridin-2-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N,N-Dimetil-5-(4-{(3R)-3-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino}-pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridin-2-carboxamida,
- N-(2-Oxo-2-(((3R)-1-(4-fenoxiciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-(((3R)-1-[4-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4,4-Difenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 2-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]amino}pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
- 3-(Trifluorometil)-N-[2-(((3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]benzamida,

- [5-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)-pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1,3-tiazol-2-il]c arbamato de metilo,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida,
- 5 N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 2-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1,3-tiazol-5-carboxamida,
- 2-(1-Hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-[2-((3R)-1-[4-(5-Alil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-propil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-Etil-2-(1-hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)-pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1,3-tiazol-5-carboxamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metoximetil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-(2-Etoxi-1,3-tiazol-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-[2-((3R)-1-[4-(2-Etil-1,3-tiazol-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-Etil-5-(1-hidroxi-4-((3R)-3-(((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)amino)-pirrolidin-1-il)ciclohexil)-1,3-tiazol-2-carboxamida,
- N-[2-((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-(

- trifluorometil)benzamida,
- N-{2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-(((3R)-1-{4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-Oxo-2-(((3R)-1-{4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-Oxo-2-(((3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-[2-Oxo-2-(((3R)-1-{4-(2-tienil)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 3-(Trifluorometil)-N-[2-(((3R)-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]benzamida,
- 3-(Trifluorometil)-N-[2-(((3R)-1-{4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]benzamida,
- 20 N-[2-(((3R)-1-{4-Fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Fluoro-4-piridin-3-ilciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-(((3R)-1-{4-Fluoro-4-[6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Fluoro-4-[4-((metilamino)carbonil]fenil)ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(((R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida,
- 30 N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-piridazin-3-il ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-[2-(2-Fluoroetoxi)pirimidin-5-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-pirimidin-4-il-ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(4-oxazol-2-ilfenil)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(4-1H-imidazol-1-ilfenil)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-{4-Hidroxi-4-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-(4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)ciclohexil}-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-[(3R)-1-{4-(6-Bromopiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-[2-[(3R)-1-{4-(5-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-[4'-(Dimetilamino)bifenil-4-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-(4-piridin-3-il)fenil}ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-[(3R)-1-{4-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-[2-[(3R)-1-{4-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida;
- N-{2-[(3R)-1-{4-[5-(3-Dimetilaminofenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-[4-{trifluorometil}fenil]piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-{2-[(3R)-1-{4-[5-[3-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-[5-(4-Fluorofenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-{2-[(3R)-1-{4-[5-(1-Benzofuran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-{2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-[(3R)-1-{4-Hidroxi-4-(6-fenilpiridin-3-il)ciclohexil}pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)

- benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-[5-[3-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-[5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-[2-(((3R)-1-[4-(5-[2-[(Dimetilamino)metil]fenil]piridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-[2'-(Dimetilamino)metil]bifenil-4-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[4-(Benzoilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(4-((3R)-3-((2-([3-(Trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-2-carboxamida,
- 20 N-(4-((3R)-3-((2-([3-(Trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-3-carboxamida,
- N-(4-((3R)-3-((2-([3-(Trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-4-carboxamida,
- 6-Metil-N-(4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-2-carboxamida,
- 5-Metil-N-(4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-2-carboxamida,
- 25 4-Metil-N-(4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-2-carboxamida,
- 6-Metoxi-N-(4-((3R)-3-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)piridina-2-carboxamida,
- 30 N-(4-((3R)-3-((2-([3-(Trifluorometil)benzoil]amino)acetil)amino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)quinolin-4-carboxamida,
- N-(2-(((3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-2-ilbiciclo[3,2,1]oct-8-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-(((3R)-1-[3-Hidroxi-3-(5-metilpiridin-2-il)biciclo[3,2,1]oct-8-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-3-ilbiciclo[3,2,1]oct-8-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[3-Hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[3,2,1]oct-8-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-(2-(((3R)-1-(8-Hidroxi-8-fenilbiciclo[3,2,1]oct-3-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-2-ilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

- N-(2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R)-1-[5-Hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[2,2,1]hept-2-il]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-{2-(((3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-4-ilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-(((3R,5S)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-(((3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-(2-(((3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-(((3R,5S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-[2-(((3R,5S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]-5-metilpirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((3-(Fluorometil)-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(5-hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2,2,2]oct-2-il)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(3-metilisotiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-{2-(((3R)-1-[4-[3-(Fluorometil)isotiazol-5-il]4-hidroxyciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-isotiazol-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridazin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 N-[2-(((3S,4S)-1-[4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- (R)-4-(1-hidroxi-4-(3-(2-(3-(trifluorometil)benzamido)acetamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,N,3-trimetilbenzamida,
- (R)-4-(1-hidroxi-4-(3-(2-(3-(trifluorometil)benzamido)acetamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,3-dimetilbenzamida,
- 40 (R)-4-(1-hidroxi-4-(3-(2-(3-(trifluorometil)benzamido)acetamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)-N,2-dimetilbenzamida, y
- N-[2-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-etoxipirimidin-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una mezcla enantioméricamente enriquecida o una mezcla racémica.

4. Un compuesto que es N-(2-(((3R)-1-(4-hidroxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto que es N-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluorometil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 6. Un compuesto que es N-(((R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluorometil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto que es N-[2-(((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3,4-metilendioxfenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. Un compuesto que es N-(2-(((3R)-1-(4-hidroxi-4-(piridin-3-il) ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto que es N-(2-(((3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
12. Un compuesto que es N-(2-(((3R)-1-(4-hidroxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
- 20 13. Un compuesto que es N-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluorometil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la nefritis.
- 25 15. Un compuesto que es N-(2-(((3R)-1-(4-hidroxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la nefritis.
16. Un compuesto que es N-(((3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluorometil-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la nefritis.
- 30 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16 en la que dicha nefritis es glomerulonefritis.
18. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple.
- 35 19. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la nefritis.
20. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la glomerulonefritis.