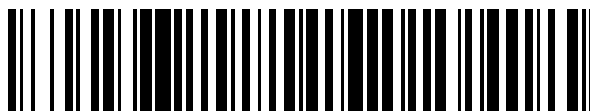


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 159**

51 Int. Cl.:

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09789853 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2307363**

54 Título: **Antagonistas de acrilamida piperidilo de CCR2**

30 Prioridad:

23.06.2008 US 74837 P

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

18.07.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**CAI, CHAOZHONG y
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 414 159 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de acrilamida piperidilo de CCR2.

5 **Campo de la invención**

La invención se dirige a compuestos de dipiperidina sustituidos, que son agonistas para el receptor de citoquina quimioatrayente 2 (CCR2), composiciones farmacéuticas, y compuestos para su uso en métodos del mismo. Más particularmente, los agonistas CCR2 son compuestos de acrilamida piperidilo sustituidos útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2.

Antecedentes de la invención

CCR2 es un miembro de la familia GPCR de receptores, como son todos los receptores conocidos de quimiocina, y se expresan por monocitos y linfocitos T de memoria. La cascada señalizadora de CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLC β 2), proteínas quinasas (PKC), y lípidos quinasas (PI-3 quinasa).

Las citoquinas quimioatrayentes (es decir, quimiocinas) son proteínas relativamente pequeñas (8-10 kD), que estimulan la migración de células. La familia de quimiocinas está dividida en cuatro subfamilias en base al número de residuos de aminoácido entre la primera y segunda cisteína muy bien conservada.

La proteína-1 quimiotáctica de monocito (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (donde CC representa la subfamilia que tiene una primera y una segunda cisteína adyacentes) y se enlaza con el receptor 2 de quimosina de la superficie celular (CCR2). MCP-1 es un factor quimotáctico potente que, después de enlazarse con CCR2, media la migración de monocito y linfocito (es decir, quimiotaxis) hacia un lugar de inflamación. MCP-1 también se expresa con las células del músculo cardíaco, células endoteliales del vaso sanguíneo, fibroblastos, condrocitos, células de músculo liso, células mesangiales, células alveolares, linfocitos T, macrófagos, y similares. Después de que los monocitos hayan entrado en el tejido inflamatorio y se hayan diferenciado en macrófagos, la diferenciación de monocitos proporciona una fuente secundaria de varios moduladores pro-inflamatorios, incluyendo factor- α de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimiocina CXC, donde CXC representa un residuo de aminoácido entre la primera y segunda cisteína), IL-2, metabolitos de ácido araquidónico (por ejemplo, PGE $_2$ y LTB $_4$), radicales libres derivados de oxígeno, metaloproteinasas de matriz, y componentes complementarios.

Los estudios con modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición del enlace entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. La interacción entre MCP-1 y CCR2 ha estado implicada (véase Rollins B J, proteína 1 quimioatrayente de monocito: un regulador potencial de reclutamiento de monocitos en enfermedad inflamatoria, *Mol. Med. Today*, 1996, 2:198, y Dawson J, et al., Dirigir la señalización de proteína-1 quimioatrayente de monocito en enfermedad, *Expert Opin. Ther. Targets*. 2003 Feb. 7 (1):35-48) en patologías de enfermedades inflamatorias tales como psoriasis, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, nefritis, rechazo de aloinjerto de órgano, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones de diabetes, nefropatía diabética, retinopatía diabética, rinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, sarcoidosis, infección invasiva por *Stephylococcus*, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de la encía, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastorno por reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata y estómago.

La migración de monocitos se inhibe por los antagonistas MCP-1 (bien anticuerpos o fragmentos inactivos solubles de MCP-1), que han demostrado inhibir el desarrollo de artritis, asma y uveítis. Tanto los ratones noqueados (KO) con MCP-1 y CCR2 han demostrado que la infiltración de monocitos en lesiones inflamatorias disminuye de manera significativa. Además, tales ratones KO son resistentes al desarrollo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humano), asma inducido por cucarachas alérgenos, aterosclerosis y uveítis. Los pacientes de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas TNF- α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) en niveles de dosis correlacionadas con los descensos en la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos que se infiltran.

MCP-1 ha estado implicado en la patogénesis de rinitis alérgica estacional y crónica, habiéndose encontrado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a los ácaros. También se ha descubierto que MCP-1 induce liberación de histamina de basófilos in vitro. Durante condiciones alérgicas, tanto los alérgenos como las histaminas han demostrado provocar (es decir, aumentar) la expresión de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle positivo de retroalimentación en tales pacientes.

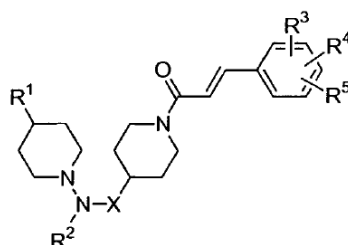
Sigue habiendo la necesidad de agonistas CCR2 de molécula pequeña para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 que sea el resultado de la migración de monocito o linfocito inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación. WO 2007130712 desvela compuestos de piperidina útiles como antagonistas CCR2.

5

Resumen de la invención

La presente invención comprende compuestos de la Fórmula I.

10



15

20

Fórmula I

donde:

25

R¹ es fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado, donde el fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado puede opcionalmente sustituirse por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ y -OH;

30

R² es H, o -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen opcionalmente por -OH, -NH₂, -F, -Cl, heteroarilo (incluyendo imidazol-2-il) o fenilo;

X es un enlace directo, o CHCO₂H:

35

R³ es -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ u -OH;

40

R⁴ es -F, -Cl, -OCH₃ o pueden tomarse junto con un R³ adyacente para formar un acetal de metilideno, y

R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;

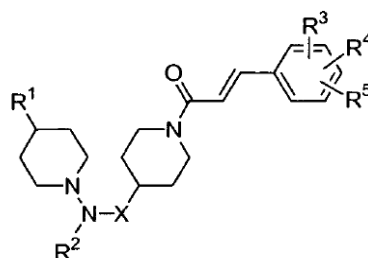
y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

45

La presente invención comprende compuestos de la Fórmula I.

50



55

Fórmula I

donde:

60

R¹ es fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado, donde el fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado puede opcionalmente sustituirse por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ y -OH;

65

R² es H, o -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen opcionalmente por -OH, -NH₂, -F, -Cl, heteroarilo (incluyendo imidazol-2-il) o fenilo;

X es un enlace directo, o CHCO₂H:

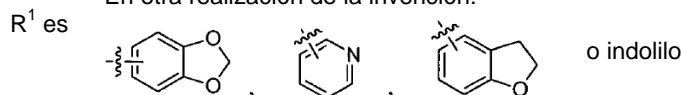
5 R³ es -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ u -OH;

10 R⁴ es -F, -Cl, -OCH₃ o pueden tomarse junto con un R³ adyacente para formar un acetal de metilideno, y

R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otra realización de la invención:



20 cualquiera de ellas puede estar opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ y -OH;

R² es H,



-C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen

35 opcionalmente por -OH, -NH₂, -F, -Cl, o fenilo;

X es un enlace directo o CHCO₂H;

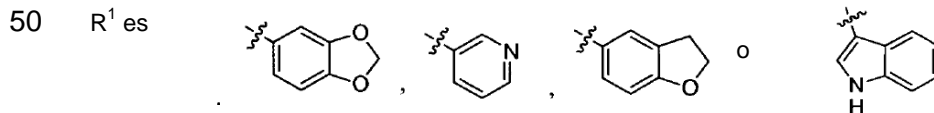
40 R³ es -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, u -OH;

R⁴ es -F, -Cl, -OCH₃ o pueden tomarse junto con un R³ adyacente para formar un acetal de metilideno, y

45 R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención



55 cualquiera de ellas puede estar opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -OH, -OC₍₁₋₄₎alquil -C₍₁₋₄₎alquil y -C₍₁₋₄₎alquilOH;

R² es H,



-C₍₁₋₄₎alquil o -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen

65

opcionalmente por -OH, -NH₂, -F o -Cl;

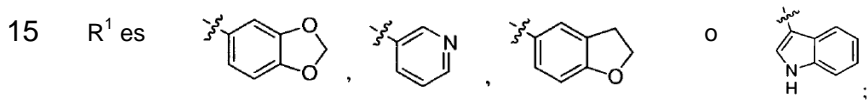
X es un enlace directo o CHCO₂H;

5 R³ es -F, -Cl u -OCH₃;

R⁴ es -F, -Cl, -OCH₃ o pueden tomarse junto con un R³ adyacente para formar un acetal de metilideno; y

10 R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;
y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:



20 R² es H,



-C₍₁₋₄₎alquil o -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se

30 sustituyen opcionalmente por -OH;

X es un enlace directo o CHCO₂H;

35 R³ es -F, -Cl u -OCH₃;

R⁴ es -F, -Cl u -OCH₃; y

40 R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;
y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

45 R¹ es



55 R² es H, -C₍₁₋₄₎alquil, dihidroxipropilo, o



65 X es un enlace directo o CHCO₂H;

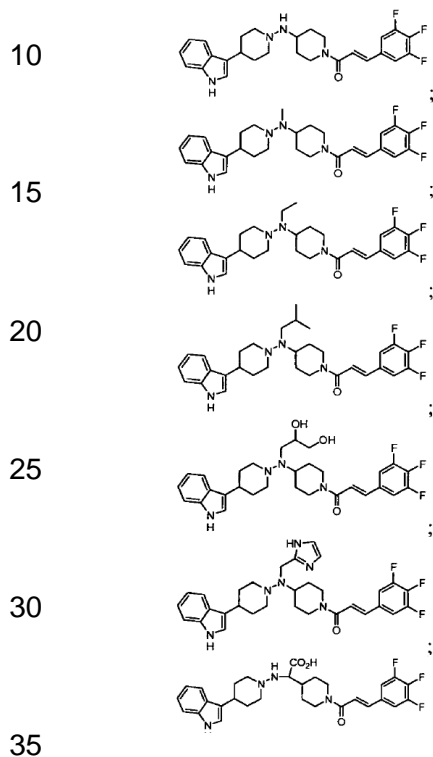
R³ es -F;

R⁴ es -F; y

R⁵ es -F;

5 y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo consistente en:



y

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto enumerado en la sección de Ejemplos de esta especificación y un transportador farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

50 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 donde el síndrome, trastorno o enfermedad se asocia con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o es una condición inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1 que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

60 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: trastornos oftalmológicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide ,psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjerto de órgano, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica , sarcoidosis, infección invasiva por Stephylococcus, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de la encía, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardiaco, miocarditis, insuficiencia cardiaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastorno por reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia

linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: trastornos oftalmológicos, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico y enfermedades periodontales que comprende la
10 administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: uveítis, conjuntivitis alérgica y enfermedad periodontal seleccionada del grupo consistente en periodonitis, gingivitis y enfermedad de la encía que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: uveítis severa, uveítis recurrente, uveítis crónica, conjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico, periodonitis, gingivitis o enfermedad de la encía que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una
25 cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto que lo necesite que comprende la administración a un sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos o agentes inmunosupresores, donde
30 dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: uveítis, conjuntivitis alérgica y enfermedad periodontal seleccionada del grupo consistente en periodonitis, gingivitis y enfermedad de la encía.

35 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es uveítis, incluyendo uveítis severa, recurrente o crónica que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es uveítis, incluyendo uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

45 La invención también se refiere a compuestos para su uso en un método de inhibición de actividad de CCR2 en un mamífero mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula I.

Definiciones

50 El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, aunque no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

55 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos bicíclicos de 5 a 7 miembros o mono de 8 a 10 miembros, y cualquier anillo de estos puede consistir en de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S donde los átomos de nitrógeno y sulfuro pueden existir en cualquier estado permitido de oxidación. Ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, benzimidazolilo, benzofurilo, benzitiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

60 El término "heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado" se refiere a un grupo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros como el definido anteriormente donde uno de los anillos está saturado con uno o más átomos de hidrógeno. Ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, dihidrobenzofurilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo y metilendioxifenilo.

65

El término “heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de sulfuro donde los átomos de nitrógeno y sulfuro pueden existir en cualquier estado permitido de oxidación.

El término “acetal de metilideno” se refiere al grupo funcional



Para uso en medicinas, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. La Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó que las formas de sal farmacéuticamente aceptables (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Enero, 66(1), p1), incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limita a acetato, bencenosulfato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidra amina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclorato, tosilato y trietioduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido hidriódico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a aluminio, 2-amino-hidroxi-metil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxi-metil)aminometano, trometano o “TRIS”), amoníaco, benzatina, t-butilamina, calcio, calcio gluconato, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-t-butóxido, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato sódico, sodio-2-etilhexonato (SEH), hidróxido sódico, trietanolamina (TEA) o cinc.

Método de uso

La presente invención está dirigida a compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo.

El término “administración” con respecto a los métodos de la invención, significa un método para prevenir, tratar o mejorar terapéuticamente o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como las descritas en el presente documento usando un compuesto de la Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen la administración de una cantidad efectiva de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o al mismo tiempo en una forma de combinación. Se entenderá que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes terapéuticos conocidos.

El término “sujeto” se refiere a un paciente, que puede ser animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que está asociada con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

El término “cantidad efectiva” significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que el investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico está buscando, que incluye la prevención, tratamiento o mejora de los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

El término “uveítis” se refiere a una enfermedad inflamatoria que implica el ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en base a la parte del ojo en la que está presente la inflamación (los porcentajes corresponden a pacientes conocidos que encajan en estas categorías): anterior (51%), intermedia (13%), posterior (20%), o panuveítis (16%) y, de acuerdo con el curso de la enfermedad, severa (16%), recurrente (26%) o crónica (58%). Aquellos con uveítis anterior (19%) finalmente desarrollan daño irreparable en la visión a pesar del tratamiento agresivo tal como ceguera unilateral (9%), ceguera bilateral (2%), o discapacidad de visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero casos conocidos incluyen infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo de un componente de un trastorno sistémico inflamatorio

5 y/o autoinmune (por ejemplo, AR juvenil, espondiloartropatías asociadas con HLA-B27, sarcoidosis y similares. (HLA-B27: Antígeno de Leucocito Humano B*27- es un antígeno de superficie de clase I codificado por locus B en el principal complejo de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos para células T. HLA-27 está fuertemente asociado con un cierto conjunto de enfermedades autoinmunes referidas como espondiloartropatías seronegativas).

10 Cuando se emplean inhibidores de CCR2, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad efectiva dentro del rango de dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en una única dosis o en dosis divididas diarias. La dosis administrada estará afectada por factores tales como la vía de administración, la salud, peso y edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos simultáneos y no relacionados.

15 Para un experto en la técnica también será aparente que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la técnica determinará fácilmente las dosis óptimas que se administrarán y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo edad, peso, dieta y momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriores son por lo tanto ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se merecen rangos de dosis mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

20 Los compuestos de la Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier transportador conocido farmacéuticamente aceptable. Los transportadores ejemplares incluyen, aunque no se limitan a, cualquier solvente adecuado, medio de dispersión, revestimiento, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que pueden también ser componentes de la formulación incluyen rellenos, aglutinantes, agentes desintegradores y lubricantes.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario que está formadas a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales ácidas de adición incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de base incluyen sales de amonio, sales de metal alcali tales como sales de sodio y potasio, sales de metal de tierra alcalina tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamino y sales con ácidos amino tales como arginina. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga su fin planeado. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativamente o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidrato isotónico y complejos de inclusión de ciclodextrina.

35 La presente invención también incluye un método para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un transportador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas hechas al mezclar un transportador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados y las cantidades especificadas.

55 **Solvatos**

60 Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capa de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas solventes se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende incluir solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolato, metanolato y similares.

65 Se pretende que la presente invención incluya en su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. De este modo, en los compuestos para su uso en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad como los

descritos en el presente documento con compuestos de la presente invención o una polimorfa o solvato de los mismos, que obviamente se incluirían en el alcance de la invención aunque no se desvele específicamente.

5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como el descrito en los Ejemplos o Fórmula I para su uso como un medicamento.

10 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como el descrito en los Ejemplos o Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad elevada o inapropiada de CCR2.

15 Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden por consiguiente existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden además existir como diastereómeros. Se entenderá que tales isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención.

20 Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-D-tartárico seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

25 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

35 Diseño de reacción general

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con el método sintético general descrito más abajo. Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la técnica. Los siguientes diseños de reacciones solamente pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

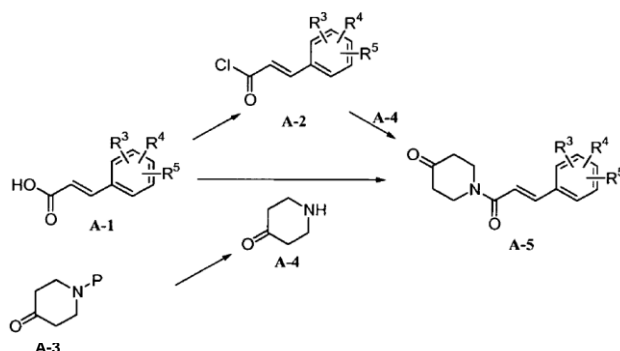
40

Esquema A

45

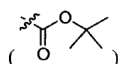
50

55



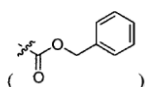
60 Donde P es Boc, o Cbz los ácidos acrílicos de la Fórmula A-1, donde R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Fórmula I, pueden unirse con el Compuesto A-4 usando un agente de unión tal como EDCI (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida) y un aditivo tal como HOBt (1-hidroxibenzotriazol) para proporcionar un compuesto de la fórmula A-5. El compuesto A-4 puede obtenerse mediante desprotección del A-3 disponible en el mercado, usando condiciones ácidas en el caso de Boc

65



o hidrogenación en el caso de Cbz

5



10

Los ácidos acrílicos de la Fórmula A-1 están disponibles en el mercado, o se sintetizan fácilmente mediante métodos conocidos (Adams, R.; Mathieu, Jean. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 2120-2122).

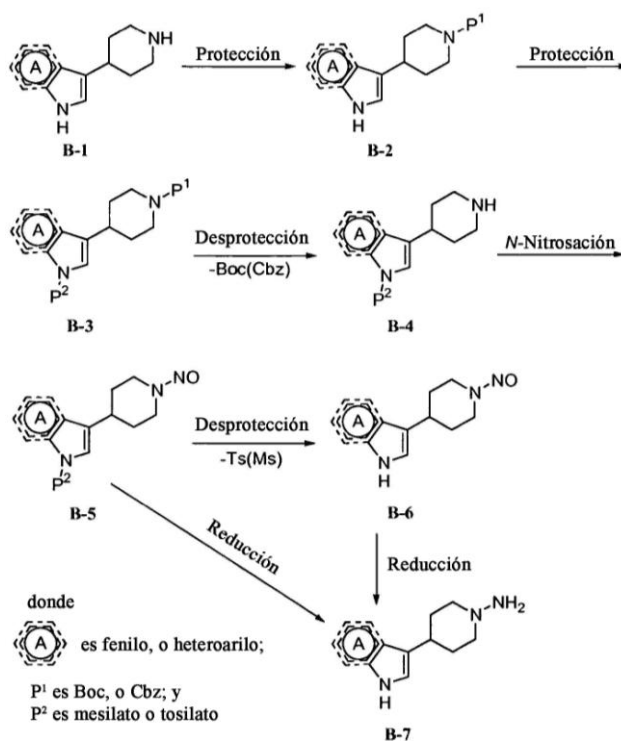
15 Alternativamente, un ácido acrílico de la fórmula A-1 puede reaccionar con una fuente adecuada de cloruro tal como cloruro de tionilo, PCl_3 , PCl_5 o cloruro de oxalilo; en un disolvente orgánico tal como DCM (diclorometano); preferentemente en reflujo, para producir el cloruro ácido correspondiente A-2. La reacción de A-2 con A-4 en presencia de una base orgánica tal como TEA (triethylamina), o DIPEA (diisopropyletilamina) en un disolvente orgánico tal como DCM produce la amida A-5. Las amidas de la fórmula A-5 pueden convertirse en compuestos de la Fórmula I como se muestra en el esquema General D.

20

B-7 intermedio puede prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el esquema B. los compuestos de la fórmula B-7 se usan para compuestos de la síntesis de la fórmula I donde R^1 es indolilo o heteroarilo fusionado con pirrol.

25

Esquema B



55 Piperidina B-1, disponible en el mercado o preparada mediante protocolos presentados en la literatura científica, pueden protegerse con Boc (o Cbz y otros carbamatos) usando los procedimientos descritos en Green, T. W., Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, y referencias en el presente documento para dar un compuesto de la fórmula B-2. El nitrógeno aromático del compuesto de la fórmula B-2 puede protegerse posteriormente usando un grupo tosil o mesil para producir B-3. Un experto en la técnica reconocerá que el grupo protector en el nitrógeno aromático debería permanecer durante el proceso de retirada del grupo protector (tal como Boc, Cbz y similares) en el nitrógeno de piperidina.

60

El grupo protector en nitrógeno de piperidina en el compuesto de la fórmula B-3 puede retirarse selectivamente mediante métodos conocidos. Por ejemplo, el tratamiento de una solución del Compuesto B-3 en un solvente orgánico tal como DCM, dioxano y similares, con un ácido orgánico o inorgánico tal como TFA (ácido trifluoroacético) o HCl y similares, en el caso de Boc; o hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio y similares en

65

un solvente orgánico tal como metanol, THF (tetrahidrofurano) y similares, en el caso de Cbz, dio un compuesto de la fórmula B-4.

5 El compuesto de la fórmula B-4 puede someterse a nitrosación con sal nitrito (tal como NaNO_2 o KNO_2) en presencia de un ácido prótico (tal como HCl) para producir B-5 (Maria, G. et al., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 5619-5622).

La retirada del grupo protector en el nitrógeno aromático mediante métodos conocidos produce B-6 (Green, T. W., Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience y referencias en el presente documento). La reducción de nitroso de B-6 con un agente reductor tal como LiAlH_4 en un solvente orgánico tal como dietiléter, o THF, da el compuesto de la fórmula B-7 (Seebach, D., et al., *Synthesis*, 1979, 6, 423-424).

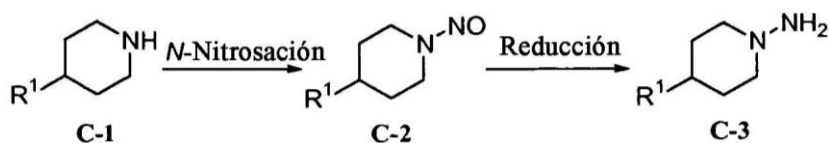
10 Alternativamente, un experto en la técnica puede convertir el compuesto de la fórmula B-5 directamente en el compuesto de la fórmula B-7 en una etapa. Por ejemplo, una solución de B-5 en un solvente orgánico tal como dietiléter, o THF, puede tratarse con un agente reductor tal como LiAlH_4 a baja temperatura, tal como 0°C , seguido de reflujo y tratamiento final, para producir el compuesto B-7.

15 C-3 intermedio puede prepararse de acuerdo con el procedimiento resumido en el esquema C. Los compuestos de la fórmula C-3 se usan para síntesis de compuestos de la fórmula I donde R^1 no es ni indolilo ni heteroarilo fusionado con pirrol.

20

Esquema C

25



30

Una piperidina 4-sustituida de la fórmula C-1, disponible en el mercado o preparada mediante protocolos presentados en la literatura científica, pueden someterse a nitrosación con el compuesto correspondiente de la fórmula C-2 usando una sal de nitrito (tal como NaNO_2 o KNO_2) en presencia de un ácido prótico (tal como HCl) para producir C-2 (Maria, G., et al., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 5619-5622). La siguiente reducción del nitroso-piperidina de la fórmula C-2 con un agente reductor tal como LiAlH_4 en un solvente orgánico tal como dietiléter, o THF, da el compuesto de la fórmula C-3 (Seebach, D., et al., *Synthesis*, 1979, 6, 423-424).

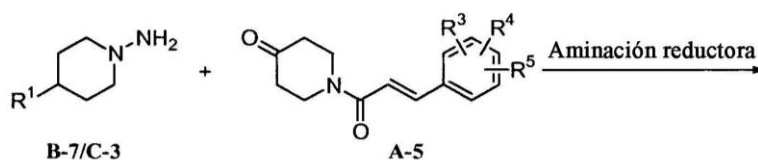
35

El compuesto diana (I-a) (representativo de compuestos de la fórmula I donde X es un enlace directo) puede prepararse de acuerdo con el proceso resumido en el Esquema D más abajo.

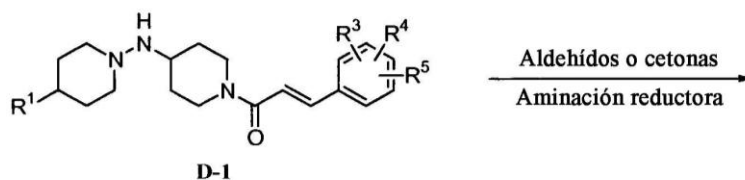
40

Esquema D

45

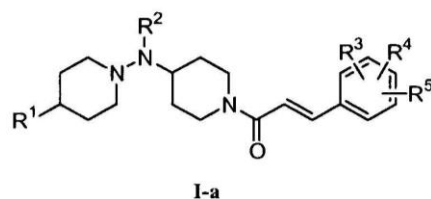


50



55

60



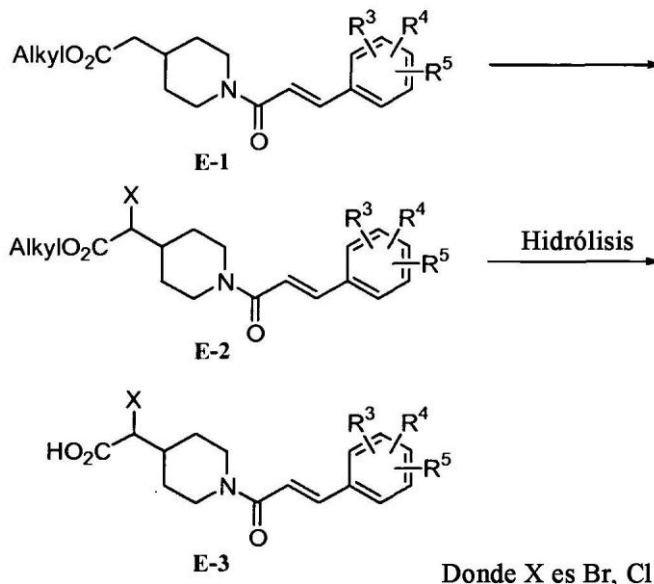
65

Un compuesto de la fórmula B-7 o C-3 puede reaccionar con el Compuesto A-5 en un solvente o mezcla de solventes tal como DCM, DCE (dicloroetano), o THF, en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro de

sodio o triacetoxiborohidruro de sodio (Abdel-Magid, Ahmed F., et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 3849-3862), para proporcionar un compuesto de la fórmula d-1.

5 Mientras D-1 es un compuesto de la Fórmula en la que R^2 es H, puede estar más derivatizado. La reacción de D-1 con un aldehído o cetona adecuado en un solvente o mezclas de solventes tal como DCM, DCE o THF en presencia de una fuente de hidruro, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, produce el Compuesto I-a diana, donde R^2 no es H.

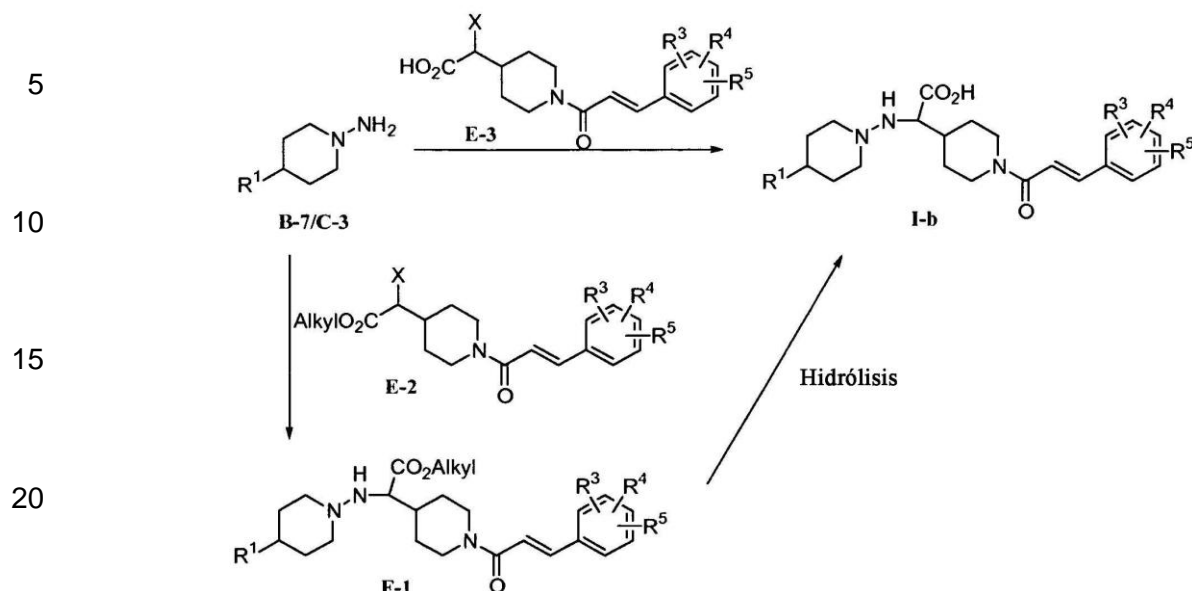
10 **Esquema E**



35 Una solución del compuesto de la fórmula E-1, disponible en el mercado o preparada mediante protocolos presentados en la literatura científica (Xia, Mingde, et al., US 2006/0069123 A1, p 77), en un solvente orgánico (tal como THF) puede tratarse con una base (tal como LiHMDS (litio hexametildisilazida)), seguido por el tratamiento de un electrófilo (tal como TMSCl (trimetilsililcloruro)). La mezcla resultante puede además reaccionar con un reagente halogenador tal como NBS (N-bromosuccinimida), NCS (N-clorosuccinimida), o bromuro, en un solvente orgánico tal como THF para dar el compuesto de la fórmula E-2 donde X es bromo o cloro (Chan, T. H., Wallace, I. H. M., *Tetrahedron Letters*, 1982, 23, 799-802).

40 Una solución del compuesto E-2 puede hidrolizarse mediante una solución acuosa de reagente (tal como LiOH en un solvente tal como THF, metanol o una mezcla de los mismos) a aproximadamente temperatura ambiente, después acidificarse (usando un ácido tal como HCl) para generar el compuesto de la fórmula E-3.

45 El compuesto diana (I-b) (representativo de compuestos de la fórmula I donde X es CHCOOH) puede prepararse de acuerdo con el proceso resumido en el Diseño F más abajo:

Esquema F

25 Una solución (tal como acetonitrilo) del Compuesto B-7 o C-3 y una base, tal como TEA (trietilamina) o DIPEA pueden reaccionar, preferentemente a reflujo, con una solución del compuesto E-3 en un solvente tal como acetonitrilo para proporcionar un racemato Compuesto I-b. El racemato Compuesto I-b puede separarse cromatográficamente usando técnicas convencionales de resolución conocidas por aquellos expertos en la técnica.

30 Alternativamente, una solución (tal como acetonitrilo) del Compuesto B-7 o C-3 y una base, tal como TEA o DIPEA pueden reaccionar, preferentemente a reflujo, con una solución del compuesto E-2 en un solvente tal como acetonitrilo para proporcionar el Compuesto F-1 como una mezcla racémica. El compuesto de la fórmula F-1 puede hidrolizarse bajo condiciones básicas (tal como LiOH en un solvente como THF, MeOH (metanol), o mezcla de los mismos) a aproximadamente temperatura ambiente, para dar el Compuesto I-b. El racemato Compuesto I-b puede separarse cromatográficamente usando técnicas convencionales de resolución conocidas por aquellos expertos en la técnica.

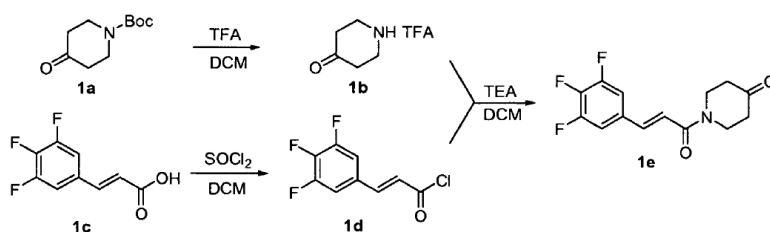
35

Ejemplos Específicos**Ejemplo 1**

40

45

50



55

A. **Piperidina-4-uno.** A una solución de 4-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (Compuesto **1a**) (2,03 g, 10 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (6 mL) en forma de gotas. La reacción se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 3 horas (h) y los volátiles se extrajeron mediante evaporación. Se añadió más DCM y se evaporó de nuevo para proporcionar el compuesto **1b** como una sal TFA. LC/MS: C₅H₉NO: m/z 100,0 (M+1).

60

B. **3-(3,4,5-Trifluoro-fenil)-acrilóil cloruro.** Una solución de 3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-ácido acrílico (Compuesto **1c**) (comprado en Aldrich) (2,02 g, 10 mmol), en DCM (20 mL) se agitó a ta durante 5 min, seguido de la adición de SOCl₂ (1,5 mL, 20 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se evaporó para extraer los volátiles. Se añadió más DCM y se evaporó de nuevo para proporcionar el compuesto crudo **1d** para la siguiente etapa si más purificación.

65

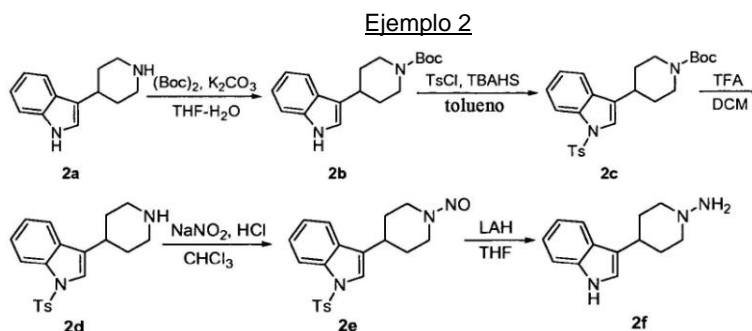
C. **1-[3-(3,4,5-Trifluoro-fenil)-acrilóil]-piperidina-4-uno.** A una solución de **1b** (10 mmol), TEA (4,18 mL, 30 mmol) en DCM (28 mL) a 0 °C se añadió en forma de gotas una solución de **1d** (10 mmol) en DCM (4 mL). Después de agitarse a 0 °C durante 15 minutos (min), la mezcla se agitó a ta durante la noche. La reacción se templó mediante la adición de H₂O, la fase orgánica se lavó con 1N HCl, H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción de solventes y

purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc (etilacetato)/hexanos, 1/1) dio el compuesto **1e**. 2,08 g, 73%. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56-7,60 (1H, d), 7,14-7,18 (2H, m), 6,84-6,88 (1H, d), 3,88-4,09 (4H, m), 2,55-2,58 (4H, t); LC/MS: C₁₄H₁₂F₃NO₂: m/z 284,3 (M+1).

5

10

15



20

25

30

35

A. 4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster. Una solución de 4-(3-indol)piperidina (compuesto **2a**) (comprado en Tyger Scientific Inc.) (1,0 g, 5 mmol), di-tert-butil dicarbonato (1,36 g, 6,25 mmol) y K₂CO₃ (2,19 g, 15,9 mmol) en THF (80 mL) y H₂O (40 mL) se agitó a 60 °C durante 22 h. Otro lote de di-tert-butil dicarbonato (1,1 g, 5 mmol) y K₂CO₃ (0,7 g, 5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante otras 5 h. Después del enfriamiento a ta las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción de solvente dio el producto como un sólido blanco **2b**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01(1H, s), 7,62-7,64 (1H, d), 7,36-7,38 (1H, d), 7,17-7,21 (1H, d), 7,09-7,13 (1H, td), 6,95-6,96 (1H, d), 4,18-4,30 (2H, m), 2,85-3,20 (3H, m), 2,02-2,06 (2H, d), 1,65-1,68 (2H, m), 1,53 (9H, s); LC/MS: C₁₈H₂₄N₂O₂: m/z 300,7 (M+1).

B. 4-[1-(Tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster. A una suspensión de **2b** (5 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió tetrabutilamonio hidrogensulfato (TBAHS) (0,26 g, 0,75 mmol), 50% de solución NaOH acuosa (15 mL) y cloruro p-toluenosulfonilo (TsCl) (1,43 g, 7,5 mmol) en ese orden. La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 16 h. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1N HCl, se saturaron con NaHCO₃ con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos, 3/7) para dar **2c**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97-7,99 (1H, d), 7,72-7,74 (2H, d), 7,50-7,52 (1H, d), 7,20-7,32 (5H, m), 4,18-4,30 (2H, m), 2,83-2,89 (3H, m), 2,33 (3H, s), 1,97-2,00 (2H, d), 1,56-1,66 (2H, qd), 1,49 (9H, s); LC/MS: C₂₅H₃₀N₂O₄S: m/z 455,2 (M+1).

40

C. 3-Piperidina-4-il-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol. A una solución de **2c** (1,98 g, 4,3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (6 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. después de la extracción de volátiles, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción del solvente y la evaporación hasta la sequedad dio el producto **2d** como una espuma blanca. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98-8,00 (1H, d), 7,73-7,76 (2H, m), 7,51-7,53 (1H, d), 7,29-7,33 (2H, m), 7,20-7,24 (3H, m), 3,79 (1H, s), 3,29-3,32 (2H, d), 2,85-2,94 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,04-2,08 (2H, d), 1,72-1,83 (2H, qd); LC/MS: C₂₀H₂₂N₂O₂S: m/z 355,2 (M+1).

45

50

D. 3-(1-Nitroso-piperidina-4-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol. A una solución de **2d** (1,62 g, 4,57 mmol) en CHCl₃ (20 mL) se añadió 5 M de solución HCl acuosa (4,34 mL) y NaNO₂ (1,58 g, 22,9 mmol) en partes. Después de haber completado la adición, la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante la noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución NaHCO₃ saturada, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La extracción de solvente dio el producto **2e** como una espuma amarilla. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99-8,01 (1H, d), 7,73-7,76 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,21-7,27 (3H, m), 5,15-5,20 (1H, m), 4,89-4,94 (1H, m), 3,81-3,89 (1H, dt), 3,11-3,18 (1H, tt), 2,68-2,75 (1H, td), 2,28-2,37 (4H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 1,83-1,94 (1H, qd), 1,50-1,61 (1H, qd); LC/MS: C₂₀H₂₁N₃O₃S: m/z 384,1 (M+1).

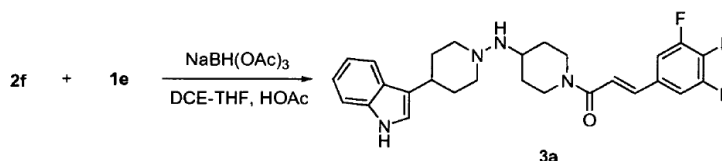
55

60

E. 4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-ilamina. A 1M de solución de hidruro de litio aluminio en THF (5,5 mL, 5,5 mmol) se añadió una solución de **2e** (1,5 g, 3,9 mmol) en THF (10 mL) en forma de gotas a 0 °C. Después de haber completado la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 min, y se sometió a reflujo bajo Ar durante la noche. Después la mezcla se hidrolizó mediante la adición cuidadosa de EtOH (etanol, 1 mL) y H₂O (3 mL) y se filtró. La solución se lavó con EtOAc. El filtrado recogido se lavó con 2N NaOH y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La extracción de solvente y la evaporación hasta la sequedad dio el producto **2f**. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,55-7,57 (1H, d), 7,30-7,32 (1H, d), 6,95-7,08 (3H, m), 3,21-3,24 (2H, d), 2,81-2,84 (1H, m), 2,40-2,45 (2H, t), 2,01-2,09 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m); LC/MS: C₂₀H₂₁N₃O₃S: m/z 216,2 (M+1).

Ejemplo 3

5



10

15

A.1-4-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-ilamino]-piperidina-1-il-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona. Una suspensión de **2f** (0,65 g, 3 mmol) y **1e** (0,85 mmol) en DCE (8 ml) en THF (2 mL) se trató con HOAc (ácido acético) (0,26 mL, 4,5 mmol) y NaBH(OAc)₃ (borohidruro triacetoxi de sodio) (0,95 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la extracción de solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos, 4/5) para dar **3a**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 10,75 (1H, s), 7,79-7,83 (2H, dd), 7,52-7,54 (1H, d), 7,31-7,39 (3H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 4,06-4,08 (2H, m), 2,98-3,18 (5H, m), 2,65-2,78 (1H, m), 2,27-2,33 (2H, m), 1,92-1,95 (2H, m), 1,70-1,81 (4H, m), 1,20-1,38 (2H, m); LC/MS: C₂₇H₂₉F₃N₄O: m/z 483,2 (M+1).

Ejemplo 4

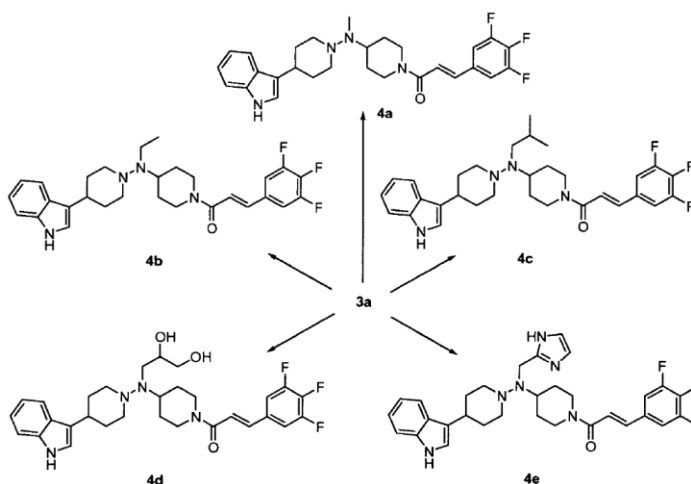
20

25

30

35

40



45

A.1-4-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-il]-metil-amino)-piperidina-1-il-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona. Una mezcla de compuesto **3a** (0,05 g, 0,1 mmol), formaldehído (37% en H₂O, 0,48 g, 0,6 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,15 g, 0,7 mmol) en DCE (2 mL), HOAc (0,1 mL) y THF (1 mL) se agitó a ta durante 3 días. Después del tratamiento final y purificación HPLC, seguido de neutralización mediante solución NaHCO₃, dio **4a** como un sólido amarillo. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (1H, s), 7,62-7,64 (1H, d), 7,45-7,49 (1H, d), 7,35-7,37 (1H, d), 7,08 -7,20 (4H, m), 6,95-6,96 (1H, d), 6,83-6,87 (1H, d), 4,27 -4,34 (1H, d), 3,92-3,95 (1H, d), 3,27-3,32 (1H, s), 3,14-3,19 (1H, t), 2,91-2,94 (2H, d), 2,58-2,78 (4H, m), 2,39 (3H, s), 1,94-2,08 (3H, m), 1,74-1,83 (3H, m), 1,55-1,66 (2H, m); LC/MS: C₂₈H₃₁F₃N₄O: m/z 497,3 (M+1).

50

B.1-4-{Etil-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-il]-amino)-piperidina-1-il-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona. El compuesto **4b** se preparó de acuerdo con el procedimiento A en el Ejemplo 4 usando acetaldehído en lugar de formaldehído. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (1H, s), 7,61-7,63 (1H, d), 7,45-7,49 (1H, d), 7,34-7,36 (1H, d), 7,07-7,19 (4H, m), 6,95-6,96 (1H, d), 6,83-6,87 (1H, d), 4,47-4,50 (1H, d), 4,10-4,15 (2H, q), 4,01-4,04 (1H, d), 3,89-3,96 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, t), 2,70-2,98 (6H, m), 2,01-2,04 (2H, d), 1,65-1,89 (6H, m), 1,12-1,16 (3h, t); LC/MS: C₂₉H₃₃F₃N₄O: m/z 511,3 (M+1).

55

60

C.1-4-{[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-il]-isobutil-amino)-piperidina-1-il-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona. El compuesto **4c** se preparó de acuerdo con el procedimiento A en el Ejemplo 4 usando 2-metil-propionaldehído en lugar de formaldehído. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, s), 7,60-7,62 (1H, d), 7,47-7,50 (1H, d), 7,34-7,36 (1H, d), 7,07-7,19 (4H, m), 6,95-6,96 (1H, d), 6,84-6,88 (1H, d), 4,60-4,64 (1H, d), 4,05-4,09 (1H, q), 3,14-3,20 (1H, t), 2,92-2,98 (2H, m), 2,63-2,83 (6H, m), 2,45-2,48 (2H, dd), 1,99-2,05 (3H, m), 1,66-1,88 (5H, m), 0,92-0,93 (6H, d); LC/MS: C₃₁H₃₇F₃N₄O: m/z 539,3 (M+1).

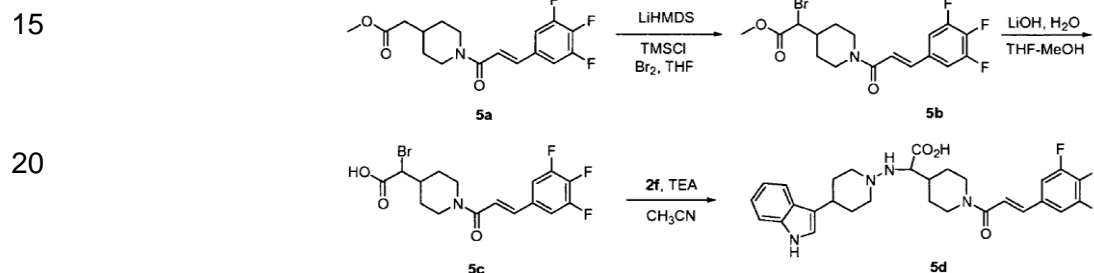
65

D.1-4-{(2,3-Dihidroxi-propil)-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-il]-amino)-piperidina-1-il-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona. El compuesto **4d** se preparó de acuerdo con el procedimiento A en el Ejemplo 4 usando 2,3-dihidro-propionaldehído en lugar de formaldehído. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (1H, s), 7,41-7,54 (4H, m), 7,30-7,32

(1H, d), 7,20-7,23 (1H, d), 7,04-7,08 (1H, m), 6,94-6,98 (2H, m), 4,60-4,64 (1H, d), 4,27-4,31 (1H, d), 3,77-3,82 (2H, m), 3,54-3,64 (2H, m), 3,15-3,28 (3H, m), 2,73-2,89 (6H, m), 2,08-2,14 (2H, d), 1,86-1,95 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 1,53-1,64 (2H, m); LC/MS: C₃₀H₃₅F₃N₄O₃: m/z 557,0 (M+1).

5 **E.1-(4-((1H-Imidazol-2-ilmetil)-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-il]-amino)-piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona.** El compuesto **4e** se preparó de acuerdo con el procedimiento A en el Ejemplo 4 usando 1H-imidazol-2-carbaldehído en lugar de formaldehído. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,39-7,52 (4H, m), 7,29-7,31 (1H, d), 7,18-7,21 (1H, d), 7,02-7,07 (3H, m), 6,93-6,97 (2H, m), 4,39-4,43 (1H, d), 4,15-4,19 (1H, d), 4,07-4,10 (3H, m), 3,21-3,30 (1H, t), 3,10-3,13 (2H, d), 2,86-2,94 (2H, m), 2,63-2,71 (3H, m), 1,93-2,03 (3H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 1,53-1,59 (2H, m); LC/MS: C₃₁H₃₃F₃N₆O: m/z 563,3 (M+1).

Ejemplo 5



A. **Bromo-1-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acriloil]-piperidina-4-il}-ácido acético éster metilo.** En una solución enfriada (-78 °C) de LiHMDS (1,0 M en THF) se añadió una solución de **5a** preparada de acuerdo con el procedimiento de Xia, Mingde; Wachter, Michael P.; Pan, Meng; Demong, Duane E.; Pollack Scott K., Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos (2005), US2006069123, pág. 76) (6,83 g, 20 mmol) en THF (70 mL) en forma de gotas en 30 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se añadió TMS-Cl (5,06 mL, 60 mmol) en forma de gotas. La solución se agitó a -78 °C durante otras 2 h y se templó en forma de gotas mediante la adición de bromuro (1,03 mL, 20 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de la reacción se vertió en una solución de EtOAc (150 mL) y solución NaHCO₃ saturada (150 mL). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La extracción de solvente mediante evaporación y la purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos, 3/7) dio el compuesto **5b**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47-7,51 (1H, d), 7,11-7,15 (2H, t), 6,79-6,83 (1H, d), 4,74-4,81 (1H, m), 4,05-4,07 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,10-3,20 (1H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 1,26-1,36 (2H, m); LC/MS: C₁₇H₁₇BrF₃NO₃: m/z 420,0 (M+1).

B. **Bromo-1-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acriloil]-piperidina-4-il}-ácido acético.** A una solución agitada de **5b** (0,7 g, 1,67 mmol) en MeOH (13 mL) y THF (4,4 mL) se añadió una solución de LiOH (0,2 g, 8,35 mmol) en H₂O (4,4 mL) en forma de gotas. La mezcla se agitó a ta hasta que la cromatografía en capa fina (ccp) mostró que no quedaba material inicial. Los volátiles se extrajeron mediante evaporación y el sólido se filtró, se lavó con H₂O, se secó en vacío para dar **5c** como un sólido blanco. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,4 (1H, s), 7,79-7,83 (2H, t), 7,33-7,44 (2H, m), 4,47-4,54 (1H, t), 4,33-4,35 (1H, d), 3,08-3,13 (1H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,09-2,12 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,16-1,29 (2H, m); LC/MS: C₁₆H₁₅BrF₃NO₃: m/z 406,0 (M+1).

C. **[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-ilamino]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acriloil]-piperidina-4-il}ácido acético.** Una mezcla de **2f** (0,012 g, 0,054 mmol), **5c** (0,02, 0, 049 mmol) y TEA (0,01 mL, 0,665 mmol) en CH₃CN (1 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. La extracción del solvente y la purificación mediante HPLC dio el racemato **5d** como una sal THF. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,39; LC/MS: C₂₉H₃₁F₃N₄O₃: m/z 541,3 (M+1).

Datos biológicos in vitro

55 Los compuestos de la invención se sometieron a varios tests biológicos representativos.

Los resultados de estos tests pretenden ilustrar la invención de una manera no limitativa.

Ensayo de Enlace de Receptor MCP-1 en Células THP-1

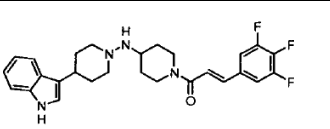
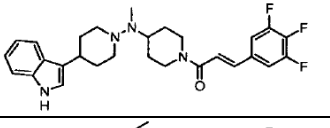
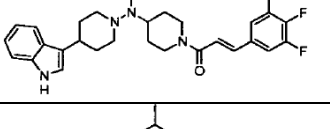
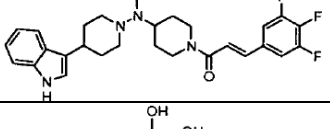
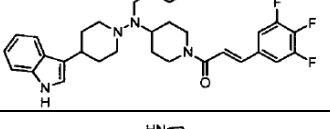
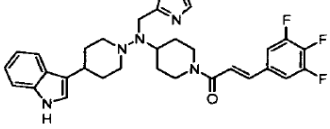
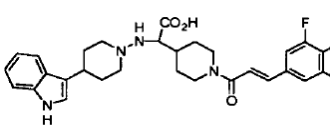
60 Las células THP-1 de línea celular monocítica humana se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Va., USA), Las células THP-1 crecieron en RPMI-1640 (RPMI: Medio del Instituto Roswell Park Memorial – medio de crecimiento de cultivo celular) complementado con 10% de suero fetal bovino en una atmósfera humidificada 5% CO₂ a 37 °C. La densidad celular se mantuvo entre 0,5x10⁶ células/mL.

65

Las células THP-1 se incubaron con 0,5 nM ¹²⁵I MCP-1 etiquetado (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc., Boston, Mass.) en presencia de diversas concentraciones de MCP-1 no etiquetado (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) o compuesto del test durante 2 horas a 30 °C en una placa con 96 pozos. Las células se cosecharon después sobre una placa de filtro, se secaron, y se añadieron 20 µL de Microscint a cada pozo. Las placas se contaron en un Contador TopCount NXT, Microplate de Escintilación y Luminiscencia (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc., Boston, Mass.). Los valores en blanco (tampón sólo) se restaron de todos los valores y los valores tratados con el fármaco se compararon con los valores tratados con el vehículo. 1 µM de MCP-1 frío se uso para enlace no específico.

La Tabla 1 enumera los valores IC₅₀ para inhibición de enlace de MCP-1 con CCR2 obtenido para los compuestos del test de la invención. Donde no se obtuvo un valor IC₅₀ para un compuesto particular, la inhibición porcentual se proporciona en una concentración de test de 25 µM. TABLA 1 Inhibición de Enlace MCP-1 IC₅₀ (µM)

Tabla 1. Inhibición de Enlace MCP-1

Estructura	Nombre	IC ₅₀ (µM)	Inh (%)
	1-(4-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-ilamino]-piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona	1,6	
	1-(4-([4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-il]-metil-amino)piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona		59
	1-(4-(Etil-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-il]-amino)-piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona		34
	1-(4-([4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-il]-isobutil-amino)-piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona		0
	1-(4-((2,3-Dihidroxi-propil)-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-il]amino)-piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona	1,4	
	1-(4-((1H-Imidazol-2-ilmetil)-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-il]amino)-piperidina-1-il)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-propenona		20
	[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidina-1-ilamino]-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-acriloil]-piperidina-4-il)-ácido acético	0,64	

Movilización de calcio inducida por MCP-1 en células THP-1

Las células THP-1 se colocaron en placas en una densidad de 8 x 10⁵ células/mL (100 µl/pozo) en placas negras con 96 pozos con el fondo claro y cubiertas de poli-D lisina. Las células se cargaron con 5 µL fluo-3 durante 45 minutos. El fluo-3 se lavó y las células se incubaron con diversas concentraciones del compuesto del test durante 15 minutos. El cambio en la concentración de ión de calcio tras la adición de 0,2 µM MCP-1 se determina usando FLIPR y se compara con el vehículo.

Quimiotaxis inducida por MCP-1 en células THP1

La quimiotaxis inducida por MCP-1 se realiza en una cámara de quimiotaxis con 24 pozos. MCP-1 (0,1 µg/mL) se añade a la cámara inferior y 100 µL de células THP-1 (1 x 10⁷ célula/mL) se añaden a la cámara superior. Se añaden diversas concentraciones del compuesto del test a la cámara superior e inferior. Se deja que las células se

sometan a quimiotaxis durante 3 horas a 37 °C y 5% CO₂. Una alícuota de las células que migran a la cámara inferior se toma y cuenta y se compara después con el vehículo.

Modelo de artritis inducido por colágeno

5 En un ratón modelo I con artritis inducida por colágeno, los ratones DBA1 se inmunizaron con colágeno bovino tipo II el día 0, se inyectaron (sc) con lipopolisacárido (LPS) el día 21 y se les administró la dosis (ip, bid) del compuesto del test en 25, 50 o 100 mg/kg desde el día 20 al día 35. El peso corporal se controla, y la puntuación de la enfermedad clínica se registró cada 2-3 días comenzando el día 20.

10 Inhibición de rinitis alérgica inducida por ovalbúmina en ratones

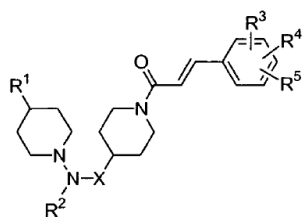
Ratones BALB/c sensibilizados con inyección ip de ovalbúmina (OVA) emulsionada en alumbre (Día 0, 5, 14, 21). (Grupos de ratones son desafiados mediante inyección intranasal de OVA (Día 22-35, 38). Los ratones del grupo de control reciben un volumen igual del vehículo mediante inyección nasal. Los síntomas nasales (número de estornudos y episodios de frotamiento de nariz por las patas delanteras) se cuentan durante el periodo de 5 minutos siguiendo la última inyección intranasal (Día 38).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:

5

10



I.

15

donde:

20

R¹ es fenilo, naftilo, heteroarilo, o heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado, donde el fenilo, naftilo, heteroarilo o heteroarilo benzofusionado parcialmente saturado puede opcionalmente sustituirse por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ y -OH;

25

R² es H, o -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen opcionalmente por -OH, -NH₂, -F, -Cl, heteroarilo (incluyendo imidazol-2-il) o fenilo;

X es un enlace directo, o CHCO₂H:

30

R³ es -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ u -OH;

R⁴ es -F, -Cl, -OCH₃ o pueden tomarse junto con un R³ adyacente para formar un acetal de metilideno, y

35

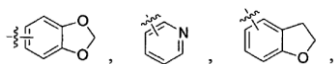
R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1, donde:

40

R¹ es

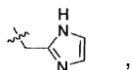


45

o indolilo cualquiera de ellas puede estar opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -CONHC₍₁₋₄₎alquil, -SO₂NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, -CONH₂, -SO₂NH₂, NHCOCH₃ y -OH;

50

R² es H,



55

-C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen

opcionalmente por -OH, -NH₂, -F, -Cl, o fenilo;

60

X es un enlace directo o CHCO₂H;

R³ es -F, -Cl, -CF₃, -CN, -C₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilOH, -C₍₁₋₄₎alquilNH₂, -C₍₁₋₄₎alquilNHC₍₁₋₄₎alquil, -C₍₁₋₄₎alquilN(C₍₁₋₄₎alquil)₂, -NO₂, -NHC₍₁₋₄₎alquil, -OC₍₁₋₄₎alquil, -NH₂, u -OH;

65

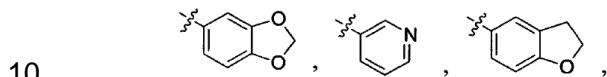
R⁴ es -F, -Cl, -OCH₃ o pueden tomarse junto con un R³ adyacente para formar un acetal de metilideno, y

R⁵ es -F, -Cl u -OCH₃;

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de la Reivindicación 2, donde:

5 R¹ es



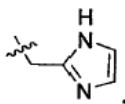
o

15



20 cualquiera de ellas puede estar opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -F, -Cl, -CF₃, -CN, -OH, -OC₍₁₋₄₎alquil -C₍₁₋₄₎alquil y -C₍₁₋₄₎alquilOH; R² es H,

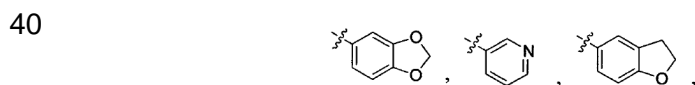
25



30 -C₍₁₋₄₎alquil o -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen opcionalmente por -OH, -NH₂, -F o -Cl; R³ es -F, -Cl u -OCH₃; y
y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 4. Un compuesto de la Reivindicación 3, donde:

R¹ es



45

o

50



55 R² es H,

60



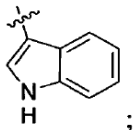
-C₍₁₋₄₎alquil o -C₍₁₋₄₎alquil-OH, donde dicho -C₍₁₋₄₎alquil y dicho -C₍₁₋₄₎alquil-OH se sustituyen opcionalmente por -OH; R⁴ es -F, -Cl u -OCH₃;

65 y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto de la Reivindicación 4, donde:

R¹ es

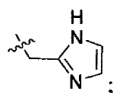
5



10

R² es H, -C₍₁₋₄₎alquil, dihidroxipropilo, o

15



20

R³ es -F;

R⁴ es -F; y

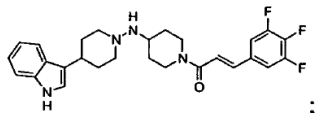
R⁵ es -F;

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

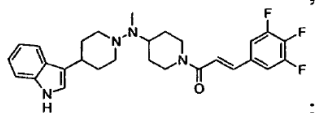
25

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado del grupo consistente:

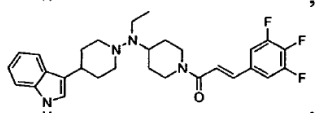
30



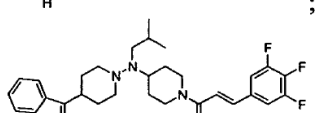
35



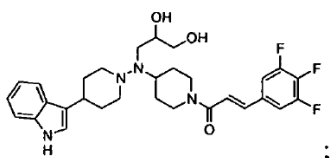
40



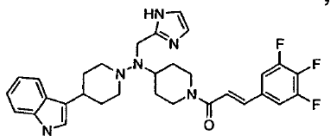
45



50

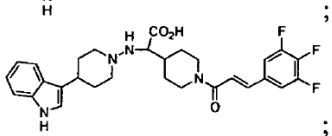


55



60

y



65

y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 5 8. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
9. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2.
- 15 11. Un compuesto para su uso en la reivindicación 10, donde el síndrome, trastorno o enfermedad se asocia con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o es una condición inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.
- 20 12. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: trastornos oftalmológicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjerto de órgano, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, infección invasiva por *Stephylococcus*, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de la encía, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastorno por reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago.
- 25 13. Un compuesto para su uso como el reivindicado en la reivindicación 12 donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: trastornos oftalmológicos, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico y enfermedades periodontales.
- 30 14. Un compuesto para su uso como el reivindicado en la reivindicación 12 donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: uveítis, conjuntivitis alérgica y enfermedad periodontal seleccionada del grupo consistente en periodonitis, gingivitis y enfermedad de la encía.
- 35 15. Un compuesto para su uso como el reivindicado en la reivindicación 12 donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: uveítis severa, uveítis recurrente, uveítis crónica, conjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico, periodonitis, gingivitis o enfermedad de la encía.
- 40 16. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos o agentes inmunosupresores, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente en: uveítis, conjuntivitis alérgica y enfermedad periodontal seleccionada del grupo consistente en periodonitis, gingivitis y enfermedad de la encía.
- 45 17. Un compuesto para su uso como el reivindicado en la reivindicación 12 donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es uveítis, incluyendo uveítis severa, recurrente o crónica.
- 50 18. Un compuesto para su uso como el reivindicado en la reivindicación 12 donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es uveítis, incluyendo uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis.