

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 430**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/08** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 29/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2009 E 09774939 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2370442**

54 Título: **3-Aminociclopentanocarboxamidas como moduladores de receptores de quimioquinas**

30 Prioridad:

**26.11.2008 US 118053 P**

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

**25.07.2013**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**DEVRAJ, RAJESH VENKATESWARAN;  
HUANG, WEI;  
HUGHES, ROBERT OWEN;  
ROGIER JR., DONALD JOSEPH;  
TRUJILLO, JOHN ISIDRO y  
TURNER, STEVE RONALD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 415 430 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

3-Aminociclopentanocarboxamidas como moduladores de receptores de quimioquinas.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de receptores de quimioquinas, tales como CCR2 y CCR5. Los compuestos se pueden usar, por ejemplo, para tratar enfermedades asociadas con la expresión o la actividad de receptores de quimioquinas.

**Antecedentes de la invención**

10 La migración y el transporte de leucocitos desde los vasos sanguíneos a los tejidos enfermos están implicados en el comienzo de las respuestas inflamatorias normales que combaten la enfermedad. El procedimiento, también conocido como reclutamiento leucocitario, también está relacionado con el inicio y la progresión de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La patología resultante de estas enfermedades tiene su origen en el ataque de las defensas del sistema inmune del organismo a los tejidos normales. Por consiguiente, la prevención y el bloqueo del reclutamiento leucocitario a los tejidos diana en enfermedades inflamatorias, autoinmunes y cáncer sería un enfoque eficaz para la intervención terapéutica.

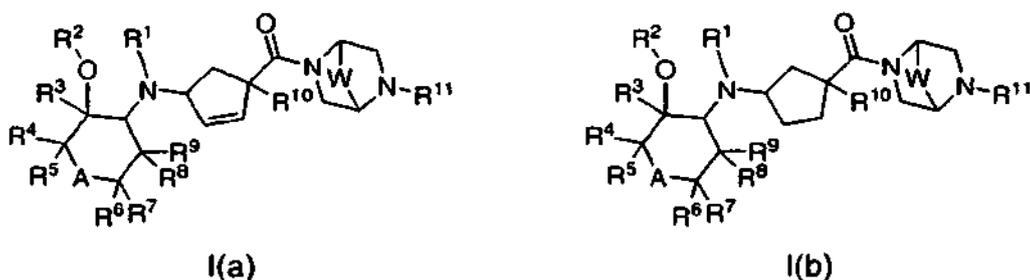
15 La infiltración de monocitos/macrófagos en sitios de inflamación se relaciona con proteínas, tales como la proteína de tipo 1 quimioattractora de monocitos (MCP-1, CCL2). Los macrófagos producen quimioquinas, tales como la proteína-1-beta inflamatoria de macrófagos (MIP-1 $\beta$ , CCL4). Dichas proteínas interactúan con receptores de quimioquinas, por ejemplo, CCR2 y CCR5. La modulación, tal como antagonismo o inhibición, de CCR2 o CCR5 sería útil para tratar una amplia gama de enfermedades.

20 La identificación de compuestos que modulan la actividad de receptores de quimioquinas representa un enfoque deseable en el diseño de fármacos para desarrollar agentes farmacológicos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad receptora de quimioquinas. Los compuestos de la presente invención ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

25 El documento US2006/0020133 A1 desvela moduladores de receptores de quimioquinas que contienen un anillo de piperazina.

**Sumario de la invención**

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I(a) o I(b):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

30 A es O o CF<sub>2</sub>;

W es CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, C(O), CHOR<sup>15</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, O o S

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), CN, OH, OCOR<sup>12</sup>; en los que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), OH, CN o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), CN, OH, OCOR<sup>12</sup>; en los que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), OH, CN o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

40 R<sup>2</sup> y R<sup>9</sup>, tomados en conjunto pueden formar un anillo de 5-8 miembros;

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup>, tomados en conjunto pueden formar un anillo de 5-8 miembros.

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, independientemente, H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, OCOR<sup>12</sup>, en los que dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno, independientemente, H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, OCOR<sup>12</sup>, en los que dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros;

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 4-7 miembros;

10 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros condensado o un grupo heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, heterociclilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), amino, arilo o CN,

15 R<sup>11</sup> es arilo o heteroarilo, dicho R<sup>11</sup> opcionalmente, independientemente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, amino, C(O)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, o CN;

R<sup>12</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>13</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o OH;

R<sup>14</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o OH; y

R<sup>15</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

20 **Descripción detallada de la invención**

Estas invenciones no están limitadas a las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva y se pueden modificar.

**A. Definiciones**

25 Para las siguientes expresiones definidas, se aplicarán estas definiciones, a menos que se proporcione una definición diferente en las reivindicaciones o en cualquier otra parte en la presente memoria descriptiva.

La expresión grupos arilo pretende incluir grupos carbocíclicos aromáticos tales como fenilo, bifenililo, indenilo, naftilo así como carbociclos aromáticos condensados con un heterociclo tal como benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzooxazol, benzoimidazol, isoquinolinilo, isoindolilo, benzotriazol, indazol y acridinilo.

30 La expresión heteroarilo incluye anillos aromáticos mono- y policíclicos que contienen de 3 a 20, o 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 dichos grupos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo o benzofurilo.

35 La expresión "cicloalquilo," se refiere a hidrocarburos ciclados (mono y policíclicos) tales como grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo ciclados. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es C<sub>3-14</sub>, C<sub>3-10</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>3-6</sub>, o C<sub>3-5</sub>. En algunas realizaciones, cada uno de los restos de cicloalquilo tiene de 3 a 14, de 3 a 10, o de 3 a 6 átomos de carbono que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 0, 1 o 2 dobles o triples enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, etc. En la presente solicitud, también se pretende que cicloalquilo incluya hidrocarburos cíclicos con puente tales como grupos adamantilo y similares.

40 Los heterociclos son anillos carbocíclicos (mono o policíclicos) que incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. En algunas realizaciones, el heterociclo contiene de 3 a 8 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el heterociclo contiene de 3 a 6 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el heterociclo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos. Los heterociclos pueden estar saturados o sin saturar. En algunas realizaciones, los heterociclos contienen 0, 1 o 2 dobles enlaces o triples enlaces. Los átomos de carbono y los heteroátomos que forman anillos también pueden soportar sustituyentes oxo o sulfuro (tales como, CO, CS, SO, SO<sub>2</sub>, NO y similares). Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, azetidino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, dioxano y tiazolidinilo.

50

Arilo monosustituído se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente. Arilo polisustituído se refiere a arilo que tiene 2 o más sustituyentes (tal como 2-4 sustituyentes). Heteroarilo monosustituído se refiere a un grupo heteroarilo que tiene un sustituyente. Heteroarilo polisustituído se refiere a heteroarilo que tiene 2 o más sustituyentes (tal como 2-4 sustituyentes). Cicloalquilo monosustituído (o carbociclo) se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un sustituyente. Cicloalquilo polisustituído (o carbociclo) se refiere a cicloalquilo que tiene 2 o más sustituyentes (tal como 2-4 sustituyentes). Heterociclo monosustituído se refiere a un heterociclo que tiene un sustituyente. Heterociclo polisustituído se refiere a heterociclo que tiene 2 o más sustituyentes (tal como 2-4 sustituyentes).

La expresión halo, en sí misma o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un flúor, cloro, bromo, o yodo. De forma análoga, las expresiones tales como haloalquilo, pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión haloalquilo, tal como haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

La expresión alquilo cuando se usa sola o como un sufijo incluye estructuras de cadena lineal y ramificada tales como grupos alquilo primario, grupos alquilo secundario y grupos alquilo terciario. Estos grupos pueden contener hasta 15, o hasta 8, o hasta 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, o C<sub>1-3</sub>. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo y sec-butilo. De forma análoga los términos alquenoilo y alquinilo se refieren a estructuras lineales o ramificadas insaturadas que contienen por ejemplo de 2 a 12, o de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenoilo o alquinilo es C<sub>2-10</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, o C<sub>2-3</sub>. Los ejemplos de grupos alquenoilo y alquinilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores.

La expresión "vehículo" describe un ingrediente distinto a un compuesto. Los vehículos pueden ser materiales o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen cargas, diluyentes, excipientes, disolventes o materiales de encapsulación líquidos o sólidos.

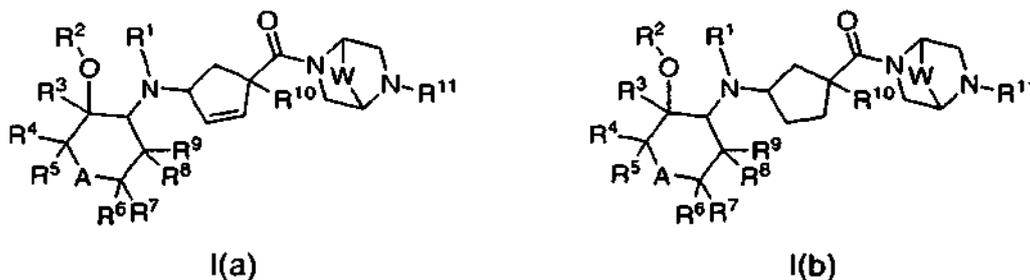
La expresión "puesta en contacto con un receptor de quimioquinas" significa que el contacto *in vivo*, *ex vivo*, o *in vitro* se produce con un receptor de quimioquinas e incluye la administración de un compuesto o sal de la presente invención a un sujeto que tiene un receptor de quimioquinas, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto o sal de la invención en una muestra que contiene una preparación celular, sin purificar, o purificada que contiene un receptor de quimioquinas. Por ejemplo, puesta en contacto incluye interacciones entre el compuesto y el receptor, tal como unión.

La expresión "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates, o seres humanos.

La expresión "que trata" (y las expresiones correspondientes "tratar" y "tratamiento") incluye tratamiento paliativo, restaurador, o preventivo ("profiláctico") de un sujeto. La expresión "tratamiento paliativo" se refiere a tratamiento que alivia o reduce el efecto o la intensidad de una afección en un sujeto sin curar la afección. La expresión "tratamiento preventivo" (y la expresión correspondiente "tratamiento profiláctico") se refiere a tratamiento que previene la aparición de una afección en un sujeto. La expresión "tratamiento restaurador" ("curativo") se refiere a tratamiento que detiene la progresión de, reduce las manifestaciones patológicas de, o elimina totalmente una afección en un sujeto. El tratamiento se puede realizar con una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto, sal o composición que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscada por un individuo tal como un investigador, doctor, veterinario, o clínico.

## B. Compuestos

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de I(a) o I(b):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

A es O o CF<sub>2</sub>;

W es CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, C(O), CHOR<sup>15</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, O o S

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>), o alcoxi C<sub>1-3</sub>;

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), CN, OH, OCOR<sup>12</sup>; en los que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), OH, CN o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), CN, OH, OCOR<sup>12</sup>; en los que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), OH, CN o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>9</sup>, tomados en conjunto pueden formar un anillo de 5-8 miembros;

R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup>, tomados en conjunto pueden formar un anillo de 5-8 miembros.

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, independientemente, H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1-3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), OH, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, OCOR<sup>12</sup>, en los que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi C<sub>1-3</sub>, OH o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno, independientemente, H, CN, alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1-3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), OH, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, OCOR<sup>12</sup>, en los que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1-3</sub>), OH o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclico de 3-7 miembros;

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclico de 3-7 miembros;

20 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros condensado o grupo heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), hidroxi cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), alcoxi cicloalquilo, OH, heterociclico (C<sub>1-5</sub>), amino, arilo o CN,

25 R<sup>11</sup> es arilo o heteroarilo, dicho R<sup>11</sup> opcionalmente, independientemente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), OH, amino, C(O)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, o CN;

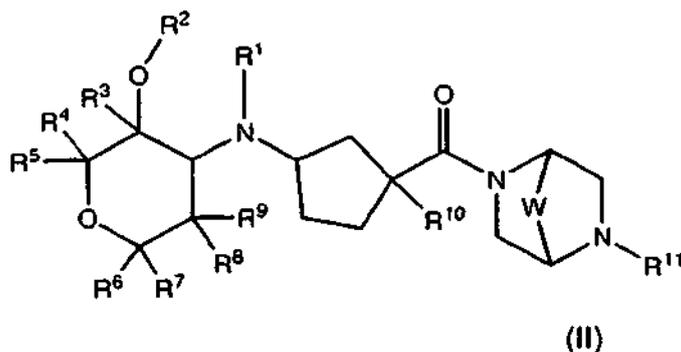
R<sup>12</sup> es H, alquilo (C<sub>1-4</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>);

R<sup>13</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), o OH;

R<sup>14</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o OH; y

R<sup>15</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>).

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o ciclopropilo, dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, CN, C(O)OH u OH;

35 R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>);

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  y  $R^9$  son independientemente H, alquilo ( $C_1-C_4$ ), CN, halo o amino;

$R^{10}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), hidroxi cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxi cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), OH, heterociclilo ( $C_1-C_5$ ), amino, arilo o CN;

5  $R^{11}$  es arilo o heteroarilo, dicho  $R^{11}$  opcionalmente, independientemente sustituido con uno o más alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), OH, amino,  $C(O)NH_2$ ,  $NH_2SO_2$ ,  $SF_5$  o CN;

W es  $CR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)$ ,  $CHOR^{15}$ , CHF,  $CF_2$ , O o S;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son independientemente H, halo, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), o OH; y

$R^{15}$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).

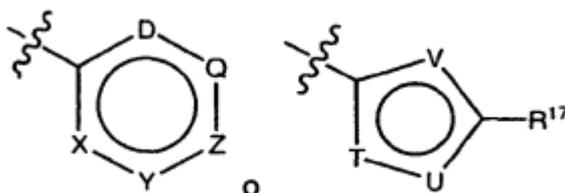
10 En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$R^1$  es H o alquilo ( $C_1-C_6$ )

$R^2$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ) o haloalquilo ( $C_1-C_6$ )

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  y  $R^9$  son cada uno H;

$R^{11}$  es



15 en la que X, Y, Z, Q y D son independientemente N o  $CR^{16}$  y en la que 0, 1, 2 o 3 de X, Y, Z, Q y D son N; y en la que T, U y V están seleccionados independientemente entre CH, N, S, u O, con la condición de que T y U no sean ambos simultáneamente O o S;

cada  $R^{16}$  es independientemente H, halo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o CN;

20  $R^{17}$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), o alcoxi ( $C_1-C_6$ ); y

W es  $CR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)$ ,  $CHOR^{15}$ , CHF o  $CF_2$ .

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $R^2$  es metilo.

25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $R^1$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o ciclopropilo, dicho alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con halo, CN,  $C(O)OH$  u OH;  $R^2$  es metilo;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  y  $R^9$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$ , CN, halo o amino;

$R^{10}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), hidroxi cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxi cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), OH, heterociclilo ( $C_1-C_5$ ), amino, arilo o CN;

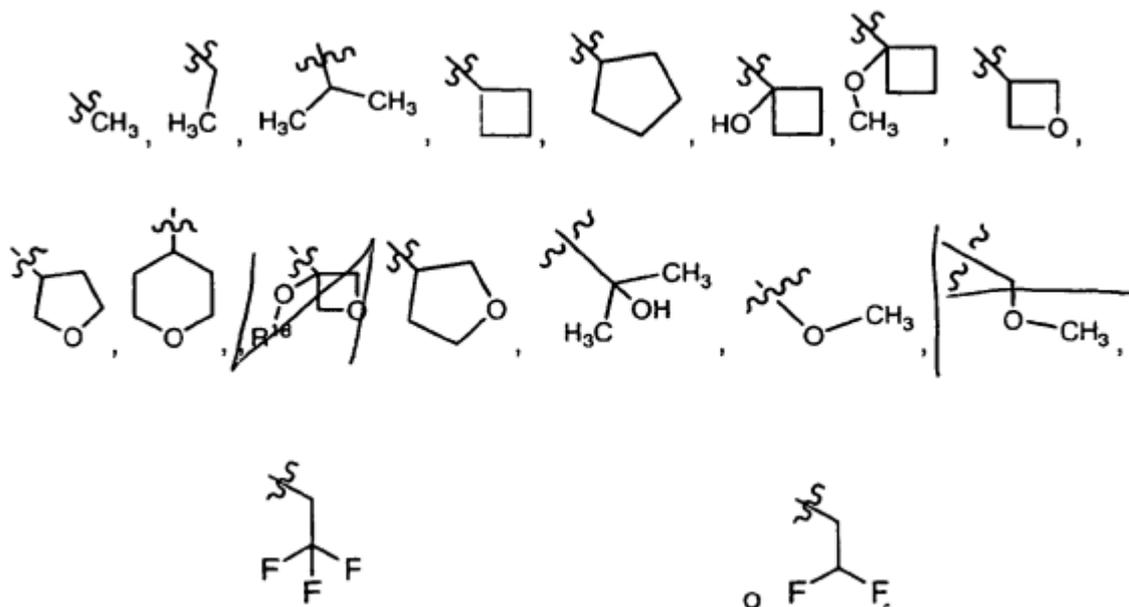
30  $R^{11}$  es arilo o heteroarilo, dicho  $R^{11}$  opcionalmente, independientemente sustituido con uno o más alquilo ( $C_1-C_6$ ), halo, haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) alcoxi ( $C_1-C_6$ ), OH, amino,  $C(O)NH_2$ ,  $NH_2SO_2$ ,  $SF_5$  o CN;

W es  $CR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)$ ,  $CHOR^{15}$ , CHF,  $CF_2$ , O o S;

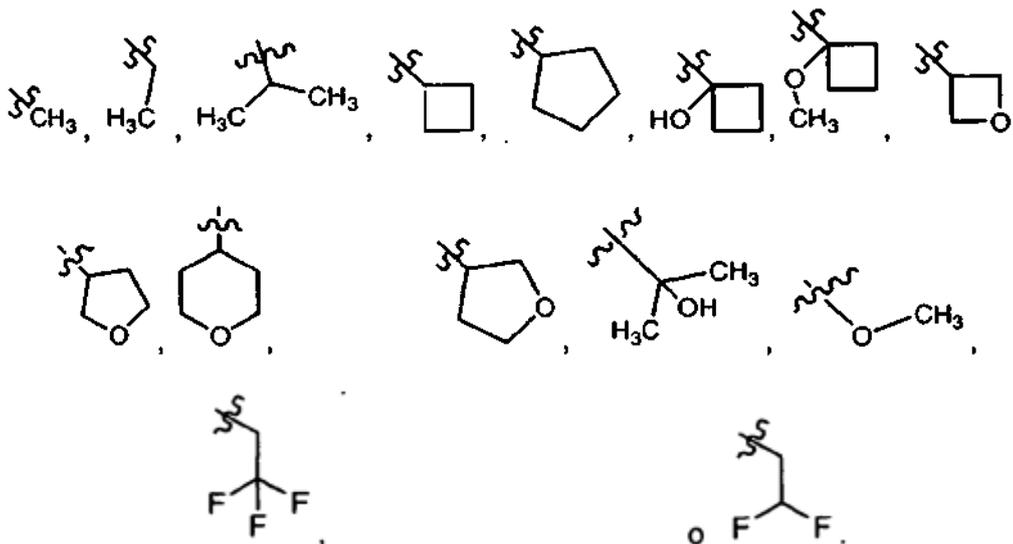
$R^{13}$  y  $R^{14}$  son independientemente H halo, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), o OH; y  $R^{15}$  es H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).

35

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>10</sup> es

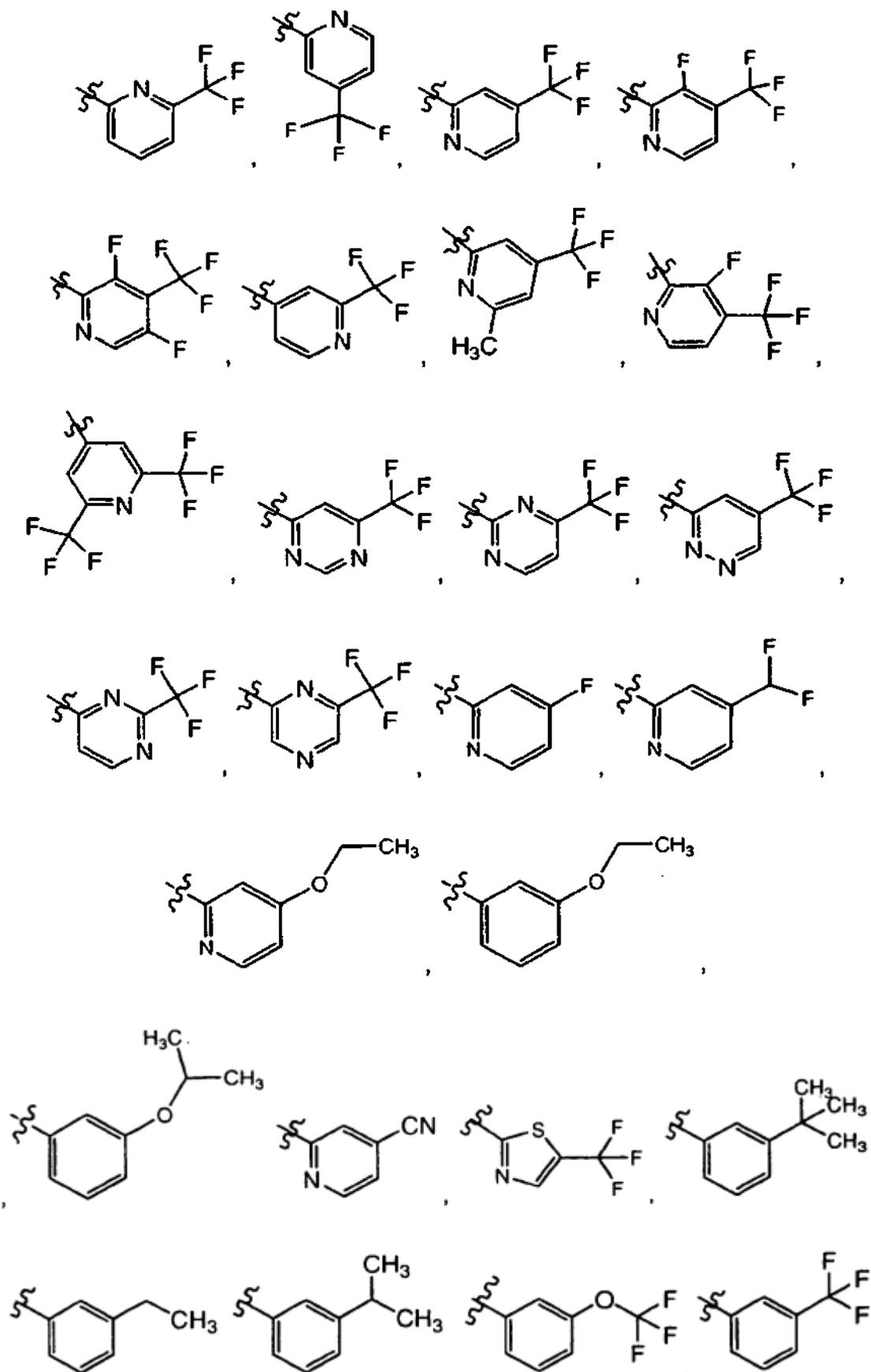


- 5 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo, dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, CN, C(O)OH u OH; R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, halo o amino; R<sup>10</sup> es

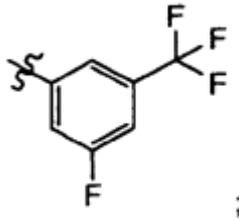


- 10 R<sup>11</sup> es arilo o heteroarilo, dicho R<sup>11</sup> opcionalmente, independientemente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, amino, C(O)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub> o CN; W es CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, C(O), CHOR<sup>15</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, O o S; R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son independientemente H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o OH; R<sup>15</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); y  
15 R<sup>18</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>11</sup> es



o



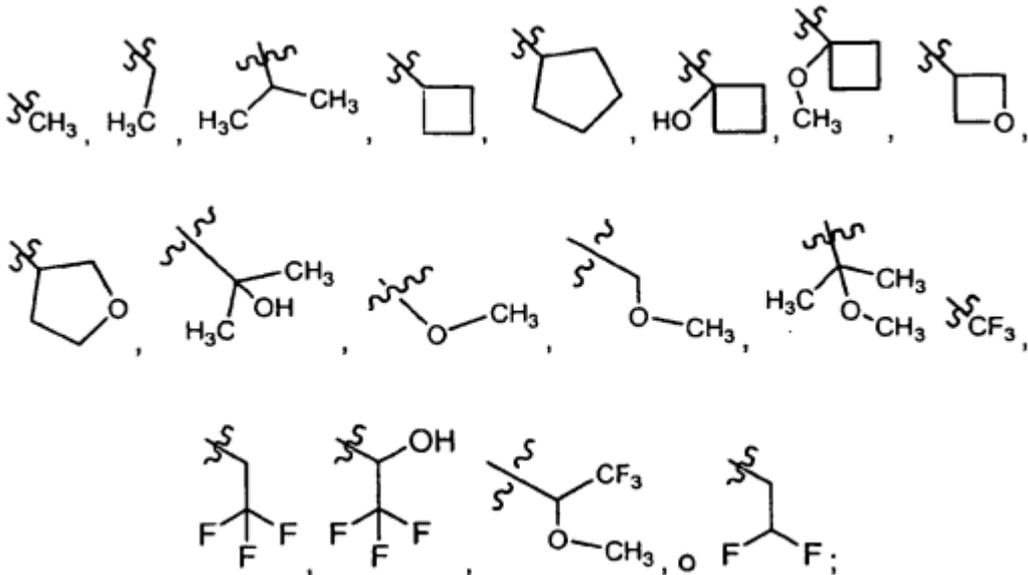
5 en la que R<sup>18</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo, dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, CN, C(O)OH u OH;

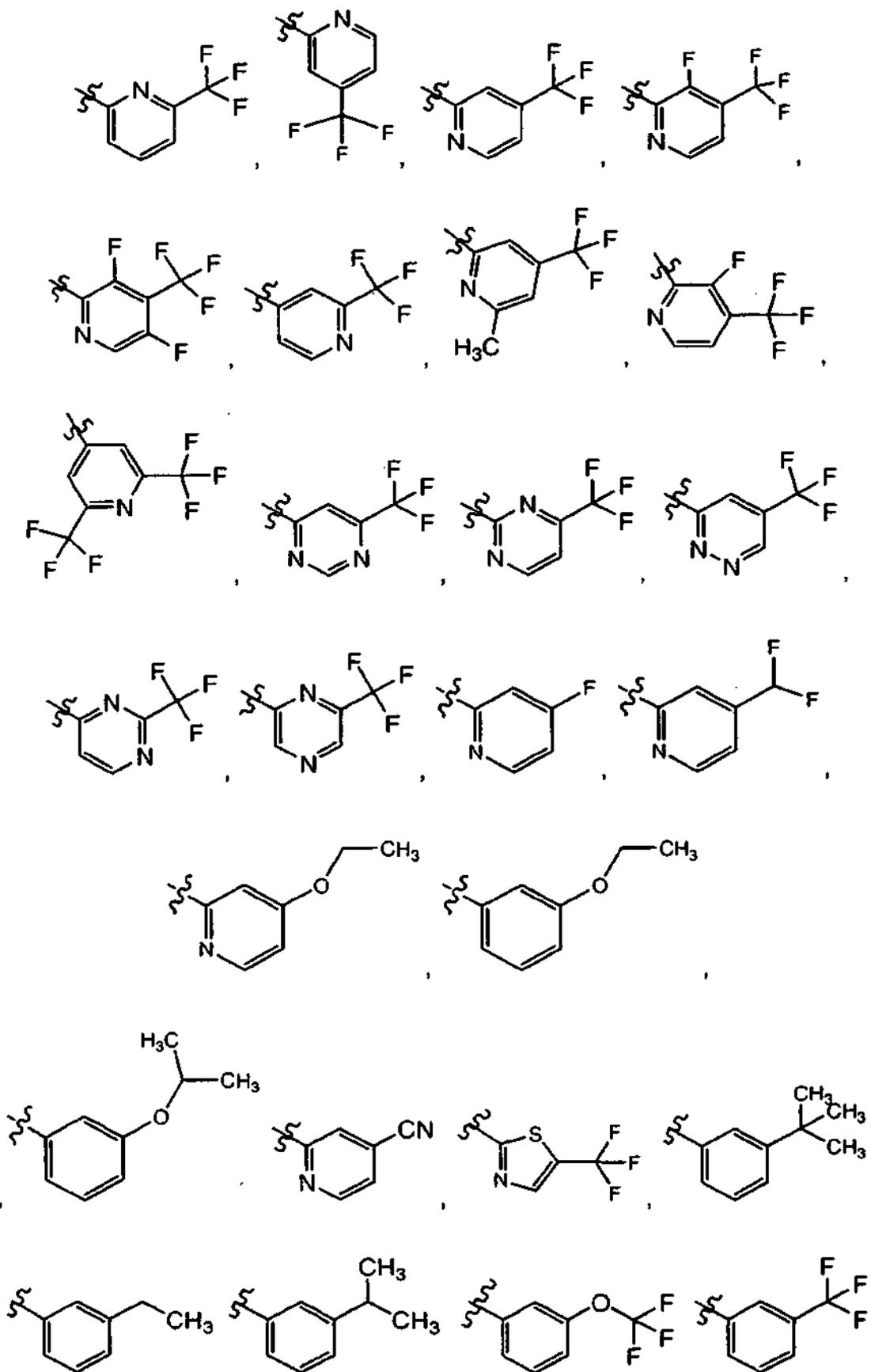
R<sup>2</sup> es metilo;

10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, halo o amino;

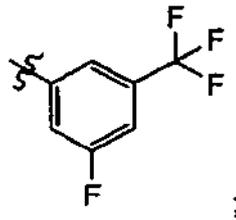
R<sup>15</sup> es



15 R<sup>11</sup> es

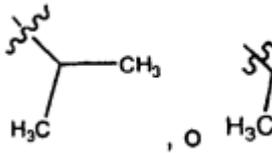


o

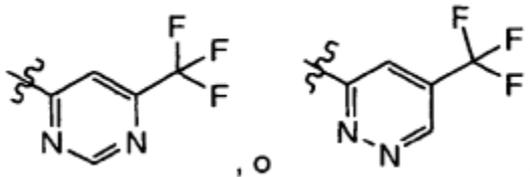


- 5 en la que  $R^{18}$  es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 W es CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, C(O), CHOR<sup>15</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, O o S;  
 $R^{13}$  y  $R^{14}$  son independientemente H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o OH; y  $R^{15}$  es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

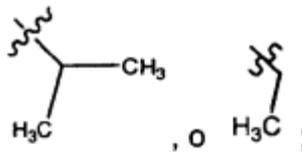
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^{10}$  es



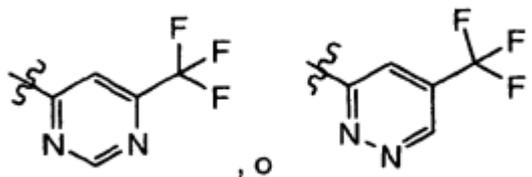
- 10 y  
 $R^{11}$  es



- 15 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula II, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  
 $R^1$  es H;  
 $R^2$  es metilo;  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son cada uno H;  
 $R^{10}$  es



- 20  $R^{11}$  es

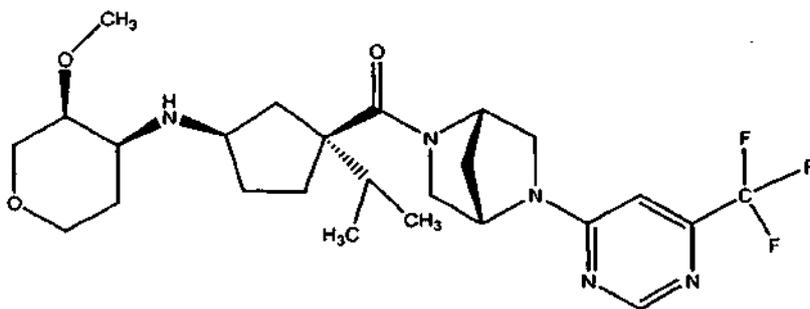


y  
 W es CH<sub>2</sub>.





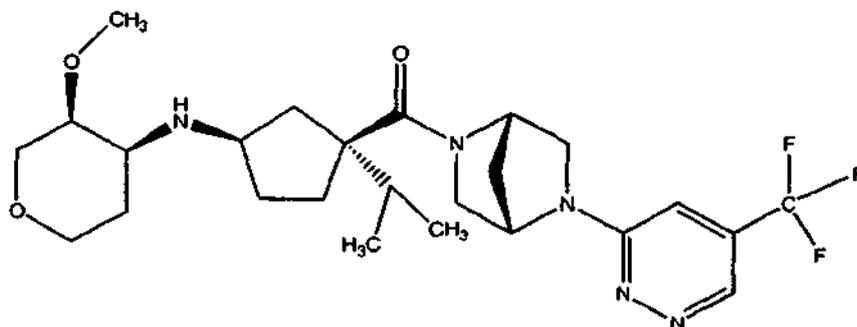
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo.

10 En otra realización, se proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad asociada con la expresión o la actividad de un receptor de quimioquinas en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización del procedimiento, dicho receptor de quimioquinas es CCR2 o CCR5.

15 En otra realización del procedimiento, la enfermedad es artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor, rechazo al trasplante, diabetes, nefropatía diabética, afecciones diabéticas, fibrosis hepática, enfermedad vírica, cáncer, asma, rinitis alérgica estacional y perenne, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia alimentaria, intoxicación por escombroides, psoriasis, espondiloartropatía sin diferenciar, gota, urticaria, prurito, eccema, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad trombotica, otitis media, fibrosis, cirrosis hepática, enfermedad cardiaca, enfermedad de Alzheimer, sepsis, reestenosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del colon irritable, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis, nefritis, dermatitis atópica, apoplejía, lesión nerviosa

20 aguda, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos oculares u obesidad.

25 En otra realización de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor, rechazo al trasplante, diabetes, nefropatía diabética, afecciones diabéticas, fibrosis hepática, enfermedad vírica, cáncer, asma, rinitis alérgica estacional y perenne, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia alimentaria, intoxicación por escombroides, psoriasis, espondiloartropatía sin diferenciar, gota, urticaria, prurito, eccema, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad trombotica, otitis media, fibrosis, cirrosis hepática, enfermedad cardiaca, enfermedad de

30 Alzheimer, sepsis, reestenosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del colon irritable, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis, nefritis, dermatitis atópica, apoplejía, lesión nerviosa aguda, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor

neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos oculares u obesidad.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a una combinación para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediados por CCR2 o CCR2/CCR5, comprendiendo dicha combinación un compuesto de Fórmula I o II como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, para su uso como un medicamento.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediados por CCR2 o CCR2/CCR5 en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, mediante la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o II como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o II como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediados por CCR2 o CCR2/CCR5.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o II como se ha definido anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediados por CCR2 o CCR2/CCR5.

20 Las sales de los compuestos de la invención pueden incluir las sales de adición ácida o las sales de adición básica (incluyendo disales) de las mismas. Las sales pueden ser farmacéuticamente aceptables.

25 Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

30 También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y de hemicálcicas.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

35 Una sal se puede preparar fácilmente mezclando entre sí soluciones de compuestos de la presente invención y el ácido o la base deseados, si fuera apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y se puede recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de totalmente ionizada a casi sin ionizar.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármacos. Por lo tanto, determinados derivados que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran en o sobre el organismo, se pueden convertir en los compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan 'profármacos'. La información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y en 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

45 Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, mediante el reemplazo de las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" en H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de dichos profármacos incluyen:

50 (i) en los que el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, el hidrógeno se reemplaza con alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 (ii) en los que el compuesto contiene una funcionalidad amino secundario, una amida del mismo, por ejemplo, el hidrógeno se reemplaza con alcanoiló (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>). Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos (*cis/trans* o *Z/E*) y formas tautoméricas de los compuestos o sales están incluidos en el alcance de la presente invención, incluyendo los compuestos o sales que tienen más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los

mismos.

También están incluidas sales de adición ácida o básica en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

- 5 La presente invención incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente en los que uno o más átomos están reemplazados con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado normalmente en la naturaleza.

- 10 Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y en las Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado usado previamente.

Para el tratamiento de las afecciones que se mencionan a continuación, se pueden administrar los compuestos de la presente invención. También se pueden usar las sales de los compuestos de la presente invención.

### C. Composiciones

- 15 Los compuestos o las sales de la presente invención podrían ser parte de una composición. Las composiciones también pueden incluir uno o más compuestos o sales de la presente invención. La composición también puede incluir un exceso enantiomérico de uno o más compuestos de la presente invención. Se pueden incluir en la composición otras sustancias y vehículos farmacológicamente activos.

- 20 Una realización es una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal del mismo. Otra realización es una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o II, o una sal del mismo y un vehículo.

Por ejemplo, el vehículo puede ser un excipiente. La elección del excipiente dependerá en una gran medida de factores tales como el modo de administración en particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y en la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

- 25 La composición puede ser un sólido, un líquido, o ambos y se puede formular con el compuesto en forma de una composición de dosis individual, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de un 0,05 % a un 95 % en peso de los compuestos activos. Los compuestos o las sales de la presente invención pueden estar acoplados con polímeros adecuados en forma de vehículos para fármacos dirigibles.

### D. Procedimientos

- 30 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en procedimientos que modulan la actividad de uno o más receptores de quimioquinas. Por consiguiente, la invención incluye procedimientos que comprenden la puesta en contacto de un receptor de quimioquinas con un compuesto de Fórmula I o II, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el receptor de quimioquinas es CCR2. En otras realizaciones, el receptor de quimioquinas es CCR5. En otras realizaciones, la invención incluye compuestos para su uso en procedimientos de modulación de un receptor de quimioquinas mediante la puesta en contacto del receptor con uno cualquiera o más
- 35 de los compuestos o de las composiciones que se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores o como antagonistas de receptores de quimioquinas. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de un receptor de quimioquinas en un individuo con necesidad de modulación del receptor mediante la administración de una cantidad para la modulación de un compuesto de Fórmula I o II, o una sal del mismo.

- 40 Los receptores de quimioquinas a los que se unen y/o modulan los compuestos presentes incluyen cualquier receptor de quimioquinas. En algunas realizaciones, el receptor de quimioquinas pertenece a la familia CC de los receptores de quimioquinas que incluyen, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CCR10. En algunas realizaciones, el receptor de quimioquinas es CCR2 o CCR5. En otras realizaciones, el receptor de quimioquinas es CCR2. En algunas realizaciones, el receptor de quimioquinas es CCR5. En algunas
- 45 realizaciones, el receptor de quimioquinas se une y/o modula tanto CCR2 como CCR5.

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos, es decir un compuesto que se une a o que inhibe un a receptor de quimioquinas con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos un otro receptor de quimioquinas.

- 50 Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores o aglutinantes dobles de CCR2 y CCR5, significando esto que los compuestos de la invención se pueden unir a o inhibir tanto CCR2 como CCR5 con mayor afinidad o potencia, respectivamente, que para otros receptores de quimioquinas tales como CCR1, CCR3, CCR4, CCR6, CCR7, CCR8 y CCR10. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad para la unión o la inhibición para CCR2 y CCR5 sobre cualquier otro receptor de quimioquinas. La afinidad de unión y la potencia del inhibidor se pueden medir de acuerdo con procedimientos de rutina en la técnica, tales como de acuerdo con los

ensayos que se proporcionan en el presente documento.

5 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a los receptores de quimioquinas en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. En otras realizaciones, la invención incluye compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad de los receptores de quimioquinas en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una enfermedad o afección asociada a los receptores de quimioquinas puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté unida directa o indirectamente a la expresión o a la actividad de los receptores de quimioquinas. Una enfermedad o afección asociada a los receptores de quimioquinas también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno afección que se puede prevenir, mejorar, o curar mediante la modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas. Una enfermedad asociada a los receptores de quimioquinas puede incluir adicionalmente cualquier enfermedad, trastorno afección que esté caracterizada por la unión de un agente infeccioso tal como un virus o una proteína vírica con un receptor de quimioquinas. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a los receptores de quimioquinas es una enfermedad asociada a CCR5 tal como una infección por VIH.

Los ejemplos de una afección mediada por los receptores de quimioquinas incluyen inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes, dolores, cánceres, o infecciones víricas.

20 Los ejemplos de una afección mediada por los receptores de quimioquinas incluyen inflamación, enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes, dolores, cánceres, o infecciones víricas.

25 Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades que se considera que tienen un componente inflamatorio tales como asma, rinitis alérgica estacional y perenne, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia alimentaria, envenenamiento por escombroides, psoriasis, espondiloartropía sin diferenciar, espondiloartritis de inicio juvenil, gota, urticaria, prurito, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad trombótica, otitis media, fibrosis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad de Alzheimer, sepsis, reestenosis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del colon irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis, nefritis, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, apoplejía, lesión nerviosa aguda, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis o dermatomiositis, trastornos oculares (por ejemplo, neurodegeneración retiniana, neurovascularización coroidal, etc.) y similares.

35 Los ejemplos de trastornos inmunes incluyen artritis reumatoide, artritis psoriática, lupus sistémico eritematoso, miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo al trasplante de órganos incluyendo el rechazo a aloinjertos y la enfermedad de injerto frente a huésped.

40 Los ejemplos de dolor incluyen dolor nociceptivo y neuropático. El dolor puede ser agudo o crónico. El dolor incluye dolor cutáneo, dolor somático, dolor visceral y dolor fantasma en extremidades. El dolor también incluye fibromialgia, dolor por artritis reumatoide, dolor por osteoartritis y dolor asociado con las otras enfermedades y afecciones detalladas en el presente documento.

Los ejemplos de cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer de ovarios, mieloma múltiple y similares que están caracterizados por la infiltración de macrófagos (por ejemplo, macrófagos asociados a tumores, TAM) en tumores o en tejidos enfermos.

45 Los ejemplos de infecciones víricas incluyen gripe, gripe aviar, infección por herpes, infección por VIH o SIDA.

Las enfermedades inflamatorias o inmunes adicionales que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, nefritis autoinmune, nefritis por lupus, nefritis por síndrome de Goodpasture y nefritis por granulomatosis de Wegeners, lupus eritematoso, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegeners.

50 Los ejemplos de afecciones diabéticas incluyen diabetes, resistencia a la insulina, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cataratas, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, isquemia tisular, cardiomiopatía diabética, microangiopatía diabética, macroangiopatía diabética y úlceras en el pie. En el tratamiento de diabetes está incluida la prevención o la atenuación de afecciones a largo plazo tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas.

55 En algunas realizaciones, la afección a tratar es artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor neuropático, rechazo al trasplante, diabetes, nefropatía diabética, afecciones diabéticas, u obesidad.

En algunas realizaciones, la afección es artritis reumatoide.

En algunas realizaciones, la afección es diabetes.

En algunas realizaciones, la afección es nefropatía diabética.

En algunas realizaciones, la afección es fibrosis hepática.

5 En algunas realizaciones, la afección es dolor por osteoartritis.

En algunas realizaciones, la afección es cáncer de mama, cáncer de ovarios o mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, la afección es infección por VIH.

## E. Dosificación y administración

### *Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación*

10 Cuando se usan como agentes farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I o II se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una diversidad de rutas dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas que incluyen administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o por insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de embolada de una dosis única, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y las formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, bases en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles preservativos recubiertos, guantes y similares.

25 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el principio activo, uno o más de los compuestos de Fórmula I o II mencionados anteriormente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incluye dentro de un vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido, que actúa como un vehículo, medio de soporte o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados de forma estéril.

35 En la preparación de una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de la combinación con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es básicamente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula inferior a 74  $\mu\text{m}$ . Si el compuesto activo es básicamente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución básicamente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ .

40 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulgentes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

50 Las composiciones se puede formular en una forma de dosificación individual, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del principio activo. La expresión "formas de dosificación individual" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones individuales para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia observará que ésto incluye los

5 compuestos o las composiciones que contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg del principio activo. En otra realización, la dosis puede ser de 35-45 mg.

10 En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia observará que ésto incluye los compuestos o las composiciones que contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 75, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250, de aproximadamente 250 a aproximadamente 275, de aproximadamente 275 a aproximadamente 300, de aproximadamente 300 a aproximadamente 325, de aproximadamente 325 a aproximadamente 350, de aproximadamente 350 a aproximadamente 375, de aproximadamente 375 a aproximadamente 400, de aproximadamente 400 a aproximadamente 425, de aproximadamente 425 a aproximadamente 450, de aproximadamente 450 a aproximadamente 475, o de aproximadamente 475 a aproximadamente 500 mg del principio activo.

20 En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del principio activo. Un experto habitual en la materia observará que ésto incluye los compuestos o las composiciones que contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 550, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700, de aproximadamente 700 a aproximadamente 750, de aproximadamente 750 a aproximadamente 800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850, de aproximadamente 850 a aproximadamente 900, de aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o de aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del principio activo.

30 El compuesto activo puede ser eficaz sobre un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrada realmente normalmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias oportunas, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

35 Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una formulación previa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, el principio activo normalmente se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición se puede dividir fácilmente en formas de dosificación individual igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta formulación previa sólida después se subdivide en formas de dosificación individual del tipo que se ha descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

40 Los comprimidos o las píldoras de la presente invención se pueden revestir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando el último en forma de un sobre en el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y que permite al componente interno el paso intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar una diversidad de materiales para dichas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales en forma de goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

50 Las formas líquidas en las que los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden incorporar para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

55 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones sólidas o líquidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una tienda para mascarillas faciales, o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar por vía oral o por vía nasal a partir de

60

dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o de composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando así como del juicio del médico al cargo, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, peso y condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas que se han descrito anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden filtrar de forma estéril. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso como tal, o se pueden liofilizar, siendo la preparación liofilizada combinada con un vehículo acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones del compuesto normalmente estará entre 3 y 11, o de 5 a 9, o de 7 a 8. Se entenderá que el uso de determinados de los excipientes, vehículos, o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo, por ejemplo, con el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y la condición del paciente y el juicio del médico que prescribe. La proporción o la concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de factores que incluyen dosificación, características clínicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos típicos de dosis son de aproximadamente 1  $\mu$ g/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de dichas variables como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas a partir de sistemas de ensayos en modelos *in vitro* o animales.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como anticuerpos, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, agentes quimioterapéuticos, agentes reductores de lípidos, agentes elevadores del HDL, secretagogos o sensibilizadores de insulina, fármacos usados para el tratamiento de artritis reumatoide y similares.

#### *Régimen de tratamiento de artritis reumatoide (AR)*

Pacientes con artritis reumatoide (AR), tratados agresivamente con agentes modificadores de la enfermedad (metotrexato, antimaláricos, oro, penicilamina, sulfasalazina, dapsona, leflunamida, o agentes biológicos), pueden conseguir diversos grados de control de la enfermedad, incluyendo remisiones completas. Estas respuestas clínicas están asociadas con la mejora en las puntuaciones estandarizadas de la actividad de la enfermedad, específicamente los criterios de ACR que incluyen: dolor, función, número de articulaciones sensibles, número de articulaciones inflamadas, evaluación global del paciente, evaluación médica global, medidas de laboratorio de inflamación (CRP y ESR) y evaluación radiológica del daño estructural de las articulaciones. Los fármacos modificadores de la enfermedad actuales (DMARD) necesitan administración continua para mantener un beneficio óptimo. La dosificación crónica de estos agentes está asociada con una toxicidad significativa y el compromiso de defensa del huésped. Además, los pacientes a menudo se vuelven insensibles a una terapia en particular y necesitan un régimen alternativo. Por estas razones, una terapia eficaz, nueva que permita la retirada de los DMARD convencionales sería un avance clínicamente importante.

Los pacientes con respuesta significativa a las terapias anti-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab), terapia anti-IL-1 (kinaret) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) incluyen, pero no se limitan a metotrexato, ciclosporina, sales de oro, antimaláricos, penicilamina o leflunamida, que han conseguido remisión clínica de la enfermedad a tratar con una sustancia que inhibe la expresión y/o la actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas antisentido o de siARN), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de moléculas pequeñas (por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento y otros inhibidores de receptores de quimioquinas conocidos en la técnica).

En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o la actividad de CCR2 es un inhibidor de CCR2 de molécula pequeña (o antagonista). El antagonista de CCR2 se puede dosificar por vía oral una vez al día o dos veces al día a una dosis que no supere aproximadamente 500 mg al día. Los pacientes se pueden retirar de o pueden tener una disminución en la dosificación de su terapia actual y se podrían mantener en tratamiento con el antagonista de CCR2. El tratamiento de los pacientes con una combinación de antagonistas de CCR2 y su terapia actual se puede realizar, por ejemplo, para aproximadamente un a aproximadamente dos días, antes de interrumpir o de reducir la dosis de DMARD y continuar con el antagonista de CCR2.

Las ventajas de sustituir los DMARD tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. Los DMARD tradicionales tienen graves efectos secundarios acumulativos limitantes de la dosis, siendo el más común el daño hepático, así como las acciones inmunosupresoras. Se espera que el antagonismo de CCR2 tenga un perfil de seguridad mejorado a largo plazo y no tendrá fiabilidades inmunosupresoras similares asociadas con los DMARD tradicionales. Además, la vida media de los agentes biológicos es normalmente de días o semanas, lo que es un problema cuando se trata con reacciones adversas. Se espera que la vida media de un antagonista de CCR2 biodisponible por vía oral sea del orden de horas de modo que el riesgo de exposición continuada al fármaco después de un suceso adverso sea muy mínima en comparación con los agentes biológicos. Además, los agentes biológicos actuales (infiximab, etanercept, adalimumab, kinaret) se administran normalmente por i.v. o s.c., necesitando la administración del doctor o la autoinyección del paciente. Esto conduce a la posibilidad de reacción a la infusión o a reacciones en el sitio de inyección. Estos se pueden evitar usando un antagonista de CCR2 administrado por vía oral.

#### *Régimen de tratamiento de resistencia a diabetes y a insulina*

La diabetes de tipo 2 es una de las causas principales de morbilidad y de mortalidad en las sociedades occidentales. En la gran mayoría de los pacientes, la enfermedad está caracterizada por disfunción de las células beta pancreáticas acompañada por resistencia a la insulina en el hígado y en los tejidos periféricos. Basándose en los mecanismos primarios que están asociados con la enfermedad, están disponibles dos clases generales de terapias orales para tratar la diabetes de tipo 2: secretagogos de insulina (sulfonilureas tales como gliburida) y sensibilizadores a la insulina (metformina y tiazolidinadionas tales como rosiglitazona). Se ha mostrado que la terapia de combinación que se ocupa de ambos mecanismos dirige los defectos metabólicos de esta enfermedad y en muchos casos se puede demostrar que mejora la necesidad de administración de insulina exógena. Sin embargo, con el tiempo, la resistencia a la insulina a menudo progresa, lo que lleva a la necesidad de un suplemento adicional de insulina. Además, se ha demostrado que un estado prediabético, conocido como síndrome metabólico, se caracteriza por la tolerancia alterada a la glucosa, particularmente en asociación con obesidad. La mayoría de los pacientes que desarrollan diabetes de tipo 2 comienzan desarrollando resistencia a la insulina, produciéndose hiperglucemia cuando estos pacientes ya no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesario para prevenir la pérdida de homeostasis de la glucosa. El inicio del componente de resistencia a la insulina es altamente predictivo del inicio de la enfermedad y se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, hipertensión y enfermedad cardíaca coronaria.

Una de las correlaciones más fuertes de tolerancia alterada a la glucosa y de la progresión a partir de un estado resistente a la insulina a la diabetes de tipo 2 es la presencia de obesidad central. La mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 son obesos y la obesidad en sí misma está asociada con resistencia a la insulina. Es evidente que la adiposidad central es un factor de riesgo principal para el desarrollo de resistencia a la insulina llegando a la diabetes de tipo 2, lo que sugiere que las señales de la grasa visceral contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina y a la progresión a la enfermedad. Además de los factores de proteína secretadas, la obesidad induce una respuesta celular inflamatoria en la que los macrófagos derivados de la médula ósea se acumulan en depósitos adiposos, convirtiéndose en macrófagos del tejido adiposo. Los macrófagos del tejido adiposo se acumulan en el tejido adiposo en proporción al grado de adiposidad. Los macrófagos que infiltran los tejidos son una fuente de muchas de las citoquinas inflamatorias que se ha demostrado que inducen la resistencia a la insulina en los adipocitos.

El tejido adiposo produce MCP-1 en proporción con la adiposidad, sugiriendo que su actividad mediante la señalización a través de CCR2 también podría desempeñar un papel importante en la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo. No se sabe si la interacción MCP-1/CCR2 es directamente responsable del reclutamiento de monocitos al tejido adiposo, mientras que el reclutamiento reducido de macrófagos al tejido adiposo en seres humanos conducirá directamente a la producción reducida de moléculas proinflamatorias y si la producción de moléculas proinflamatorias está unida directamente a la resistencia a la insulina.

Los pacientes que muestran resistencia a la insulina, prediabéticos (normoglucémicos) o diabéticos (hiperglucémicos), se podrían tratar con una sustancia que inhibe la expresión y/o la actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas antisentido o de siARN), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de moléculas pequeñas (por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento y otros inhibidores de receptores de quimioquinas conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o la actividad de CCR2 es un inhibidor de CCR2 de molécula pequeña (o antagonista). El antagonista de CCR2 se puede dosificar por vía oral una vez al día o dos veces al día. Los pacientes se pueden retirar de o pueden tener una disminución en la dosificación de su terapia habitual y se podrían mantener en tratamiento con el antagonista de CCR2. Como alternativa, el tratamiento con antagonistas de CCR2 se puede usar para complementar su terapia habitual para potenciar su eficacia o para prevenir la progresión a la dependencia adicional a la insulina.

Las ventajas de sustituir o de complementar los agentes tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. Dichos agentes pueden ser útiles, por ejemplo, para excluir la progresión desde un estado resistente a la insulina, prediabético a un estado diabético. Dichos agentes pueden reducir o reemplazar la necesidad del uso de sensibilizantes a la insulina, con sus toxicidades concomitantes. Dichos agentes también pueden reducir la

necesidad de, o prolongar el periodo hasta el que, se necesita complemento exógeno de insulina.

#### *Régimen de tratamiento para aterosclerosis*

La aterosclerosis es una afección caracterizada por la deposición de sustancias grasas en las paredes arteriales. La placa incluye dichos depósitos de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho celular, calcio y otras sustancias que se acumulan en el revestimiento interior de una arteria. Las placas pueden crecer lo suficiente como para reducir significativamente el flujo sanguíneo a través de una arteria. Sin embargo, el daño más significativo se produce cuando la placa se vuelve inestable y se rompe. Las placas que se rompen son la causa de que se formen coágulos sanguíneos que pueden bloquear el flujo sanguíneo o desprenderse y viajar a otras partes del organismo. Si el coágulo bloquea un vaso sanguíneo que alimenta el corazón, causa un ataque al corazón. Si bloquea un vaso sanguíneo que alimenta el cerebro, causa una apoplejía. La aterosclerosis es una enfermedad compleja, lenta que comienza normalmente en la infancia y a menudo progresa a medida que las personas envejecen.

Un nivel alto de colesterol en la sangre es un factor de riesgo principal para la enfermedad cardíaca coronaria. Basándose en el colesterol como una composición primaria de la placa, el avance de la formación de placas ha sido gestionado mediante la reducción del colesterol circulante o mediante la elevación de lipoproteínas de alta densidad que transportan colesterol (HDL). El colesterol circulante se puede reducir, por ejemplo, mediante la inhibición de su síntesis en el hígado mediante el uso o la reducción de su renovación a partir de los alimentos. Dichos medicamentos que actúan a través de estos mecanismos pueden incluir medicinas que se usan para disminuir los niveles elevados de colesterol: absorbentes de ácidos biliares, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores de la síntesis del colesterol y derivados del ácido fibríco. El HDL circulante se puede elevar adicionalmente mediante la administración de, por ejemplo, probucol o dosis elevadas de niacina. Se ha demostrado que la terapia que se ocupa de los múltiples mecanismos disminuye la progresión de la enfermedad y la progresión a la ruptura de las placas.

La aterosclerosis está acompañada normalmente de una respuesta celular inflamatoria en la que los macrófagos derivados de la médula ósea se acumulan en estrías grasas a lo largo de la pared de los vasos, convirtiéndose en células espumosas. Las células espumosas son una fuente de muchas de las citoquinas inflamatorias que se ha demostrado que inducen a la progresión de placas y de las enzimas que pueden promover la desestabilización de las placas. El tejido aterosclerótico también produce MCP-1, sugiriendo que su actividad mediante señalización a través de CCR2 también podría desempeñar un papel importante en la acumulación de macrófagos como células espumosas en las placas. Se ha demostrado que CCR2-/-ratón reduce significativamente los macrófagos en las estrías grasas generados como resultado de una dieta alta en grasas o una alteración genética en el metabolismo de los lípidos.

Los pacientes que muestran gran cantidad de colesterol circulante, HDL bajo, o CRP circulante elevado o presentan placas en las paredes de los vasos por formación de imágenes, o cualquier otra evidencia de la presencia de aterosclerosis se podrían tratar con una sustancia que inhibe la expresión y/o la actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas antisentido o de siARN), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de moléculas pequeñas (por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento y otros inhibidores de receptores de quimioquinas conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o la actividad de CCR2 es un inhibidor de CCR2 de molécula pequeña (o antagonista) tal como un compuesto de la invención. El antagonista de CCR2 se puede dosificar por vía oral una vez al día o dos veces al día a una dosis que no supere aproximadamente 500 mg al día. Los pacientes se pueden retirar de o pueden tener una disminución en la dosificación de su terapia habitual y se podrían mantener en tratamiento con el antagonista de CCR2. Como alternativa, el tratamiento con antagonistas de CCR2 se puede usar para complementar su terapia habitual para potenciar su eficacia, por ejemplo, en la prevención de la progresión de placas, estabilización de placas que ya se han formado o inducción de la regresión de las placas.

Las ventajas de sustituir o de complementar los agentes tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. Dichos agentes pueden ser útiles, por ejemplo, para excluir la progresión de la placa a una etapa de inestabilidad con su riesgo asociado de ruptura de placas. Dichos agentes pueden reducir o reemplazar la necesidad del uso de fármacos modificadores del colesterol o poder elevación del HDL, incluyendo sus toxicidades concomitantes, pero no limitadas a, enrojecimiento, daño hepático y daño muscular tal como miopatía. Dichos agentes también pueden reducir la necesidad de, o prolongar el periodo hasta el que, se necesita cirugía para abrir las paredes de los vasos o hasta que se necesite del uso de anticoagulantes para limitar el daño debido a la ruptura potencial de las placas.

#### *Compuestos marcados y procedimientos de ensayo*

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula I teñidos con fluorescencia, centrifugables, marcados con metales pesados o con radio que podrían ser útiles, no sólo en la formación de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localización y cuantificación de receptores de quimioquinas en muestras de tejidos, incluyendo humanos, y para la identificación de ligandos de receptores de quimioquinas por inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de receptores de quimioquinas que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o al número másico encontrado normalmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  (también escrito como T para el tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ . El radionucleido que se incorpora a los compuestos radiomarcados presentes dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de marcado de receptores de quimioquinas *in vitro* y de competición, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , o  $^{35}\text{S}$  generalmente serán más útiles. Para aplicaciones de radioformación de imágenes, generalmente serán más útiles  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$ .

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones el radionucleido está seleccionado entre el grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

Los procedimientos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Un compuesto radiomarcado de la invención se puede usar en un ensayo de identificación sistemática para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, se puede evaluar un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención al receptor de quimioquinas. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado para la unión al receptor de quimioquinas se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

#### Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a quimioquinas que incluyen uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Dichos kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, envases con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, envases adicionales, etc., como será rápidamente obvio para los expertos en la materia. También se pueden incluir en el kit instrucciones, en forma de inserciones o en forma de etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para la mezcla de los componentes.

#### Combinación

Los compuestos o las sales de la invención, o mezclas de los mismos, se pueden administrar en combinación con uno u otros agentes terapéuticos más, tal como un fármaco. El compuesto de la presente invención o sal del mismo se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes como uno u otros agentes terapéuticos más.

Por ejemplo, "en combinación" incluye: administración simultánea de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan en conjunto en una forma de dosificación individual que libera dichos componentes básicamente en el mismo momento a dicho sujeto; administración básicamente simultánea de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto con necesidad de tratamiento, cuando dichos componentes se formulan aparte unos de otros en formas de dosificación separadas que se ingieren básicamente al mismo tiempo por dicho sujeto, después de lo cual dichos componentes se administran básicamente en el mismo momento a dicho sujeto; administración secuencial de una combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan aparte unos de otros en formas de dosificación separadas que se ingieren en momentos consecutivos por dicho sujeto con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se administran en momentos básicamente diferentes a dicho sujeto; y administración secuencial de dicha combinación de compuesto o sal de la invención y un agente terapéutico a un sujeto, cuando dichos componentes se formulan entre sí en una forma de dosificación individual que libera dichos componentes de una forma controlada después de lo cual se administran simultáneamente, consecutivamente y/o solapadamente al mismo y/o diferentes tiempos por dicho sujeto, en las que cada parte se puede administrar mediante la misma o diferente vía.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, anticuerpos, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, agentes quimioterapéuticos, se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a los receptores de quimioquinas.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes antivirales, anticuerpos, agentes antiinflamatorios, secretagogos y sensibilizantes a insulina, agentes moduladores portadores de lípidos y de lípidos en suero y/o inmunosupresores se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a los receptores de quimioquinas. Los agentes se pueden combinar con los compuestos presentes en una forma de dosificación individual o continua, o los agentes

se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación separadas.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasas otros fármacos antivirales.

5 Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de proteasas, inhibidores de entrada, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración y otros fármacos antivirales.

10 Los ejemplos adecuados de NRTI incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también denominada beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluorocitideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA).

15 Los NNRTI típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B.

Los inhibidores de proteasas típicos adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1549.

20 Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida, enfuvirtida, C-34, la ciclotriazadisulfonamida CADA, PA-457 y Proyecto Yissum N° 11607.

En algunas realizaciones, los agentes antiinflamatorios o analgésicos contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquinas tal como un inhibidor de la interleuquina-1, un inhibidor de TNF tal como infliximab, etanercept, o adalimumab, un antagonista de NNMA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketodolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap y similares. De forma análoga, los compuestos presentes se pueden administrar con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetaperitano, o dexametorfano; un diurético; y una antihistamina sedante o no sedante.

35 En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender, pero no se limitan a (a) antagonistas de VLA-4 tales como los que se describen en la patente Estados Unidos N° 5.510.332, el documento W095/15973, el documento W096/01644, el documento W096/06108, el documento W096/20216, el documento W096/229661, el documento W096/31206, el documento W096/4078, el documento W097/030941, el documento W097/022897, el documento WO 98/426567, el documento W098/53814, el documento W098/53817, el documento W098/538185, el documento W098/54207 y el documento W098/58902; (b) esteroides tales como beclornetasona, metilprednisolona, betarnetasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolímús, raparnicina y otros inmunosupresores del tipo FK506; (d) antihistaminas (antagonistas de histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlarnina, asternizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desearboetoxiloratadina y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetaina, albuterol, bitolterol, pirbuterol, teofilina, cromolín sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (por ejemplo, zileutón, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acernetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclorfenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindac, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenárnico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicarns (isoxicarn, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los

receptores de quimioquinas, especialmente CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5 (j) agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, sirtivastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), quelantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y probucol; (k) agentes biológicos antiinflamatorios tales como terapias anti-TNF, receptor anti-IL-1, anticuerpos CTLA-4Ig, anti-CD20 y anti-VLA4; (l) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la U.-glucosidasa (acarbose) y orlitazonas (troglitazona y pioglitazona); (m) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1 $\alpha$ , interferón beta-1 $\beta$ ); (n) otros compuestos tales como ácidos aminosalicílicos, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina y agentes citotóxicos quimioterapéuticos del cáncer. La relación de peso del compuesto del compuesto de la presente invención al segundo principio activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente.

Por ejemplo, un antagonista de CCR2 y/o CCR5 se puede usar en combinación con un agente farmacéutico antiinflamatorio en el tratamiento de inflamación, enfermedad metabólica, enfermedad autoinmune, dolor, cáncer o infección vírica para mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente terapéutico solo, sin intensificación de sus efectos tóxicos. Los efectos aditivos o sinérgicos son los resultados deseables de la combinación de un antagonista de CCR2 y/o CCR5 de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células cancerosas a agentes tales como dexametasona puede ser reversible después de tratamiento con un antagonista de CCR2 y/o CCR5 de la presente invención.

#### F. Uso en la preparación de una composición o un medicamento

En una realización, la presente invención describe procedimientos para la preparación de una composición o un medicamento que comprende los compuestos o sales de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección mediada por receptores de quimioquinas.

En otra realización, la invención describe el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención en la preparación de una composición o un medicamento para inflamación, enfermedad inflamatoria, trastorno inmune, dolor, cáncer, o infección vírica.

La presente invención también incluye el uso de uno o más compuestos o sales de la presente invención para la preparación de una composición o un medicamento para tratar una o más afecciones detalladas en la sección de Procedimientos.

#### G. Esquemas

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en los esquemas de síntesis generales y en los procedimientos experimentales que se detallan a continuación. Las reacciones de los procedimientos de síntesis en el presente documento se realizan en disolventes adecuados que los puede seleccionar rápidamente un experto en la materia de la síntesis orgánica, siendo dichos disolventes adecuados generalmente cualquier disolvente que es básicamente no reactivo con los materiales de partida (reactivos), los compuestos intermedios, o los productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones. Una reacción dada se puede realizar en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, los disolventes adecuados se pueden seleccionar para una etapa de reacción en particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y la desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados las puede determinar fácilmente un experto en la materia. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

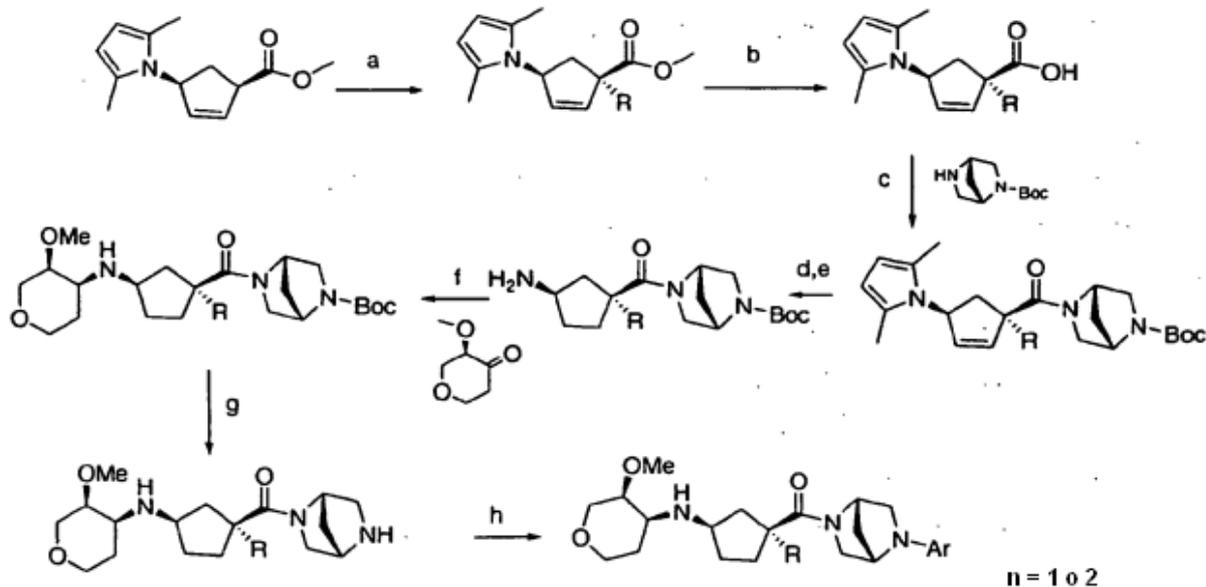
Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (*por ejemplo*,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía por infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos de síntesis de rutina.

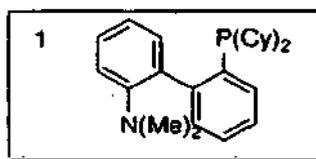
Los esquemas de síntesis generales se presentan para fines de ilustración y no pretenden ser limitantes.

**Esquema 1. Preparación de los Ejemplos 1- 23**

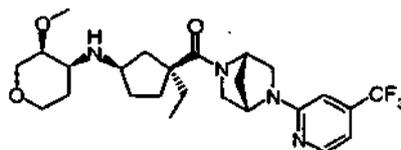
Esquema 1



- 5 a) LDA o NaHMDS, R-X, THF; b) NaOH 2,5 N, MeOH; c) 2,2,1-Boc, DMF, DIPEA, Bop; d) H<sub>2</sub>NOH\*HCl, MeOH, NH<sub>2</sub>OH (ac.); e) Pd al 5 %/C, MeOH, 345 kPa de H<sub>2</sub>; f) piranona, DCM, Na(OAc)<sub>3</sub>BH; g) HCl 4 N/1,4-dioxano; h) cond a o cond b o cond c o cond d  
 cond a = Ar-X, DMSO, Et<sub>3</sub>N, 120 °C  
 cond b = Ar-X, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, XantPhos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, dioxano, DMSO  
 cond c = Ar-X, 1,4-dioxano, Et<sub>3</sub>N, 100 °C  
 10 cond d = Ar-X, NaOtBu, catalizador 1, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, dioxano, DMSO

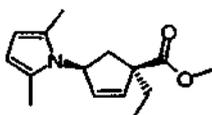


**Ejemplo 1**



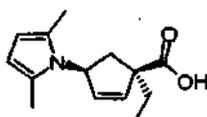
- 15 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-[[[(1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol]

Etapas 1: Preparación de (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo



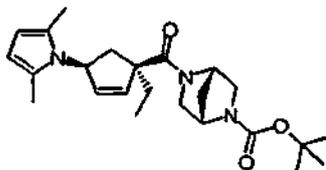
Una solución a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  de LDA 2 M (en THF/etilbenceno/heptano) (68 ml, 138 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se trató con (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (14,02 g, 63,9 mmol) mientras que se mantenía la temperatura por debajo de  $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción fría se agitó durante 40 minutos y después se añadió lentamente una solución de yoduro de etilo (13,63 g, 87,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) mientras que la temperatura se mantenía por debajo de  $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se agitó con el baño de refrigeración en su lugar durante cuatro horas y se permitió que se calentara lentamente. La reacción se vertió en solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color marrón se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos para dar (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color marrón (12,96 g, 82 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,98-5,96 (1H), 5,93-5,91 (1H), 5,73 (2H), 5,30-5,24 (1H), 3,71 (3H), 2,45-2,34 (2H), 2,19 (6H), 1,79-1,73 (2H), 0,91-0,87 (3H).

Etapas 2: Preparación de ácido (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxílico



Una solución de (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (12,94 g, 52,3 mmol) en metanol (100 ml) se trató con NaOH 2,5 N (30 ml, 75,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 horas, se añadió más NaOH 2,5 N (10 ml, 25,0 mmol) y la reacción se agitó durante un periodo adicional de cuatro días. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con HCl 4 N, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida para dar ácido (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxílico en forma de un aceite de color marrón (11,83 g, 97 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,98-5,96 (2H), 5,73 (2H), 5,30-5,26 (1H), 2,47-2,35 (2H), 2,20 (6H), 1,82-1,77 (2H), 0,96-0,92 (3H).

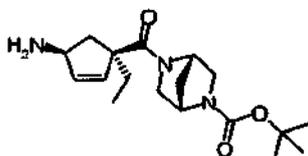
Etapas 3: Preparación de (1S,4S)-5-[(1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



25 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio

Una solución de ácido (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxílico (6,59 g, 28,2 mmol) en DMF (40 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (14,7 ml, 84,4 mmol) y BOP (14,51 g, 32,8 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución de (1S,4S)-2-BOC-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (5,66 g, 28,5 mmol) en DMF (5 ml) y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado al 60 % (125 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color marrón (21,25 g). El aceite se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 50 %/hexanos para dar (1S,4S)-5-[(1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en forma de una espuma de color blanco (8,14 g, 70 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,24-6,17 (1H), 5,90-5,86 (1H), 5,73-5,68 (2H), 5,34-5,22 (1H), 5,02-4,41 (2H), 3,71-3,24 (4H), 2,61-2,39 (1H), 2,27-2,16 (7H), 1,89-1,59 (4H), 1,49-1,32 (9H), 0,95-0,85 (3H).

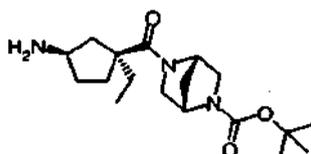
Etapas 4: Preparación de (1S,4S)-5-[(1R,4S)-4-amino-1-etilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



40

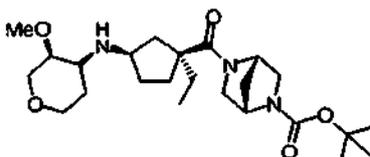
Una solución de (1S,4S)-5-[[[(1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-etilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (2,61 g, 6,3 mmol) en metanol (40 ml) y agua (10 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (2,73 g, 39,1 mmol) y solución de hidroxilamina al 50 % en peso (2,4 ml, 39,2 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 68 °C durante 38,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se hizo básica (pH ~11) mediante la adición de NaOH 2,5 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar una mezcla en bruto de (1S,4S)-5-[[[(1R,4S)-4-amino-1-etilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (2,68 g, rendimiento teórico de 2,12 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 Etapa 5: Preparación de (1S,4S)-5-[[[(1S,3R)-3-amino-1-etilciclopentil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



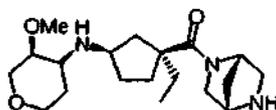
15 Una mezcla de (1S,4S)-5-[[[(1R,4S)-4-amino-1-etilciclopent-2-en-1-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (2,12 g, 6,32 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % en metanol (35 ml) se agitó a temperatura ambiente en 331 kPa de hidrógeno durante 21 horas. La reacción se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida para dar (1S,4S)-5-[[[(1S,3R)-3-amino-1-etilciclopentil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite/espuma de color marrón (2,46 g, rendimiento teórico de 2,13 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 Etapa 6: Preparación de 5-((1S,3R)-1-etil-3-((3S,4R)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentanocarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo



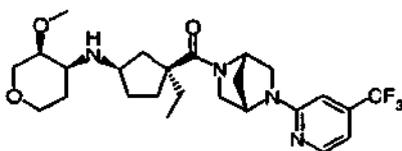
25 Una solución a 0 °C de (1S,4S)-5-[[[(1S,3R)-3-amino-1-etilciclopentil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,58 g, 4,7 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (2,36 g, 11,1 mmol) y 3R)-3-metoxitetrahidro-4H-piran-4-ona (0,76 g, 7,6 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 minutos y después se permitió que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La reacción se trató con NaOH 2,5 N (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase de diclorometano se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se purificaron con el Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar el producto deseado, 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-etilciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol. LC/MS (M+H) = 452,3124 exp, 452,3135 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,94-4,41 (2H), 4,11-4,04 (1H), 3,97-3,91 (1H), 3,53-3,18 (11H), 2,83-2,75 (1H), 2,60-2,30 (1H), 2,03-1,55 (1OH), 1,48-1,37 (11H), 0,85-0,78 (3H).

35 Etapa 7: Preparación de (1S,4S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano-2-il((1S,3R)-1-etil-3-((3S,4R)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentil)metanona



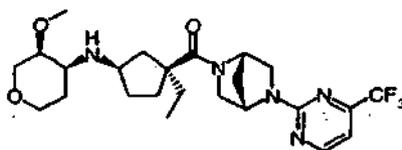
40 A una solución de 5-((1S,3R)-1-etil-3-((3S,4R)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentanocarbonil)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (1,22 g, 2,89 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El líquido se decantó dejando un sólido gomoso que se disolvió en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se concentró para dar la sal de HCl producto en forma de una espuma de color marrón (1,23 g, rendimiento teórico de 1,03 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-[[[(1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol



5 A una solución de sal de HCl de (1S,4S)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan-2-il((1S,3R)-1-etil-3-((3S,4R)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentil)metanona (118 mg, 0,33 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) y la 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (183 mg, 1,01 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua con hielo en agitación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> se concentraron a presión reducida y se purificaron con el con Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar el producto en forma de una espuma de color marrón (40 mg, 26 %). LC/MS (M+H) = 497,2739 exp, 497,2884 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,25-8,24 (1H), 6,75-6,74 (1H), 6,51-6,45 (1H), 5,13-4,76 (2H), 4,10-4,03 (1H), 3,95-3,90 (1H), 3,72-3,16 (11H), 2,82-2,67 (1H), 2,58-2,36 (1H), 2,06-1,36 (12H), 0,86-0,67 (3H).

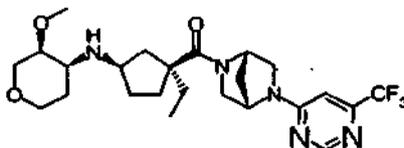
**Ejemplo 2**



15 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-[[[(1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

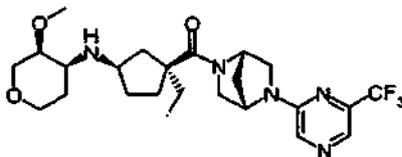
Se prepara como se describe en el ejemplo 1 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina y modificando la etapa 8 como sigue a continuación. La sal de HCl de amina (91 mg, 0,25 mmol) se puso en un matraz con 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) así como 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (148 mg, 0,81 mmol). Se añadió DMSO (0,3 ml) para solubilidad y la reacción se calentó a 100 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se purificaron con el Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar el producto en forma de una espuma de color marrón (43 mg, 58 %). LC/MS (M+H) = 498,2692 exp, 498,2799 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48-8,47 (1H), 6,80-6,78 (1H), 5,16-4,71 (2H), 4,09-4,00 (1H), 3,93-3,86 (1H), 3,70-3,51 (3H), 3,45-3,13 (8H), 2,85-2,66 (1H), 2,60-2,33 (1H), 2,06-1,35 (12H), 0,87-0,66 (3H).

**Ejemplo 3**



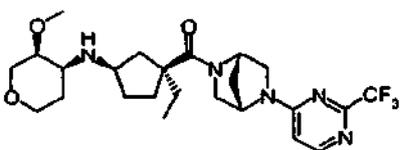
30 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-[[[(1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 1 usando 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina y modificando la etapa 8 como sigue a continuación. La sal de HCl de amina (227 mg, 0,63 mmol) se puso en un matraz con 1,4-dioxano (3 ml). A la solución agitada se añadió Xantphos (26 mg, 0,045 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (39 mg, 0,042 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (258 mg, 0,79 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina (261 mg, 1,43 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió DMSO (0,3 ml) para solubilidad y la reacción se calentó a 100 °C durante 15 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó con el Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar el producto en forma de una espuma de color marrón (93 mg, 37 %). LC/MS (M+H) = 498,2692 exp, 498,2853 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (1H), 6,76-6,42 (1H), 5,31-4,54 (2H), 4,12-4,03 (1H), 3,96-3,85 (1H), 3,72-3,15 (11H), 2,80-2,66 (1H), 2,57-2,35 (1H), 2,09-1,33 (12H), 0,88-0,64 (3H).

**Ejemplo 4**

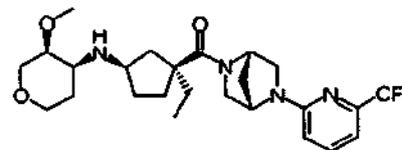
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1] hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 usando 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 498,2692 exp, 498,2867 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 (1H), 8,05-7,97 (1H), 5,18-4,78 (2H), 4,12-4,02 (1H), 3,99-3,88 (1H), 3,74-3,14 (11H), 2,82-2,66 (1H), 2,61-2,36 (1H), 2,07-1,36 (12H), 0,86-0,68 (3H).

**Ejemplo 5**

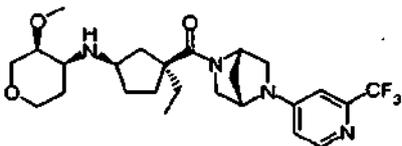
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1] hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 10 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 498,2692 exp, 498,2839 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,24-8,22 (1H), 6,54-6,19 (1H), 5,31-4,50 (2H), 4,09-4,00 (1H), 3,90-3,85 (1H), 3,72-3,17 (11H), 2,78-2,62 (1H), 2,55-2,35 (1H), 2,04-1,32 (12H), 0,85-0,63 (3H).

**Ejemplo 6**

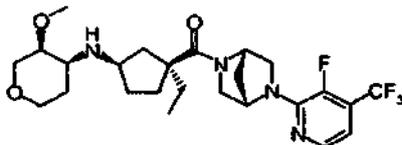
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 20 Se prepara como se describe en el ejemplo 1 usando 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 497,2739 exp, 497,2641 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,56-7,52 (1H), 6,92-6,90 (1H), 6,52-6,41 (1H), 5,11-4,73 (2H), 4,08-4,03 (1H), 3,95-3,89 (1H), 3,73-3,13 (11H), 2,82-2,64 (1H), 2,58-2,35 (1H), 2,05-1,35 (12H), 0,85-0,66 (3H).

**Ejemplo 7**

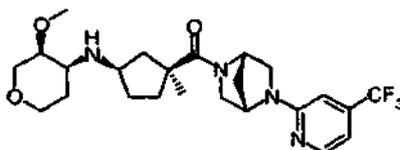
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-etil-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 30 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 usando usando 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 497,2739 exp, 497,2878 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,30-8,28 (1H), 6,76-6,69 (1H), 6,52-6,44 (1H), 5,16-4,79 (1H), 4,54 (1H), 4,07-4,04 (1H), 3,93-3,90 (1H), 3,68-3,14 (11H), 2,81-2,64 (1H), 2,59-2,31 (1H), 2,08-1,35 (12H), 0,87-0,65 (3H).

**Ejemplo 8**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

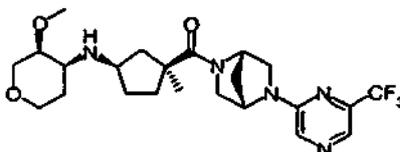
- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 usando 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 515,2645 exp, 515,2772 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00-7,99 (1H), 6,75-6,73 (1H), 5,09-4,69 (2H), 4,09-4,04 (1H), 3,96-3,90 (1H), 3,86-3,78 (1H), 3,69-3,53 (3H), 3,42-3,17 (7H), 2,81-2,68 (1H), 2,57-2,38 (1H), 2,04-1,36 (12H), 0,88-0,69 (3H).

**Ejemplo 9**

10

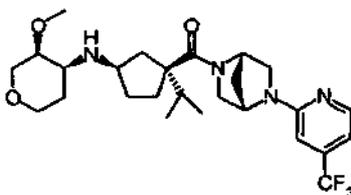
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-metil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 15 Se prepara como se describe en el ejemplo 1 usando yoduro de metilo en lugar de yoduro de etilo en la etapa 1. LC/MS (M+H) = 483,2583 exp, 483,2543 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,25-8,24 (1H), 6,75-6,74 (1H), 6,51-6,45 (1H), 5,09-4,76 (2H), 4,09-4,03 (1H), 3,96-3,90 (1H), 3,70-3,23 (11H), 2,81-2,65 (1H), 2,53-2,27 (1H), 2,07-1,02 (13H); HRMS m/z 483,2543 (calc. para M+H, 483,2583).

**Ejemplo 10**

20 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-metil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 3 usando yoduro de metilo en lugar de yoduro de etilo en la etapa 1 y 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 483,2583 exp, 483,254 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,25-8,24 (1H), 6,75-6,74 (1H), 6,51-6,45 (1H), 5,09-4,76 (2H), 4,09-4,03 (1H), 3,96-3,90 (1H), 3,70-3,23 (11H), 2,81-2,65 (1H), 2,53-2,27 (1H), 2,07-1,02 (13H).

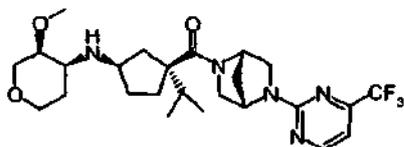
**Ejemplo 11**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 30 Se prepara como se describe en el ejemplo 1 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2. LC/MS (M+H) = 511,2896 exp, 511,3218 obs;

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,23-8,22 (1H), 6,73-6,72 (1H), 6,49-6,44 (1H), 5,11-4,73 (2H), 4,06-4,03 (1H), 3,92-3,89 (1H), 3,67-3,52 (2H), 3,44-3,22 (8H), 3,12-3,03 (1H), 2,80-2,61 (1H), 2,51-2,40 (1H), 2,09-1,72 (6H), 1,68-1,42 (4H), 1,35-1,25 (1H), 0,92-0,75 (6H).

### Ejemplo 12



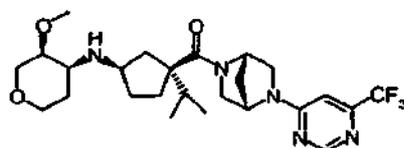
5

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 2 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2. LC/MS (M+H) = 512,2849 exp, 512,2827 obs; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,45-8,44 (1H), 6,77-6,76 (1H), 5,09-4,71 (2H), 4,07-4,01 (1H), 3,92-3,87 (1H), 3,67-3,51 (3H), 3,42-3,23 (7H), 3,15-3,08 (1H), 2,83-2,76 (1H), 2,58-2,33 (2H), 2,11-1,56 (8H), 1,51-1,42 (1H), 1,38-1,30 (1H), 0,91-0,74 (6H).

10

### Ejemplo 13

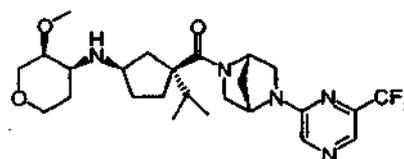


15 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2. LC/MS (M+H) = 512,2849 exp, 512,3227 obs; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,61 (1H), 6,73-6,44 (1H), 5,25-4,52 (2H), 4,05-4,01 (1H), 3,91-3,86 (1H), 3,68-3,46 (2H), 3,38-3,17 (8H), 3,10-3,03 (1H), 2,76-2,63 (1H), 2,48-2,37 (1H), 2,07-1,39 (10H), 1,34-1,23 (1H), 0,90-0,74 (6H).

20

### Ejemplo 14

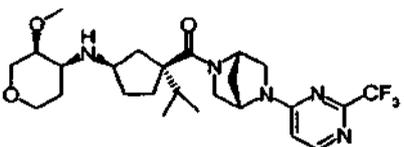


25 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 512,2849 exp, 512,3221 obs; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,12 (1H), 8,01-7,97 (1H), 5,14-4,75 (2H), 4,05-4,01 (1H), 3,90-3,87 (1H), 3,67-3,56 (2H), 3,44-3,20 (8H), 3,11-3,02 (1H), 2,78-2,60 (1H), 2,48-2,39 (1H), 2,10-1,86 (4H), 1,82-1,71 (2H), 1,68-1,53 (2H), 1,50-1,38 (2H), 1,33-1,24 (1H), 0,91-0,74 (6H).

30

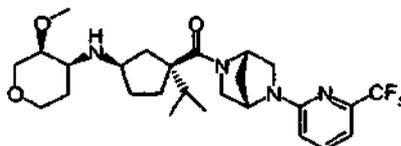
### Ejemplo 15



1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

5 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 512,2849 exp, 512,2891 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,25-8,24 (1H), 6,52-6,23 (1H), 5,30-4,47 (2H), 4,05-4,02 (1H), 3,91-3,88 (1H), 3,70-3,54 (2H), 3,52-3,18 (8H), 3,12-3,03 (1H), 2,78-2,61 (1H), 2,49-2,39 (1H), 2,08-1,85 (5H), 1,82-1,72 (1H), 1,68-1,41 (4H), 1,35-1,24 (1H), 0,93-0,75 (6H).

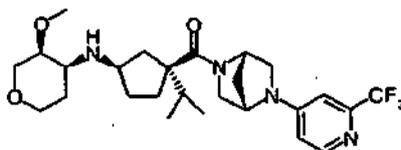
#### Ejemplo 16



10 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

15 Se prepara como se describe en el ejemplo 1 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 511,2896 exp, 511,2856 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,54-7,50 (1H), 6,90-6,88 (1H), 6,50-6,41 (1H), 5,08-4,70 (2H), 4,08-3,99 (1H), 3,94-3,87 (1H), 3,73-3,46 (2H), 3,46-3,13 (8H), 3,13-2,97 (1H), 2,81-2,58 (1H), 2,52-2,38 (1H), 2,10-1,70 (5H), 1,70-1,40 (5H), 1,36-1,25 (1H), 0,94-0,73 (6H) 0,75 (6H).

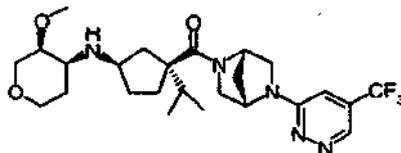
#### Ejemplo 17



20 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

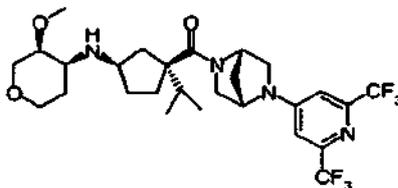
25 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 511,2896 exp, 511,2958 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,27-8,26 (1H), 6,72-6,69 (1H), 6,49-6,44 (1H), 5,09-4,75 (1H), 4,52 (1H), 4,05-4,02 (1H), 3,91-3,88 (1H), 3,65-3,50 (3H), 3,41-3,03 (8H), 2,78-2,55 (1H), 2,49-2,35 (1H), 2,08-1,87 (4H), 1,84-1,72 (2H), 1,68-1,53 (2H), 1,51-1,38 (2H), 1,34-1,26 (1H), 0,92-0,75 (6H).

#### Ejemplo 18



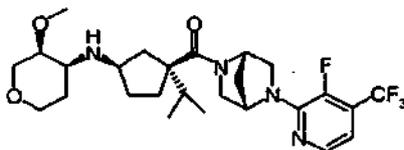
30 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

35 Se prepara como se describe en el ejemplo 2 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 3-cloro-5-(trifluorometil)piridazina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 512,2849 exp, 512,2864 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,73 (1H), 6,75-6,68 (1H), 5,32-4,79 (2H), 4,07-4,04 (1H), 3,93-3,89 (1H), 3,80-3,55 (2H), 3,52-3,16 (8H), 3,13-3,03 (1H), 2,82-2,63 (1H), 2,51-2,38 (1H), 2,09-1,42 (10H), 1,36-1,24 (1H), 0,93-0,75 (6H).

**Ejemplo 19**

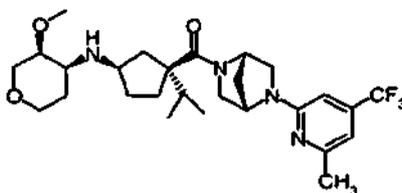
1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-3-isopropilciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 4-cloro-2,6-bis(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 579,2770 exp, 579,2667 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,94-6,67 (2H), 5,17-4,78 (1H), 4,60 (1H), 4,06-4,04 (1H), 3,92-3,89 (1H), 3,68-3,57 (2H), 3,42-3,16 (8H), 3,13-3,05 (1H), 2,79-2,62 (1H), 2,48-2,37 (1H), 2,08-1,86 (3H), 1,83-1,54 (6H), 1,52-1,42 (1H), 1,37-1,24 (1H), 0,92-0,76 (6H).

**Ejemplo 20**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-3-isopropilciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 15 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 529,2802 exp, 529,3431 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98-7,97 (1H), 6,73-6,71 (1H), 5,07-4,67 (2H), 4,08-4,02 (1H), 3,94-3,88 (1H), 3,84-3,78 (1H), 3,64-3,47 (3H), 3,40-3,21 (6H), 3,13-3,04 (1H), 2,80-2,69 (1H), 2,49-2,39 (1H), 2,10-1,56 (9H), 1,54-1,42 (1H), 1,37-1,28 (1H), 0,92-0,75 (6H).

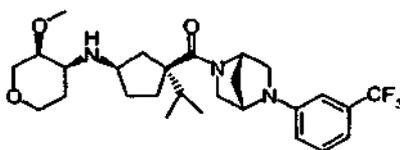
**Ejemplo 21**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 25 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 525,3052 exp, 525,3242 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,61 (1H), 6,29-6,24 (1H), 5,14-4,71 (2H), 4,17-4,04 (2H), 3,98-3,90 (1H), 3,70-3,49 (3H), 3,48-3,13 (7H), 2,91-2,72 (1H), 2,50-2,32 (4H), 2,11-1,39 (11 H), 0,94-0,71 (6H).

30

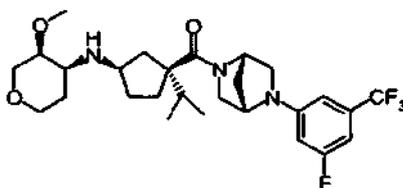
## Ejemplo 22



1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 3-yodo-benzotrifluoruro en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 510,2943 exp, 510,2976 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,30-7,25 (1H), 6,92-6,90 (1H), 6,72-6,65 (2H), 5,06-4,68 (1H), 4,44 (1H), 4,07-3,99 (1H), 3,94-3,86 (1H), 3,71-3,51 (2H), 3,48-3,19 (7H), 3,14-3,01 (1H), 2,81-2,69 (1H), 2,61-2,35 (1H), 2,09-1,54 (9H), 1,51-1,40 (1H), 1,35-1,27 (1H), 0,94-0,72 (6H).

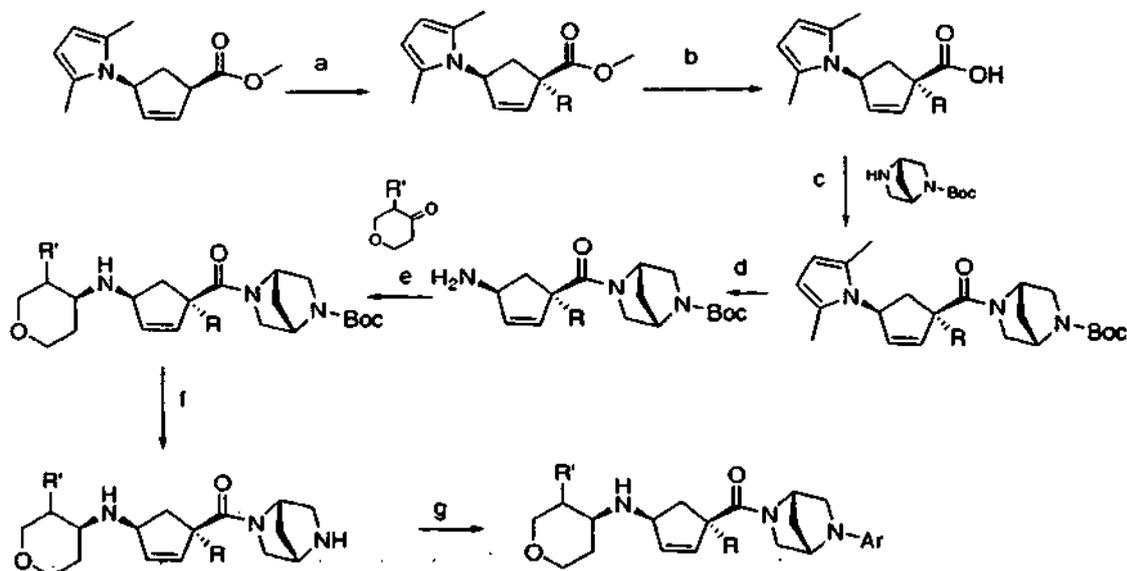
## Ejemplo 23



1,5-anhidro-2,3-dideoxy-3-[[[(1R,3S)-3-((1S,4S)-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-3-isopropilciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

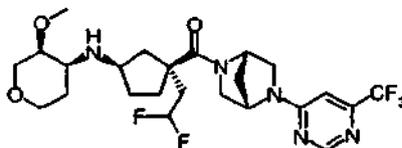
- 15 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2 y usando 3-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 528,2849 exp, 528,2996 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,61-6,58 (1H), 6,48 (1H), 6,35-6,33 (1H), 5,06-4,69 (1H), 4,39 (1H), 4,06-4,00 (1H), 3,94-3,86 (1H), 3,65-3,50 (2H), 3,46-3,15 (7H), 3,12-3,00 (1H), 2,80-2,70 (1H), 2,49-2,32 (1H), 2,06-1,73 (6H), 1,69-1,40 (4H), 1,36-1,27 (1H), 0,94-0,72 (6H).

## Esquema 2. Preparación de los ejemplos 24-44.



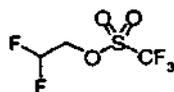
a) LDA o NaHMDS, R-X, THF; b) NaOH 2,5 N, MeOH; c) 2,2,1-Boc, DMF, DIPEA, Bop; d) H<sub>2</sub>NOH·HCl, MeOH, NH<sub>2</sub>OH (ac.); e) piranona, DCM, Na(OAc)<sub>3</sub>BH; f) HCl 4 N/1,4-dioxano; g) cond a o cond b o cond c

cond a = Ar-X, DMSO, Et<sub>3</sub>N, 120 °C  
 cond b = Ar-X, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, XantPhos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, dioxano, DMSO  
 cond c = Ar-X, 1,4-dioxano, Et<sub>3</sub>N, 100 °C

**Ejemplo 24**

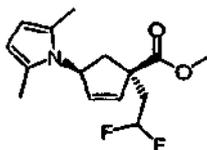
5

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Etapa 1: Preparación de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo

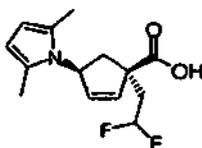
10 Se puso en un matraz anhídrido triflico (27,9 g, 99,1 mmol) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió 2,2-difluoroetanol (8,1 g, 99,1 mmol) y la reacción se calentó a 84 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se vertió en 100 ml de solución fría de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %. La mezcla se extrajo con éter dietílico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para retirar el éter. El residuo se destiló al vacío para dar trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en forma de un líquido transparente (13,6 g, 64 %, p.e. ~55 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,17-5,88 (1H), 4,61-4,13 (2H).

15

Etapa 2: Preparación de (1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo

20 Una solución a -40 °C de LDA 2 M (en Etilbenceno/THF/Heptano) (36 ml, 72 mmol) en THF (80 ml), que se puso en un matraz con THF (80 ml), se trató con una solución de (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (7,9 g, 36,3 mmol) en THF (17 ml) mientras que la temperatura se mantenía por debajo de -32 °C. La reacción se agitó durante 30 min y después se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo lentamente, manteniendo la temperatura < -28 °C. La reacción se agitó con baño de agua fría en su lugar y se permitió que se calentara lentamente. Después de 4 horas la reacción se vertió en una solución de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite de color marrón. El aceite se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos para dar (1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color marrón. (7,5 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,07-6,04 (1H), 6,02-6,00 (0,25H), 5,98-5,96 (1H), 5,88-5,86 (0,5H), 5,75-5,72 (2,25H), 5,36-5,30 (1H), 3,74 (3H), 2,53-2,41 (2H), 2,39-2,22 (2H), 2,19 (6H).

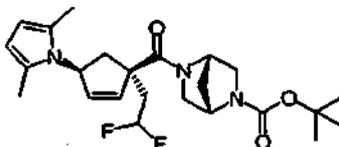
30

Etapa 3: Preparación de ácido (1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxílico

35 Una solución de (1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (7,54 g, 26,6 mmol) en metanol (60 ml) se trató con NaOH 2,5 N (15 ml, 37,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. Las fases se separaron y la acuosa se acidificó con HCl 4 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó

sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida para dar ácido (1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxílico en forma de un aceite de color marrón (6,59 g, 92 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,12-6,09 (1H), 6,07-6,05 (0,25H), 5,99-5,96 (1H), 5,93-5,91 (0,5H), 5,79-5,76 (0,25H), 5,74 (2H), 5,38-5,32 (1H), 2,54-2,46 (2H), 2,43-2,25 (2H), 2,20 (6H).

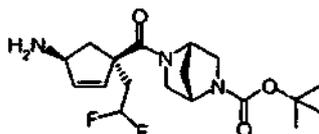
5 Etapa 4: Preparación de (1S,4S)-5-(((1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio

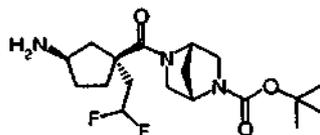
10 Una solución de ácido (1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxílico (6,12 g, 22,6 mmol) en DMF (45 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (11,7 ml, 67,2 mmol) y BOP (11,93 g, 27,0 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió el (1S,4S)-2-BOC-2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptano (4,46 g, 22,5 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado al 60 % (125 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color marrón (16,8 g). El aceite se pasó a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 50 %/hexanos para dar (1S,4S)-5-(((1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en forma de una espuma de color marrón (7,86 g, 78 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,25-6,19 (1H), 6,04-5,96 (1,25H), 5,85-5,81 (0,5H), 5,74-5,68 (2,25H), 5,37-5,25 (1H), 4,98-4,43 (2H), 3,73-3,29 (4H), 2,77-2,29 (2H), 2,26-2,09 (8H), 1,93-1,67 (2H), 1,46-1,34 (9H).

20 Etapa 5: Preparación de (1S,4S)-5-(((1S,4S)-4-amino-1-(2,2-difluoroetil)ciclopent-2-en-1-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



25 Una solución de (1S,4S)-5-(((1S,4S)-1-(2,2-difluoroetil)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-en-1-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (7,86 g, 17,5 mmol) en metanol (100 ml) y agua (30 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (6,35 g, 91,0 mmol) y solución de hidroxilamina al 50 % en peso (5,0 ml, 81,6 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 66 °C durante 39 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se hizo básica (pH ~11) mediante la adición de  $\text{NaOH}$  2,5 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida para dar una mezcla en bruto de (1S,4S)-5-(((1S,4S)-4-amino-1-(2,2-difluoroetil)ciclopent-2-en-1-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color marrón (9,12 g, rendimiento teórico de 6,50 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

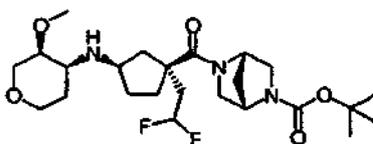
30 Etapa 6: Preparación de (1S,4S)-5-(((1S,3R)-3-amino-1-(2,2-difluoroetil)ciclopentil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



35 Una mezcla de (1S,4S)-5-(((1S,4S)-4-amino-1-(2,2-difluoroetil)ciclopent-2-en-1-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (6,50 g, 17,5 mmol) y paladio al 5 % sobre carbono en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente en 317 kPa de hidrógeno durante 21 horas. La reacción se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida para dar (1S,4S)-5-(((1S,3R)-3-amino-1-(2,2-difluoroetil)ciclopentil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color marrón (6,67 g, rendimiento teórico de 6,54 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

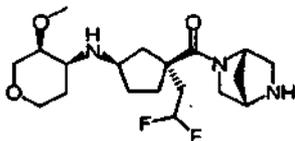
40

Etapa 7: Preparación de 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol



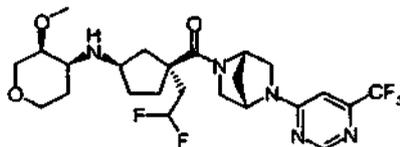
Una solución a 0 °C de (1S,4S)-5-[[[(1S,3R)-3-amino-1-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3,45 g, 9,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (5,34 g, 25,2 mmol) y (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona (2,31 g, 17,8 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 minutos y después se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 47 horas. La reacción se trató con NaOH 2,5 N (35 ml) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase de diclorometano se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se purificaron con el Biotage (metanol/ acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol (2,13 g, 47 %) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 8: Preparación de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol (sal de HCl)

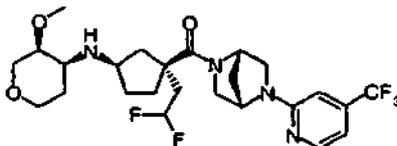


A una solución de 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol (2,13 g, 4,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido se decantó dejando un sólido gomoso que se disolvió en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol/cloruro de metileno y se concentró para dar la sal de HCl de 1,5-anhidro-2,3-dideoxy-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol en forma de una espuma de color marrón (2,23 g, rendimiento teórico de 1,85 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9: Preparación de 1,5-anhidro-2,3-dideoxy-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-[[[(1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

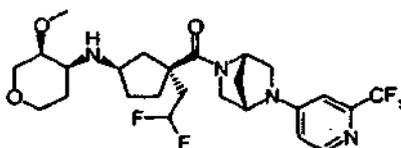


La sal de HCl de 1,5-anhidro-2,3-dideoxy-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol (177 mg, 0,42 mmol) se puso en un matraz con 1,4-dioxano (3 ml). A la solución agitada se añadió Xantphos (36 mg, 0,062 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 mg, 0,024 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 mg, 1,07 mmol) y se añadió 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina (195 mg, 1,07 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió DMSO (0,5 ml) para solubilidad y la reacción se calentó a 100 °C durante 21,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó con el Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar 1,5-anhidro-2,3-dideoxy-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-[[[(1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol en forma de una espuma de color blanco (43 mg, 20 %). LC/MS (M+H) = 534,2504 exp, 534,2597 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,62 (1H), 6,74-6,46 (1H), 5,93-5,62 (1H), 5,29-4,50 (2H), 4,08-4,03 (1H), 3,93-3,88 (1H), 3,77-3,55 (2H), 3,52-3,32 (6H), 3,30-3,21 (3H), 2,76-2,65 (1H), 2,51-2,33 (1H), 2,21-1,84 (7H), 1,70-1,40 (5H).

**Ejemplo 25**

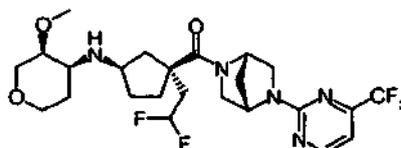
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 533,2551 exp, 533,2651 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,24-8,20 (1H), 6,74-6,73 (1H), 6,49-6,44 (1H), 5,95-5,57 (1H), 5,07-4,73 (2H), 4,06-4,01 (1H), 3,93-3,87 (1H), 3,70-3,49 (2H), 3,45-3,30 (6H), 3,28-3,20 (3H), 2,77-2,64 (1H), 2,53-2,36 (1H), 2,23-1,81 (7H), 1,73-1,41 (5H).

**Ejemplo 26**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

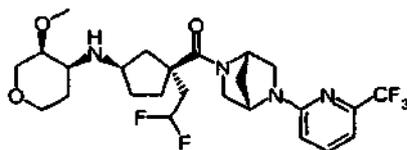
- 15 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 533,2551 exp, 533,2598 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,29-8,27 (1H), 6,74-6,70 (1H), 6,50-6,43 (1H), 5,93-5,59 (1H), 5,09-4,74 (1H), 4,54 (1H), 4,07-4,02 (1H), 3,93-3,88 (1H), 3,68-3,48 (2H), 3,39-3,20 (7H), 2,74-2,62 (1H), 2,51-2,37 (1H), 2,19-1,77 (7H), 1,70-1,40 (5H).

**Ejemplo 27**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

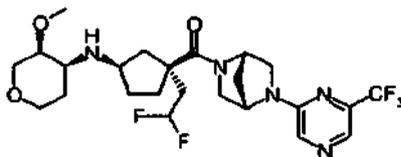
- 20 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina y modificando la etapa 9 como sigue a continuación. La sal de HCl de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-3-(2,2-difluoroetil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol (175 mg, 0,41 mmol) se puso en un matraz con 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) así como 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (237 mg, 1,30 mmol). Se añadió DMSO (0,3 ml) para solubilidad y la reacción se calentó a 100 °C durante 14,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y se purificaron con el Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar 1,5-anhidro-2,3-dideoxy-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol en forma de una espuma de color marrón (126 mg, 58 %). LC/MS (M+H) = 534,2504 exp, 534,2452 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48-8,45 (1H), 6,79-6,78 (1H), 5,96-5,58 (1H), 5,10-4,71 (2H), 4,07-4,01 (1H), 3,93-3,87 (1H), 3,69-3,55 (4H), 3,39-3,32 (4H), 3,30-3,21 (3H), 2,77-2,66 (1H), 2,52-2,40 (1H), 2,23-1,82 (7H), 1,70-1,39 (5H).

35

**Ejemplo 28**

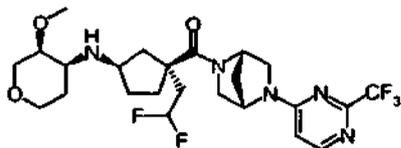
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina y modificando la etapa 9 como sigue a continuación. A una solución de sal de HCl de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol (183 mg, 0,43 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) y 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (179 mg, 1,05 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 14,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua con hielo en agitación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y se purificó con el Biotage (metanol/acetato de etilo a 0-100 %, 15 volúmenes de columna) para dar 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol en forma de una espuma de color marrón (58 mg 28 %). LC/MS (M+H) = 533,2551 exp, 533,2546 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,54-7,51 (1H), 6,91-6,89 (1H), 6,51-6,38 (1H), 5,94-5,54 (1H), 5,11-4,70 (2H), 4,06-4,01 (1H), 3,93-3,87 (1H), 3,70-3,53 (2H), 3,51-3,31 (6H), 3,27-3,20 (3H), 2,78-2,61 (1H), 2,53-2,36 (1H), 2,20-1,80 (7H), 1,68-1,38 (5H).

**Ejemplo 29**

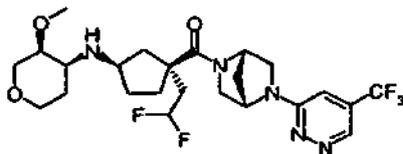
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 25 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 534,2504 exp, 534,2548 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,13 (1H), 8,01-7,93 (1H), 5,92-5,57 (1H), 5,09-4,75 (2H), 4,06-4,01 (1H), 3,92-3,87 (1H), 3,68-3,48 (4H), 3,38-3,30 (4H), 3,28-3,20 (3H), 2,74-2,63 (1H), 2,51-2,32 (1H), 2,21-1,83 (7H), 1,75-1,42 (5H).

**Ejemplo 30**

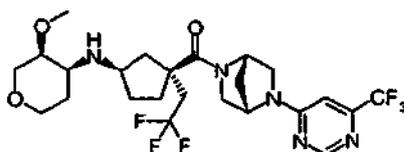
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 35 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 534,2504 exp, 534,2521 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,28-8,26 (1H), 6,52-6,24 (1H), 5,93-5,62 (1H), 5,33-4,38 (2H), 4,08-4,03 (1H), 3,94-3,89 (1H), 3,71-3,57 (2H), 3,49-3,33 (6H), 3,29-3,21 (3H), 2,75-2,66 (1H), 2,50-2,36 (1H), 2,22-1,86 (7H), 1,69-1,41 (5H).

**Ejemplo 31**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

- 5 Se prepara como se describe en el ejemplo 27 usando 3-cloro-5-(trifluorometil)piridazina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 534,2504 exp, 534,2531 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,76 (1H), 6,74-6,68 (1H), 5,96-5,90 (1H), 5,37-4,84 (2H), 4,10-4,04 (1H), 3,96-3,90 (1H), 3,81-3,54 (3H), 3,47-3,34 (4H), 3,32-3,22 (4H), 2,77-2,67 (1H), 2,51-2,37 (1H), 2,22-1,86 (7H), 1,72-1,46 (5H).

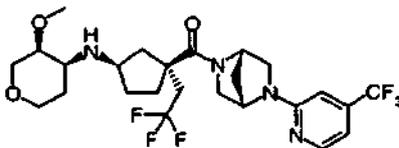
**Ejemplo 32**

10

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-D-eritro-pentitol

15

Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1. LC/MS (M+H) = 552,2409 exp, 552,2432 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,61 (1H), 6,70-6,45 (1H), 5,26-5,21 (1H), 5,08-4,96 (1H), 4,08-4,03 (1H), 3,92-3,87 (1H), 3,68-3,61 (2H), 3,53-3,44 (1H), 3,42-3,20 (8H), 2,72-2,65 (1H), 2,56-2,27 (3H), 2,08-1,88 (5H), 1,80-1,47 (5H).

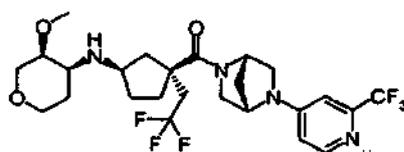
**Ejemplo 33**

20

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-D-eritro-pentitol

25

Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y usando 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 551,2457 exp, 551,2703 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,22-8,21 (1H), 6,74-6,73 (1H), 6,47-6,43 (1H), 5,06-4,71 (2H), 4,06-4,01 (1H), 3,92-3,87 (1H), 3,65-3,50 (3H), 3,40-3,20 (8H), 2,72-2,63 (1H), 2,53-2,27 (3H), 2,08-1,82 (5H), 1,78-1,45 (5H).

**Ejemplo 34**

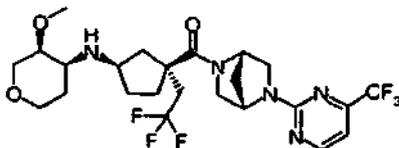
30

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y usando 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 551,2457 exp, 551,2610 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,26-8,25 (1H), 6,71-6,68 (1H), 6,46-6,42 (1H),

5,09-4,83 (1H), 4,55-4,52 (1H), 4,05-4,01 (1H), 3,90-3,85 (1H), 3,66-3,48 (3H), 3,36-3,18 (8H), 2,70-2,62 (1H), 2,51-2,27 (3H), 2,06-1,87 (5H), 1,80-1,45 (5H).

### Ejemplo 35

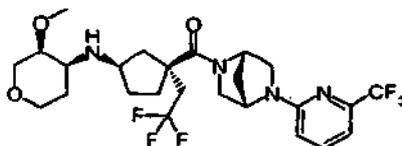


- 5 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-(((1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 27 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1. LC/MS (M+H) = 552,2409 exp, 551,2426 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,50-8,46 (1H), 6,81-6,80 (1H), 5,11-4,74 (2H), 4,13-4,06 (1H), 3,97-3,92 (1H), 3,67-3,59 (4H), 3,41-3,25 (7H), 2,90-2,75 (1H), 2,54-2,33 (3H), 2,07-1,88 (5H), 1,79-1,58 (5H).

10

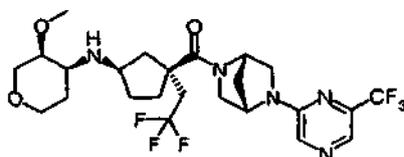
### Ejemplo 36



1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-(((1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-D-eritro-pentitol

- 15 Se prepara como se describe en el ejemplo 27 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y usando 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 551,2457 exp, 551,2581 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,55-7,51 (1H), 6,92-6,90 (1H), 6,47-6,40 (1H), 5,12-4,70 (2H), 4,07-4,03 (1H), 3,93-3,88 (1H), 3,72-3,47 (3H), 3,40-3,31 (5H), 3,28-3,20 (3H), 2,73-2,64 (1H), 2,53-2,25 (3H), 2,10-1,80 (5H), 1,77-1,44 (5H).

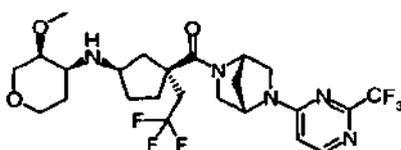
### Ejemplo 37



1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-(((1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-D-eritro-pentitol

- 25 Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y usando 1-yodo-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) 552,2409 exp, 552,2443 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 (1H), 8,01-7,96 (1H), 5,09-4,96 (2H), 4,09-4,0 (1H), 3,94-3,89 (1H), 3,68-3,57 (3H), 3,53-3,49 (1H), 3,39-3,23 (7H), 2,74-2,67 (1H), 2,54-2,29 (3H), 2,09-1,90 (5H), 1,81-1,49 (5H).

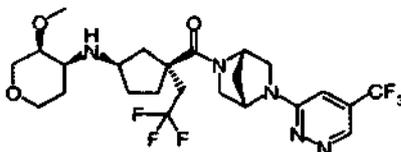
### Ejemplo 38



30

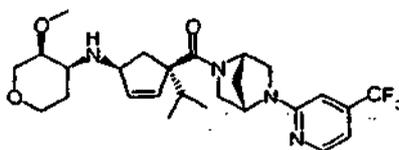
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-(((1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-D-eritro-pentitol

Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa. LC/MS (M+H) = 552,2409 exp, 552,3073 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,23-8,21 (1H), 6,49-6,22 (1H), 5,25-4,93 (2H), 4,04-3,99 (1H), 3,89-3,83 (1H), 3,65-3,57 (2H), 3,46-3,17 (9H), 2,68-2,62 (1H), 2,52-2,26 (3H), 2,05-1,85 (5H), 1,76-1,43 (5H).

**Ejemplo 39**

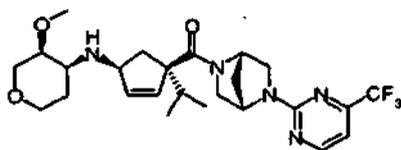
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[[(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-D-eritro-pentitol

10 Se prepara como se describe en el ejemplo 27 usando 3,3,3-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y usando 3-cloro-5-(trifluorometil)piridazina en lugar de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 9. LC/MS (M+H) = 552,2409 exp, 552,2344 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,72 (1H), 6,72-6,64 (1H), 5,32-4,82 (2H), 4,06-4,01 (1H), 3,91-3,86 (1H), 3,78-3,53 (3H), 3,42-3,18 (8H), 2,69-2,64 (1H), 2,52-2,24 (3H), 2,07-1,84 (5H), 1,76-1,44 (5H).

**Ejemplo 40**

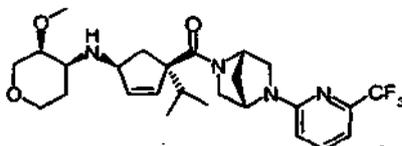
1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1S,4S)-4-isopropil-4-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

20 Se prepara como se describe en el ejemplo 1 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1, 2 y 5. LC/MS (M+H) = 509,2739 exp, 509,2724 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (1H), 6,72-6,68 (1H), 6,46-6,38 (1H), 5,90-5,75 (2H), 5,09-4,82 (2H), 4,02-3,12 (13H), 2,86-2,67 (1H), 2,46-2,16 (1H), 2,08-1,47 (7H), 0,84-0,64 (6H).

**Ejemplo 41**

25 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1S,4S)-4-isopropil-4-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

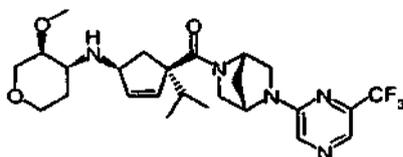
30 Se prepara como se describe en el ejemplo 2 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1, 2 y 5. LC/MS (M+H) = 510,2692 exp, 510,2926 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,43-8,42 (1H), 6,75-6,74 (1H), 5,90-5,77 (2H), 5,09-4,80 (2H), 4,01-3,16 (13H), 2,86-2,69 (1H), 2,45-2,17 (1H), 2,08-1,30 (7H), 0,82-0,66 (6H).

**Ejemplo 42**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1S,4S)-4-isopropil-4-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo(2,2,1) hept-2-il]carbonil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

5 Se prepara como se describe en el ejemplo 1 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1, 2 y 5. LC/MS (M+H) = 509,2739 exp, 509,2680 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,55-7,52 (1H), 6,94-6,89 (1H), 6,52-6,40 (1H), 5,96-5,78 (2H), 5,12-4,84 (2H), 4,07-3,16 (13H), 2,90-2,69 (1H), 2,49-2,21 (1H), 2,12-1,42 (7H), 0,87-0,68 (3H).

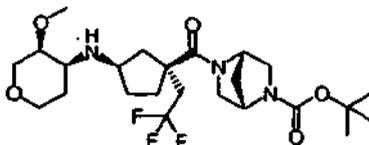
#### Ejemplo 43



10 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1S,4S)-4-isopropil-4-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1] hept-2-il]carbonil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

15 Se prepara como se describe en el ejemplo 3 partiendo de ácido (1S,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico y omitiendo las etapas 1 y 2, omitiendo la etapa 5, usando (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona en la etapa 6, y 2-cloro-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 8. LC/MS (M+H) = 510,2692 exp, 510,2699 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (1H), 8,04-7,95 (1H), 5,93-5,82 (2H), 5,17-4,91 (2H), 4,16-3,18 (13H), 2,91-2,69 (1H), 2,48-2,21 (1H), 2,10-1,52 (7H), 0,85-0,67 (6H).

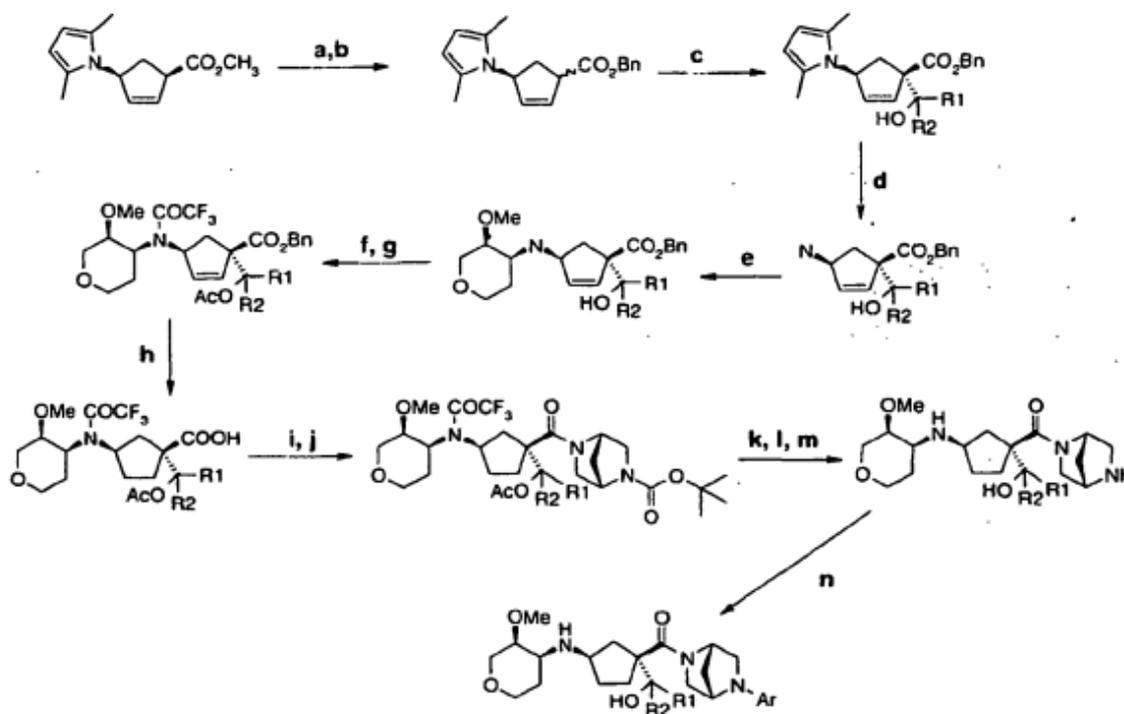
#### Ejemplo preparativo 44



20 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol

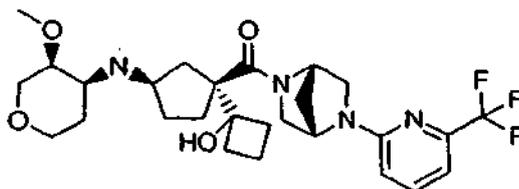
Se prepara como se describe en el ejemplo 24 usando 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de 2,2-difluoroetanol en la etapa 1 y omitiendo las etapas 8 y 9. LC/MS (M+H) = 506,2842 exp, 506,3033 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,86-4,65 (1H), 4,52-4,38 (1H), 4,09-4,03 (1H), 3,93-3,87 (1H), 3,68-3,23 (11H), 2,73-2,68 (1H), 2,55-2,24 (3H), 2,10-2,03 (1H), 1,96-1,89 (1H), 1,85-1,59 (7H), 1,54-1,47 (1H), 1,44-1,39 (9H).

## Esquema 3. Preparación de los Ejemplos 45-59



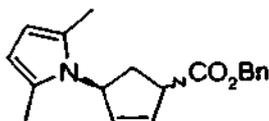
a) NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O; b) BnOH, EDC, DMAP; c) LDA, R<sub>1</sub>COR<sub>2</sub>; d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NH<sub>2</sub>OH·H<sub>2</sub>O, MeOH; e) MeO-pirano, Na(OAc)<sub>3</sub>BH; f) TFAA; g) AcCl, piridina; h) H<sub>2</sub>, Pt/C; i) (COCl)<sub>2</sub>; j) arilpiperazina; k) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; l) NaBH<sub>4</sub>; m) HCl/ dioxano; n) Ar-Cl, calor o catalizador de Pd.

## 5 Ejemplo 45



1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-[[[(1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-di-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Etapa 1. (4S)-4-(2,5-dimetil)-1H-pirrol-1-il]ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo

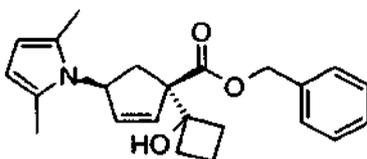


Una solución de 11,04 g (50,4 mmol) de (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo y 40 ml de hidróxido sódico 2,5 M en 100 ml de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se concentró a presión reducida para retirar el metanol. La solución acuosa residual se añadió a una mezcla agitada de 20 g de ácido cítrico, 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de diclorometano. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido correspondiente en forma de una goma de color marrón (10,98 g).

A una solución agitada de este ácido, 10 ml (96 mmol) de alcohol bencílico y 1,74 g (14 mmol) de DMAP en 50 ml de diclorometano, se añadieron 13 g (69 mmol) de EDC en cinco porciones iguales durante 30 min. Después de 18 h, la solución se concentró a presión reducida y el jarabe residual se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, con una separación por extracción de las fases acuosas con éter. La fase orgánica combinada

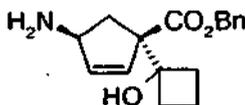
se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del material en bruto sobre sílice usando acetato de etilo al 10 % en heptano produjo 13,75 g (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) mostró una mezcla de epímeros a 60:40:  $\delta$  ppm 2,09 - 2,32 (m, 1 H) 2,20 (s, 6 H) 2,67 - 2,85 (m, H) 3,62 - 3,70 (m, 0,6 H) 3,85 - 3,92 (m, 0,4 H) 5,16 (2s, 2 H) 5,26 - 5,34 (m, 0,6 H) 5,49 - 5,56 (m, 0,4 H) 5,74 (s a, 2 H) 5,93 - 6,04 (m, 2 H) 7,30 - 7,42 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,32 y 0,25 (acetato de etilo al 10 % en hexano). LC-MS ES+ 296,2.

Etapa 2. (1R,4S)-4-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo



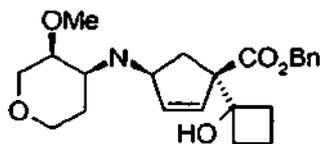
A una solución agitada, fría (-78 °C) de 6,17 g (20,9 mmol) de (4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo (Preparación SRT-0233) en 40 ml de THF seco, en atmósfera de Ar, se añadieron lentamente 23,3 ml de una solución comercial 1,8 M de LDA. La solución resultante se calentó a 0 °C, se agitó esa temperatura durante 10 min y después se volvió a enfriar a -78 °C para la adición de 2,3 ml (31 mmol) de ciclobutanona. Esta solución se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó a -78 °C mediante la adición lenta de una solución de 4,0 ml de HCl 12 N en 10 ml de THF. Se añadieron acetato de etilo y un exceso de ácido cítrico 1 M y la mezcla se dejó calentar a TA. El tratamiento extractivo fue seguido de cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando acetato de etilo al 25 % en heptano para proporcionar 5,55 g (73 %) del compuesto del título en forma de un aceite espeso de color ámbar. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,44 - 1,56 (m, 1H) 1,88 - 2,31 (m, 6 H) 2,12 (s, 6 H) 2,27 (dd,  $J = 14,7, 7,5$  Hz, 1 H) 2,76 (dd,  $J = 14,5, 9,0$  Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 5,26 - 5,32 (m, 1 H) 5,71 (s, 2 H) 6,06 (dd, 1 H) 6,10 (dd, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,36 (acetato de etilo al 30 % en hexano). LC-MS ES+ 366,2.

Etapa 3. (R,4S)-4-Amino-1-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo



Una mezcla de 5,52 g (15,1 mmol) de (1R,4S)-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo (Preparación SRT-0229), 8,20 g (120 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 7,0 ml de hidroxilamina acuosa al 50 % (100 mmol) en 50 ml de metanol se calentó a 68 °C durante 8 h, después se enfrió. Se añadió agua suficiente para disolver los cristales que se depositaron y la solución se concentró a presión reducida para retirar metanol. La mezcla resultante se llevó a pH -10 con NaOH ac. y después se extrajo con varias porciones de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentró a presión reducida para producir 4,15 g (96 %) de la amina del título en forma de un aceite casi incoloro, de suficiente pureza para la siguiente reacción. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,42 - 1,53 (m, 1 H) 1,85 (dd, 1H) 1,88 - 2,08 (m, 4 H) 2,19 - 2,27 (m, 1 H) 2,46 (dd,  $J = 14,5, 8,3$  Hz, 1 H) 3,97 - 4,02 (m, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 5,84 (dd,  $J = 5,6, 1,6$  Hz, 1 H) 5,98 (dd,  $J = 5,6, 2,1$  Hz, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 5 H). LC-MS ES+ 288,2.

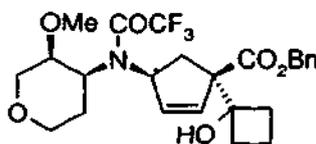
Etapa 4. 1,5-Anhidro-3-[[[(1S,4R)-4-[(benciloxi)carbonil]-4-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol]



Una solución de 3,83 g (13,3 mmol) de (1R,4S)-4-amino-1-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo (Preparación SRT-0235) y 1,89 g (14,5 mmol) de (3R)-3-metoxitetrahydro-4H-piran-4-ona en 26 ml de diclorometano se agitó con tamices moleculares 3A activados durante 10 min, después se enfrió 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,35 g, 15,8 mmol) en varias porciones durante 10 min y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla turbia se añadió a diclorometano y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso + NaOH (pH ~14) y la fase acuosa se extrajo con varias porciones adicionales de diclorometano. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre sílice usando amoníaco metanólico al 3-5 % (7 M) en diclorometano produjo 3,94 g (74 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,41 - 1,52 (m, 1 H) 1,55 - 1,64 (m, 1H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 1,86 - 2,09 (m, 5 H) 2,19

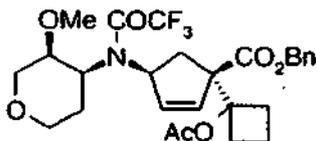
- 2,29 (m, 1 H) 2,41 (dd,  $J = 14,2, 7,7$  Hz, 1 H) 2,84 - 2,91 (m, 1 H) 3,17 - 3,44 (m, 4 H) 3,34 (s, 3 H) 3,88 - 3,96 (m, 2 H) 4,00 (dd,  $J = 12,3, 4,4$  Hz, 1 H) 5,10 - 5,20 (m, 2 H) 5,88 - 5,93 (m, 1 H) 6,00 (dd,  $J = 5,6, 1,9$  Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,41 (amoniaco metanólico 7 M al 4 % en diclorometano). LC-MS ES+ 402,1.

5 Etapa 5. 1,5-Anhidro-3-[[[(1S,4R)-4-[(benciloxi)carbonil]-4-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-en-1-il](trifluoroacetil)amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol]



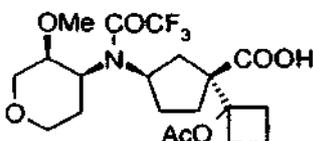
10 A una solución agitada, fría (0 °C) de 805 mg (2,00 mmol) de 1,5-anhidro-3-[[[(1S,4R)-4-[(benciloxi)carbonil]-4-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol] y 0,87 ml (5,0 mmol) de diisopropiletilamina en 6 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 0,61 ml (4,4 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La solución se agitó durante 2 h, después se agitó con citrato sódico acuoso durante 30 min. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida hasta 1,36 g de un aceite de color marrón. Este se disolvió en 5 ml de metanol y se trató con 2 ml de amoniaco metabólico 7 M. Después de 1 h, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre sílice usando acetato de etilo al 15-20 % en diclorometano para proporcionar 1,11 g (111 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar, que aún retenía algo de disolvente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,37 - 1,49 (m, 1H) 1,50 - 1,57 (m, 1H) 1,78 - 2,00 (m, 3 H) 2,01 - 2,10 (m, 1H) 2,26 - 2,38 (m, 3 H) 2,40 - 2,53 (m, 1H) 3,10 (s a, 0 H) 3,31 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H) 3,39 - 3,45 (m, 1H) 3,43 (s, 3 H) 3,50 (t,  $J = 11,4$  Hz, 1H) 3,89 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H) 4,06 - 4,14 (m, 1H) 4,19 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H) 5,00 (t, 1H) 5,14 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H) 5,30 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H) 5,78 (dd,  $J = 5,8, 2,0$  Hz, 1H) 6,12 (dd,  $J = 5,8, 2,0$  Hz, 1H) 6,57 (s a, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,34 (acetato de etilo al 25 % en diclorometano). LC-MS ES+ 498,2.

15 Etapa 6. 3-[[[(1S,4R)-4-[1-(Acetiloxi)ciclobutil]-4-[(benciloxi)carbonil]ciclopent-2-en-1-il](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol]



25 A una solución agitada de 3,58 g (7,2 mmol) de 1,5-anhidro-3-[[[(1S,4R)-4-[(benciloxi)carbonil]-4-(1-hidroxiciclobutil)ciclopent-2-en-1-il](trifluoroacetil)amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol], 1,6 ml (9,2 mmol) de diisopropiletilamina y 100 mg (0,82 mmol) de DMAP en 10 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 5,1 ml (72 mmol) de cloruro de acetilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se enfrió en hielo y se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional, y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre sílice usando acetato de etilo al 8-10 % en diclorometano proporciono 2,63 g (68 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,35 - 1,48 (m, 1 H) 1,54 - 1,61 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 1,88 (s, 3 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 2,34 (dd,  $J = 14,7, 9,9$  Hz, 1 H) 2,43 - 2,64 (m, 5 H) 3,32 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1 H) 3,37 - 3,43 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,46 - 3,55 (m, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 1 H) 4,09 - 4,15 (m, 1 H) 4,19 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1 H) 4,98 - 5,05 (m, 1 H) 5,08 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1 H) 5,23 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1 H) 5,75 (dd,  $J = 5,8, 2,0$  Hz, 1 H) 6,16 (dd,  $J = 5,8, 2,4$  Hz, 1 H) 7,28 - 7,43 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,39 (acetato de etilo al 10 %-diclorometano). LC-MS ES+ 540,2.

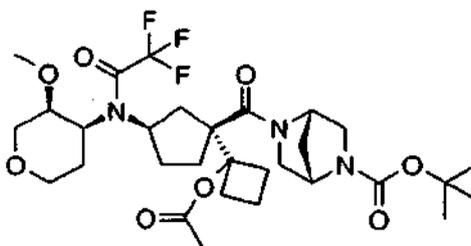
35 Etapa 7. 3-[[[(1R,3S)-3-[1-(Acetiloxi)ciclobutil]-3-carboxiciclopentil](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol]



40 Una mezcla de 2,62 g (4,86 mmol) de 3-[[[(1S,4R)-4-[1-(acetiloxi)ciclobutil]-4-[(benciloxi)carbonil]ciclopent-2-en-1-il](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol] y 750 mg cada uno de Pt al 5 %/C y Pd al 5 %/C en 10 ml de ácido acético se agitó rápidamente en 345 kPa de gas hidrógeno durante 18 h, después se filtró a

través de tierra de diatomeas para retirar el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida, con tolueno añadido para retirar azeotrópicamente el ácido acético, para proporcionar 2,25 g (103 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,50 - 1,71 (m, 3 H) 1,74 - 1,84 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,04 - 2,17 (m, 1H) 2,34 - 2,55 (m, 5 H) 2,60 (dd, *J* = 14,3, 8,5 Hz, 1H) 2,66 - 2,81 (m, 2 H) 3,30 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H) 3,35 - 3,39 (m, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 3,47 - 3,56 (m, 1 H) 3,83 - 3,91 (m, 1 H) 4,13 (dd, *J* = 11,6, 4,4 Hz, 1 H) 4,16 - 4,23 (m, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H). LC-MS ES+ 452,1.

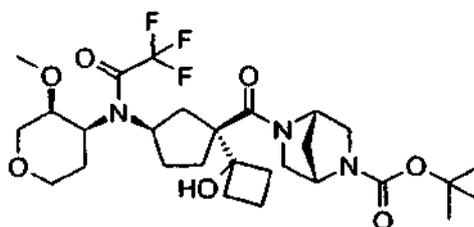
Etapa 8. 3-[[[(1R,3S)-3-[1-(acetiloxi)ciclobutil]-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol



10 Una solución agitada de 1,42 g (3,15 mmol) de 3-[[[(1R,3S)-3-[1-(acetiloxi)ciclobutil]-3-carboxiciclopentil]](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol en 6 ml de diclorometano se trató en atmósfera de argón con 6,5 ml de una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano 2 M y 2 gotas de DMF seca. Después de 2 h, la solución se llevó a sequedad a presión reducida para dar el cloruro de ácido en forma de una espuma de color amarillo.

15 Este material se disolvió en 8 ml de diclorometano. A 6 ml de la solución agitada se añadieron 562 mg (2,84 mmol) de (1S,4S)-(-)-2-Boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y 1,2 ml (6,9 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se repartió entre diclorometano y ácido cítrico acuoso 1 M. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre sílice usando acetato de etilo al 40-50 % en diclorometano produjo 1,44 g (97 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,34 - 1,62 (m, 12 H) 1,73 - 1,88 (m, 2 H) 1,88 - 2,27 (m, 7 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,40 - 2,65 (m, 4 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 3,27 - 3,64 (m, 9 H) 3,81 - 3,89 (m, 1 H) 4,08 - 4,24 (m, 2 H) 4,37 - 4,60 (m, 2 H) 4,85 - 4,94 (m, 1 H). R<sub>f</sub> por TLC de 0,36 (acetato de etilo en diclorometano a 1:1). LC-MS ES+ 632,3.

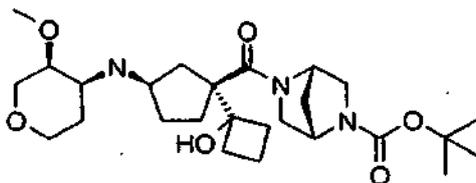
25 Etapa 9. 1,5-Anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil]](trifluoroacetil)amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol



30 Una mezcla de 1,43 g (2,26 mmol) de 3-[[[(1R,3S)-3-[1-(acetiloxi)ciclobutil]-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol y 1,60 g (11,6 mmol) de carbonato potásico en polvo en 8 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se repartió entre diclorometano y salmuera, con agua suficiente para disolver los sólidos. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre sílice usando acetato para proporcionar 1,33 g (100 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,34 - 1,62 (m, 10 H) 1,66 - 2,93 (m, 15 H) 3,20 - 3,63 (m, 8 H) 3,66 - 4,03 (m, 3 H) 4,06 - 4,24 (m, 3 H) 4,25 - 4,65 (m, 2 H) 4,68 - 5,29 (m, 1H). R<sub>f</sub> por TLC de 0,33 (EtOAc). LC-MS ES+ 590,3.

35

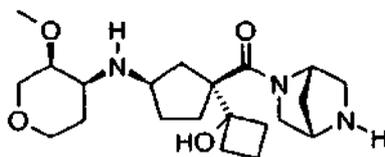
Etapa 10. 1,5-Anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol



5 Una mezcla de 1,31 g (2,23 mmol) de 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil](trifluoroacetil)amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol y 860 mg (23 mmol) de borohidruo sódico en 6,3 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional, y la fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando metanol al 6-15 % en diclorometano produjo 1,08 g (98 %) del compuesto del título

10 en forma de una espuma de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,42 - 1,47 (m, 9 H) 1,56 - 2,35 (m, 14 H) 2,72 (s a, 1H) 3,11 - 3,68 (m, 10 H) 3,90 - 3,98 (m, 1H) 4,08 (dd, *J* = 12,6, 2,7 Hz, 1H) 4,38 - 4,58 (m, 1H) 4,84 - 5,16 (m, 1H). LC-MS ES+ 494,3, HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 494,3230; encontrado: 494,3260.

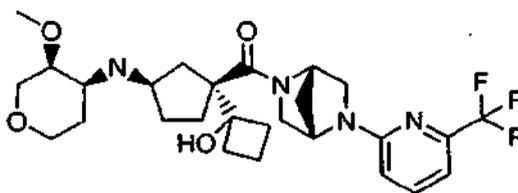
Etapa 11. Dihidrocloruro de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol



15 A 902 mg (1,827 mmol) de 1,5-anhidro-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1] hept-2-il]carbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil]amino]-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol se añadieron 10 ml de HCl 4 M en dioxano y unas gotas de metanol suficiente para dar una solución transparente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se concentró a presión reducida para dar 973 mg de la sal intermedia en forma de una espuma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,73 - 1,93 (m, 4 H) 1,93 - 2,10 (m, 4 H) 2,14 - 2,28 (m, 2 H) 2,29 - 2,44 (m, 3 H) 2,46 - 2,59 (m, 2 H) 3,35 - 3,77 (m, 12 H) 3,98 (dd, *J* = 11,6, 4,4 Hz, 1H) 4,26 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H) 4,45 (s, 1H) 5,21 (s a, 1H). LC-MS ES+ 394,2.

20

**Ejemplo 45**

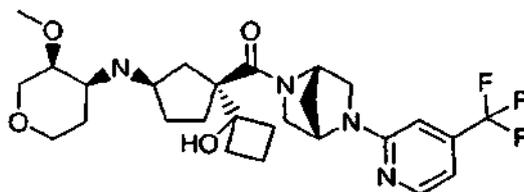


25 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-[[[(1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol

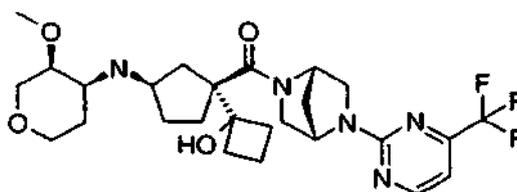
Una solución de 93 mg (0,20 mmol) de dihidrocloruro de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[[(1R,3S)-3-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol, 91 mg (0,49 mmol) de 2-cloro-6-trifluorometilpiridina y 0,14 ml (0,80 mmol) de diisopropiletilamina en 0,5 ml de DMSO se calentó a 80 °C durante 18 h, después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa usando como fase móvil acetonitrilo-agua que contenía TFA al 0,05 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,46 - 2,52 (m, 16 H) 3,26 - 3,54 (m, 8 H) 3,53 - 3,92 (m, 4 H) 4,02 (dd, *J* = 11,8, 4,3 Hz, 1H) 4,22 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H) 5,01 (d, *J* = 14,3 Hz, 2 H) 6,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H) 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H) 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 539,2845; encontrado: 539,2894.

30

35

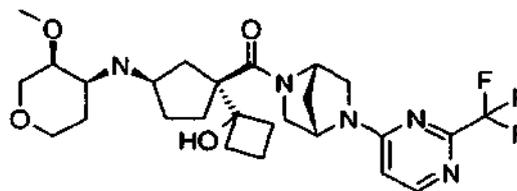
**Ejemplo 46**

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la que se ha descrito en el Ej. de Preparación 45. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,57 - 2,31 (m, 14 H) 2,33 - 2,47 (m, 2 H) 2,49 - 2,62 (m, 1H) 3,28 - 3,54 (m, 7 H) 3,57 - 3,91 (m, 4 H) 4,02 (dd,  $J = 11,8, 4,3$  Hz, 1H) 4,22 (d,  $J = 1 3,3$  Hz, 1H) 5,07 (s a, 1H) 5,25 (s, 1H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 8,14 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H). HRMS calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$ : 539,2845; encontrado: 539,2894.

**Ejemplo 47**

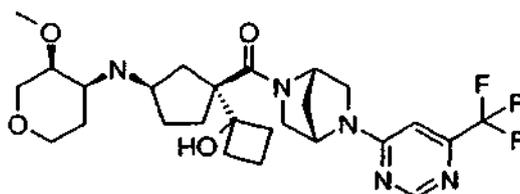
1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo de Preparación 45. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,65 - 2,51 (m, 15 H) 2,52 - 2,64 (m, 1H) 3,35 (s, 3 H) 3,44 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H) 3,49 - 3,98 (m, 7 H) 4,19 (dd,  $J = 11,4, 4,6$  Hz, 1H) 4,35 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H) 5,07 - 5,48 (m, 2 H) 7,16 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H) 8,49 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H). HRMS calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}_3$ : 540,2797; encontrado: 540,2812.

**Ejemplo 48**

1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

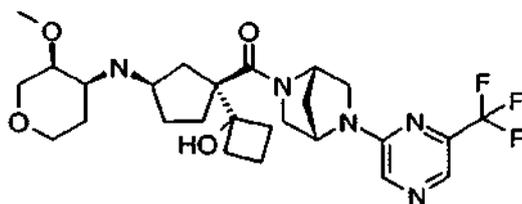
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo de Preparación 45. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,57 - 2,53 (m, 16 H) 3,31 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H) 3,35 - 3,79 (m, 10 H) 4,03 (dd,  $J = 11,4, 4,3$  Hz, 1H) 4,23 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H) 5,11 (s, 1H) 5,29 (s a, 1H) 6,23 - 6,75 (m, 2 H) 8,30 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H). HRMS calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}_3$ : 540,2797; encontrado: 540,2891.

**Ejemplo 49**

1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo de Preparación 45. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,56 - 2,35 (m, 14 H) 2,36 - 2,44 (m, 1H) 2,45 - 2,54 (m, 1H) 3,32 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H) 3,36 - 3,92 (m, 10 H) 4,04 (dd, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1H) 4,24 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H) 5,15 (s, 1H) 5,23 - 5,30 (m, 1H) 6,45 - 7,05 (m, 3 H) 8,67 (s, 1H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 540,2797; encontrado: 540,2830.

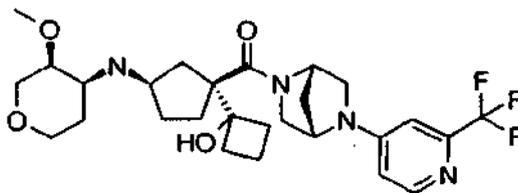
### 5 Ejemplo 50



1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-((1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

Una solución de 93 mg (0,20 mmol) de dihidrocloruro de 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-((1R,3S)-3-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil]-3-(1-hidroxiciclobutil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol, 121 mg (0,442 mmol) de 2-yodo-6-trifluorometilpirazina, 326 mg (1,0 mmol) de carbonato de cesio, 24 mg (40 μmol) de XantPhos y 16 mg (28 μmol) de tris(dibencilidenoacetona) paladio (0) en 0,8 ml de dioxano y 0,4 ml de DMSO se calentó a 80 °C en atmósfera de argón durante 18 h, después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre sílice usando amoníaco metanólico al 0-2-4 % y metanol al 3 % en diclorometano produjo 89 mg (82 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,51 - 2,40 (m, 16 H) 2,65 - 2,74 (m, 1H) 3,09 - 3,49 (m, 10 H) 3,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H) 3,61 - 3,80 (m, 2 H) 3,88 - 3,96 (m, 1H) 4,06 (dd, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 1H) 4,96 (s a, 1H) 5,21 (s a, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,15 (s, 1H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 540,2797; encontrado: 540,2896.

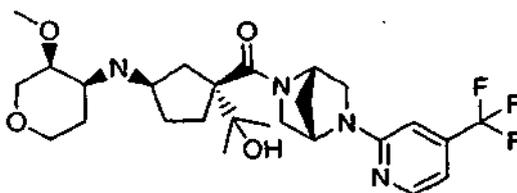
### Ejemplo 51



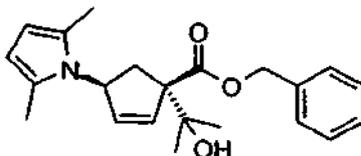
1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-((1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol

El compuesto del título se preparó de una forma análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,51 - 2,40 (m, 18 H) 2,65 - 2,73 (m, 1H) 3,04 - 3,47 (m, 8 H) 3,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H) 3,70 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H) 3,86 - 3,95 (m, 1H) 4,05 (dd, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 1H) 4,52 (s, 1H) 5,17 (s. a., 1H) 6,48 (s. a., 1H) 6,72 (s. a., 1H) 8,26 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 539,2845; encontrado: 539,2979.

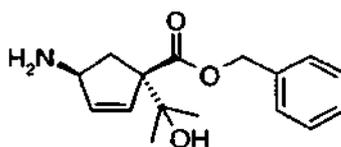
### Ejemplo 52



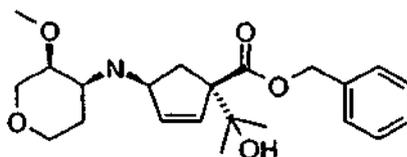
1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-({5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

Etapa 1. 4-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45, Etapa 2 anterior. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,18 (s, 3 H) 1,22 (s, 3 H) 2,11 (s, 6 H) 2,22 (dd, *J* = 14,7, 7,5 Hz, 1H) 2,88 (dd, *J* = 14,7, 8,5 Hz, 1H) 3,43 (s, 1H) 5,15 - 5,23 (m, 2 H) 5,24 - 5,31 (m, 1H) 5,71 (s, 2 H) 5,99 (dd, 1H) 6,03 (dd, 1H) 7,30 - 7,40 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,29 (acetato de etilo al 30 % en hexano). LC-MS ES+ 354,2.

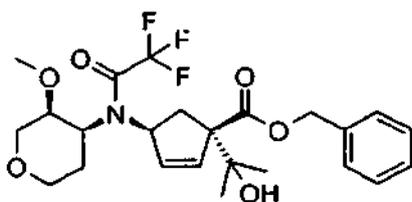
Etapa 2. 4-Amino-1-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopent-2-eno-1-carboxilato de bencilo

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45, Etapa 3 anterior. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 (s, 3 H) 1,14 (s, 3 H) 1,81 (dd, *J* = 14,5, 4,9 Hz, 1H) 1,85 - 1,92 (m, 1H) 2,67 (dd, *J* = 14,3, 8,2 Hz, 1H) 3,97 - 4,03 (m, 1H) 5,18 (s, 2 H) 5,83 (dd, 1H) 5,89 (dd, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 5 H). LC-MS ES+ 276,2.

Etapa 3. 1,5-Anhidro-3-({4-[(benciloxi)carbonil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopent-2-en-1-il]amino}-2,3-didesoxi-4-O-metilpentitol

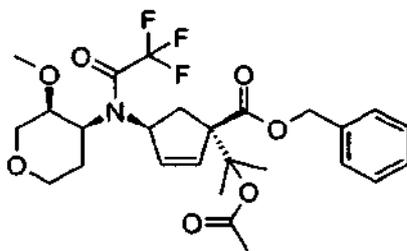
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45, etapa 4 anterior. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 (s, 3 H) 1,15 (s, 3 H) 1,41 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,80 (m, 1 H) 1,87 - 1,94 (m, 1 H) 2,56 - 2,65 (m, 1H) 2,82 - 2,89 (m, 1H) 3,24 - 3,46 (m, 7 H) 3,87 - 3,97 (m, 2 H) 3,98 - 4,07 (m, 1H) 5:11 - 5,21 (m, 2 H) 5,84 - 5,97 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,34 (amoniacio metanólico al 4 % en diclorometano). LC-MS ES+ 390,2.

20 Etapa 4. 1,5-Anhidro-3-{{4-[(benciloxi)carbonil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclopent-2-en-1-il}(trifluoroacetil)amino}-2,3-didesoxi-4-O-metilpentitol



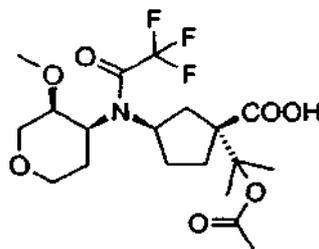
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en ejemplo 45, etapa 5 anterior. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,35 - 1,75 (m, 2 H) 1,78 - 2,08 (m, 4 H) 2,24 - 2,54 (m, 4 H) 3,31 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,45 - 3,55 (m, 1H) 3,84 - 3,94 (m, 1H) 4,07 - 4,14 (m, 1H) 4,19 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H) 4,95 - 5,05 (m, 1H) 5,14 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H) 5,31 (d, 1H) 5,78 (dd, *J* = 5,6, 2,2 Hz, 1H) 6,12 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 1H) 7,27 - 7,44 (m, 5 H). Rf -0,34 (acetato de etilo al 25 %-diclorometano). LC-MS ES+ 498,2.

Etapa 5. 3-[[4-[1-(Acetiloxi)-1-metiletil]-4-[(benciloxi)carbonil]ciclopent-2-en-1-il](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metilpentitol



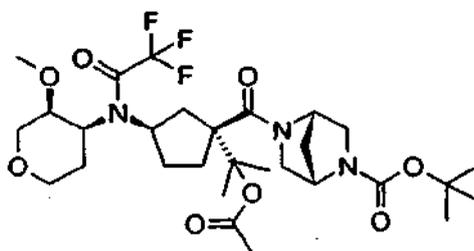
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en ejemplo 45, etapa 6 anterior. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,49 (s, 3 H) 1,53 - 1,61 (m, 4 H) 1,82 - 1,86 (m, 3 H) 2,38 - 2,57 (m, 2 H) 3,32 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H) 3,37 - 3,44 (m, 3 H) 3,45 - 3,56 (m, 2 H) 3,84 - 3,95 (m, 1H) 4,05 - 4,23 (m, 2 H) 4,93 - 5,04 (m, 1H) 5,08 - 5,15 (m, 1H) 5,26 - 5,36 (m, 3 H) 6,11 (dd,  $J = 5,8, 2,4$  Hz, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 5 H). Rf por TLC de 0,29 (acetato de etilo al 40 %-hexano). LC-MS ES+ 550,2 para M+Na.

10 Etapa 6. 3-[[3-[1-(Acetiloxi)-1-metiletil]-3-carboxiciclopentil](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metilpentitol



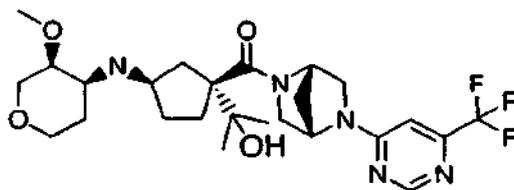
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en ejemplo 45, etapa 7 anterior. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 0,86 (ninguno, 1H) 1,51 - 1,91 (m, 10 H) 2,02 - 2,04 (m, 3 H) 2,24 - 2,54 (m, 3 H) 3,31 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H) 3,37 (s. a., 1H) 3,41 - 3,46 (m, 3 H) 3,46 - 3,56 (m, 1H) 3,82 - 3,91 (m, 1H) 4,08 - 4,16 (m, 1H) 4,16 - 4,23 (m, 1H) 4,25 - 4,39 (m, 1H). LC-MS ES+ 440,2.

Etapa 7. 3-[[3-[1-(Acetiloxi)-1-metiletil]-3-[[5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]ciclopentil](trifluoroacetil)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metilpentitol



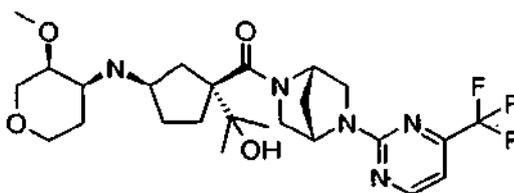
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en ejemplo 45, etapa 8 anterior. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,35 - 1,51 (m, 9 H) 1,54 - 1,66 (m, 6 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 1,97 - 2,33 (m, 7 H) 2,36 - 2,65 (m, 2 H) 3,25 - 3,68 (m, 9 H) 3,80 - 3,90 (m, 1H) 4,06 - 4,25 (m, 2 H) 4,34 - 4,64 (m, 2 H) 4,88 - 4,99 (m, 1H). Rf por TLC de 0,38. LC-MS ES+ 642,3 (M+Na).



**Ejemplo 53**

1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

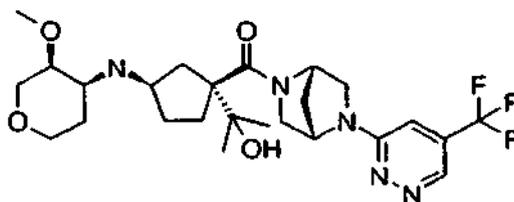
- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,92 - 1,19 (m, 6 H) 1,48 - 1,62 (m, 1H) 1,64 - 2,47 (m, 8 H) 3,09 - 3,68 (m, 10 H) 3,81 - 3,91 (m, 1H) 4,06 - 4,18 (m, 1H) 4,87 - 5,04 (m, 1H) 5,09 - 5,33 (m, 1H) 8,29 - 8,64 (m, 2 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 528,2797; encontrado: 528,2812.

**Ejemplo 54**

10

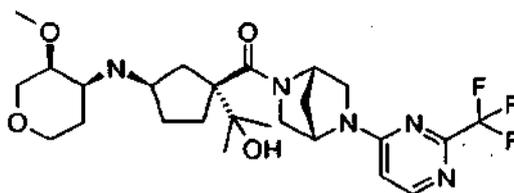
1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,99 - 1,20 (m, 6 H) 1,45 - 1,64 (m, 1H) 1,63 - 2,18 (m, 7 H) 2,25 - 2,47 (m, 2 H) 3,13 - 3,65 (m, 10 H) 3,78 - 3,91 (m, 1H) 4,12 (dd, 1H) 4,87 - 5,04 (m, 2 H) 5,20 (s a, 1H) 8,67 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 528,2797; encontrado: 528,2856.

**Ejemplo 55**

20 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

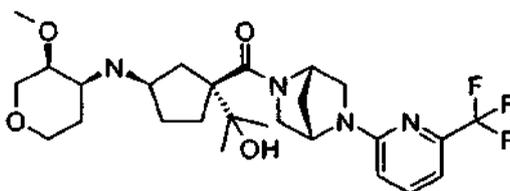
- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 - 1,20 (m, 7 H) 1,49 - 2,46 (m, 10 H) 3,16 - 3,73 (m, 10 H) 3,79 - 3,89 (m, 1H) 4,08 - 4,17 (m, 1H) 5,20 - 5,31 (m, 1H) 8,30 - 8,61 (m, 2 H) 8,84 (s, 1H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 528,2797; encontrado: 528,2863.

**Ejemplo 56**

1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 - 1,20 (m, 6 H) 1,45 - 2,48 (m, 9 H) 3,08 - 3,66 (m, 10 H) 3,80 - 3,89 (m, 1H) 4,08 - 4,17 (m, 1H) 4,85 - 5,11 (m, 1H) 5,16 - 5,29 (m, 1H) 8,27 - 8,34 (m, 1H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 528,2797; encontrado: 528,2927.

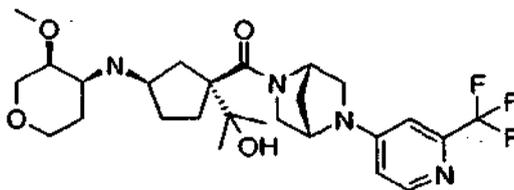
#### Ejemplo 57



10 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,82 - 1,37 (m, 6 H) 1,64 - 2,67 (m, 10 H) 3,19 - 3,78 (m, 11 H) 3,91 - 4,08 (m, 1 H) 4,15 - 4,28 (m, 1 H) 4,93 - 5,09 (m, 1H) 6,40 - 6,54 (m, 1H) 6,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H) 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 527,2845; encontrado: 527,2869.

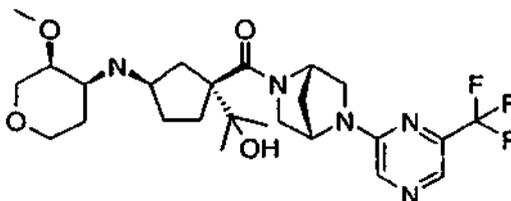
15 **Ejemplo 58**



1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

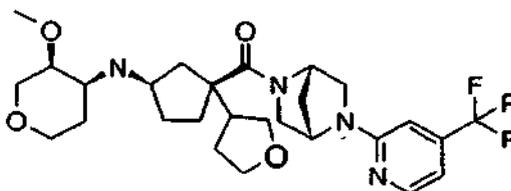
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 45. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 - 1,19 (m, 6 H) 1,47 - 1,62 (m, 1H) 1,64 - 2,46 (m, 9 H) 3,08 - 3,68 (m, 11 H) 3,80 - 3,91 (m, 1H) 4,07 - 4,18 (m, 1H) 4,75 - 5,28 (m, 2 H) 8,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H) 8,30 - 8,77 (m, 2 H). HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 527,2845; encontrado: 527,2943.

#### Ejemplo 59



25 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-((5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino]-4-O-metilpentitol

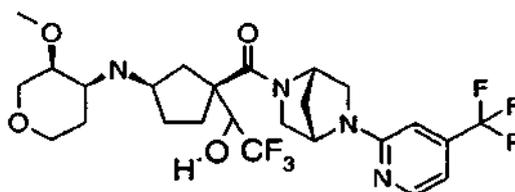
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 50. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 - 1,19 (m, 6 H) 1,45 - 2,48 (m, 10 H) 3,15 - 3,69 (m, 10 H) 3,80 - 3,90 (m, 1H) 4,07 - 4,17 (m, 1H) 4,88 - 5,31 (m, 2 H) 8,20 (s, 1H) 8,28 - 8,63 (m, 3 H). HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>: 528,2797; encontrado: 528,2905.

**Ejemplo 60/61**

((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-(tetrahydrofurano-3-il)ciclopentil)((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 3,38-3,99 (m, 17H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,90-2,39 (m, 8H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 1H).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 3,38-3,99 (m, 17H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,90-2,39 (m, 8H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 1H).

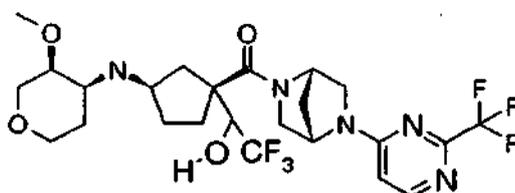
**Ejemplo 62/63**

10

((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclopentil)((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 1,6 (m, 4H).

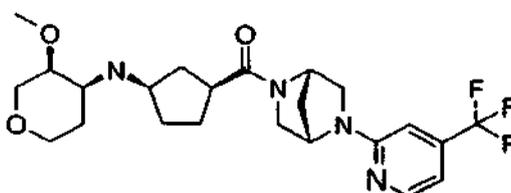
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,4 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 1,6 (m, 4H).

**Ejemplo 64**

20

((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclopentil)((1S,4S)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

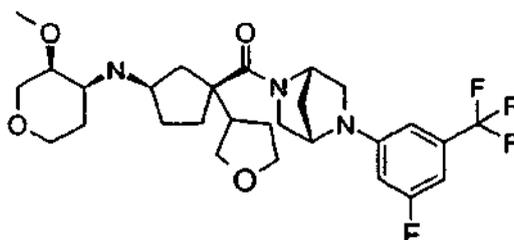
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 1,6 (m, 2H).

**Ejemplo 65**

((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentil)((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD3OD) δ 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,2, (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,30 (m, 3H), 3,2 (m, 4H), 2,0 (m, 4H), 1,8 (m, 4H).

5 **Ejemplo 66**

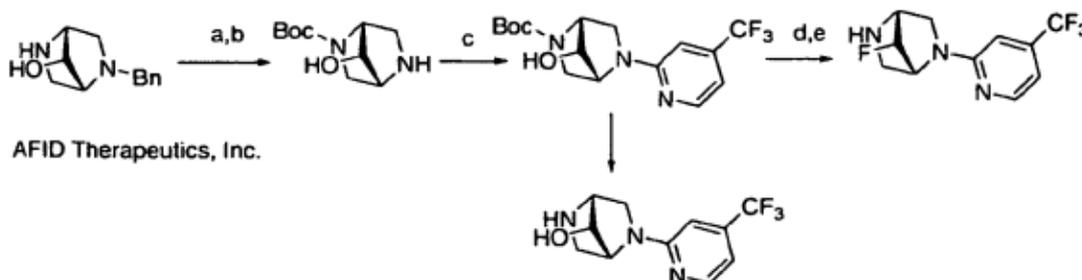


((1S,4S)-5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)((1S,3R)-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-(tetrahidrofurano-3-il)ciclopentil)metanona

10 RMN <sup>1</sup>H (400 Mhz, CD3OD), δ 6,6 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,25 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,65 (m, 2H) 3,5 (m, 2H), 3,4 (3H), 3,2 (d, J = 4 Hz, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 2H).

**Preparación de los Ejemplos 67-71**

**Esquema. Prep de F-221**



AFID Therapeutics, Inc.

a) Boc<sub>2</sub>O, DIPEA; b) NBS, CCl<sub>4</sub> después Pd/C al 10%, H<sub>2</sub>; c) Cl-piridina-CF<sub>3</sub>, DIPEA, DMF; d) DAST, DCM, 0 °C; e) HCl 4 M/dioxano, ta

15 Etapa 1. Preparación de 7-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,4S)-de terc-butilo

A una solución de alcohol (2,48 g, 11,6 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (2,0 g, 11,0 mmol) y TEA (3,4 ml, 24,2 mmol). Después de calentar la mezcla a 95 °C durante una noche, la mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O la mezcla acuosa se extrajo 2X con éter. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, EtOAc:Heptano) dio el producto (1,0 g). LC/MS (M+Na) = 382 exp, 382 obs.

20 Etapa 2. Preparación de 7-fluoro-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,4S)-de terc-butilo

25 A una solución de alcohol en DCM a 0 °C se añadió DAST gota a gota. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado/DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró para dar un aceite, que después de cromatografía (sílice, EtOAc:Heptano) dio el producto deseado (750 mg). LC/MS (M+H) = 362,1491 exp, 362,1491 obs. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,31 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,85 - 6,96 (2 H, m), 5,35 (1H, d, J = 55,6 Hz), 4,90 (1H, s. a.), 4,47 (1H, d, J = 22,7 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 10,2, 1,8 Hz), 3,47 - 3,57 (1H, m), 3,39 - 3,46 (1H, m), 3,26 - 3,32 (1H, m), 1,39 (9 H, d, J = 12,4 Hz).

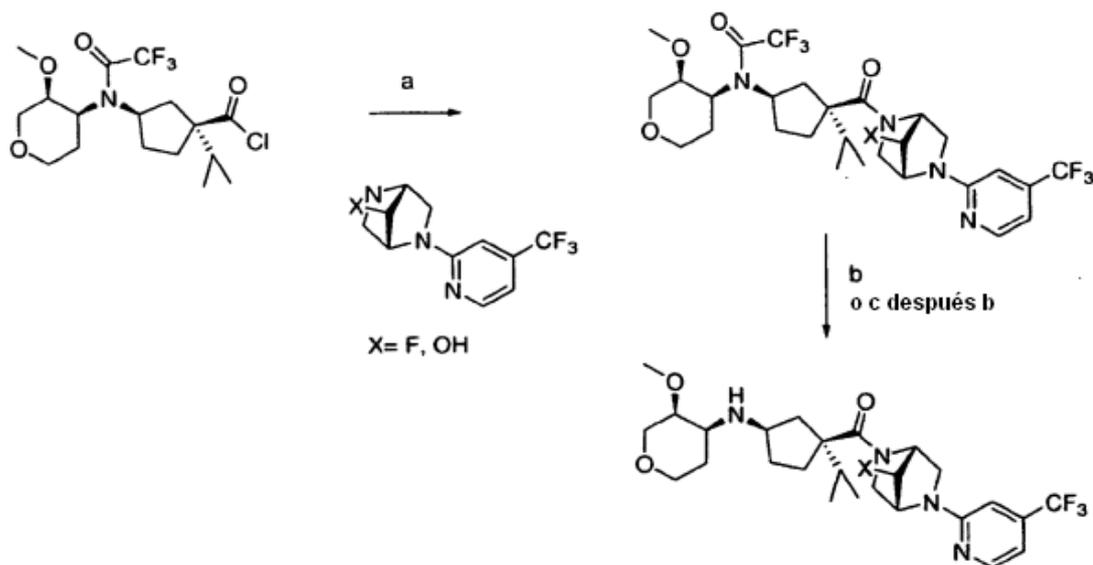
30

Etapa 3. Preparación de (1S,4R)-7-fluoro-2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

5 A una solución de 7-fluoro-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,4S)-de terc-butilo (700 mg, 1,9 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h y después se diluyó con éter para dar un precipitado que se filtró y se recogió para dar el producto en forma de la sal de HCl (506 mg). LC/MS (M+H) = 262,0967 exp, 262,1308 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,26 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,40 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 6,3, 1,0 Hz), 5,65 (1H, dd, J = 52,4, 1,9 Hz), 5,28 (1H, s), 4,70 (1H, s), 3,92 - 4,09 (2 H, m), 3,66 - 3,81 (2 H, m), 3,62 (1H, s).

Etapa 4. Preparación de (1S,4R)-7-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

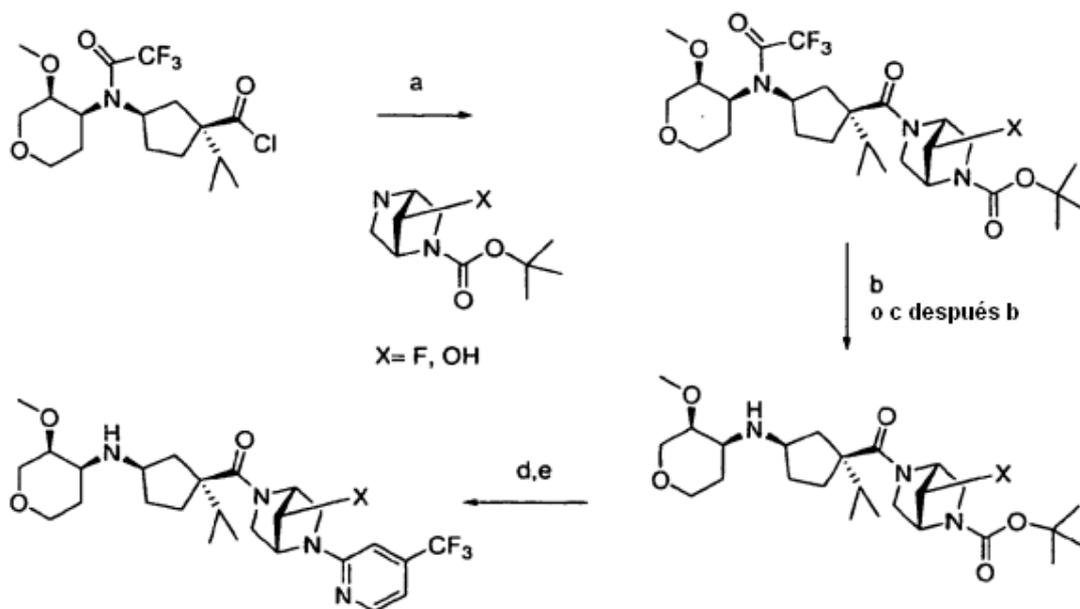
10 A una solución de 7-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,4S)-terc-butilo (5 g, 14 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h y después se diluyó con éter para dar un precipitado que se filtró y se recogió para dar el producto en forma de la sal de HCl (4,0 g). LC/MS (M+H) = 260,0 exp, 260,0 obs; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,42 - 3,50 (m, 1H) 3,67 - 3,72 (m, 1H) 3,75 - 3,82 (m, 1H) 4,16 (s a, 1H) 4,50 (d, J = 1,81 Hz, 1H) 4,72 (s a, 1H) 6,95 (d, J = 5,13 Hz, 2 H) 8,31 (d, J = 5,43 Hz, 1H) 9,34 (s a, 1H) 9,75 (s a, 1 H).

**Esquema 5**

15

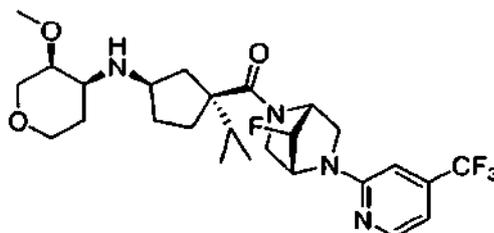
a) DCM, TEA, R1R2NH, ta; b) NaOH al 50 %, EtOH, ta; c) DAST, DCM, 0 °C.

Esquema 6



a) DCM, TEA, R1R2NH, ta; b) NaOH al 50 %, EtOH, ta; c) DAST, DCM, 0 °C; d) HCl 4 N/dioxano; e) Pir-CI Et<sub>3</sub>N, DMSO, 100 °C.

Ejemplo 67

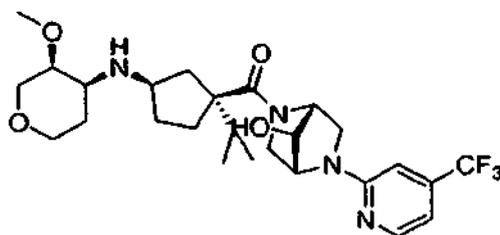


5

((1R,4R,7S)-7-fluoro-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)((1S,3R)-1-isopropil-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentil)metanona

Se prepara de manera análoga a la del ejemplo 1, excepto en que se usa (1R,4R,7R)-7-fluoro-2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano como la amina de acoplamiento. LC/MS (M+H) = 529 exp, 529 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,31 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,92 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 5,39 (1H, d, J = 55,6 Hz), 4,81 - 4,98 (2 H, m), 3,78 -3,88 (1H, m), 3,66 - 3,75 (2 H, m), 3,57 - 3,65 (1 H, m), 3,37 - 3,43 (1H, m), 3,23 - 3,31 (2 H, m), 3,15 - 3,22 (4 H, m), 3,06 - 3,10 (1H, m), 2,95 - 3,03 (1H, m), 2,68 - 2,77 (1H, m), 2,22 - 2,32 (1H, m), 1,93 - 2,09 (2 H, m), 1,61 - 1,72 (2 H, m), 1,35 - 1,53 (3 H, m), 1,21 - 1,29 (1H, m), 1,08 - 1,20 (1H, m), 0,82 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 0,64 - 0,77 (4 H, m).

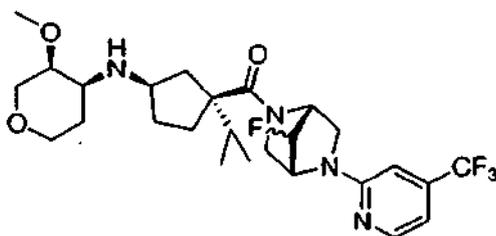
15 Ejemplo 68



((1R,4R,7S)-7-hidroxi-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((1S,3R)-1-isopropil-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentil)metanona

A una solución del cloruro de (1S,3R)-1-isopropil-3-(2,2,2-trifluoro-N-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)ciclopentanocarbonilo (185 mg, 0,463 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,161 ml, 1,16 mmol) y (1R,4R,7R)-7-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (100 mg, 0,386 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h. a TA. Después, la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 X 3 ml) y salmuera (1 X 3 ml). La fase orgánica después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía con (EtOAc al 100 % - MeOH al 70 %/EtOAc) para producir producto protegido de TFA, que después se trató con NaOH 2 N (0,5 ml, 1 mmol) en THF (2 ml) a TA durante 4 h., después se purificó por cromatografía con (EtOAc al 100 % - MeOH al 100 %) para producir 60 mg del producto deseado (30 %). LC/MS (M+H) = 527,2845 exp, 527,2996 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,64 - 0,76 (m, 4 H) 0,77 - 0,88 (m, 3 H) 1,13 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 1,34 (s a, 1H) 1,36 - 1,48 (m, 3 H) 1,66 (dt, J = 7,69, 3,84 Hz, 1H) 1,77 - 1,90 (m, 1H) 1,99 (dt, J = 13,55, 6,77 Hz, 2 H) 2,29 (dd, J = 12,08, 8,05 Hz, 1H) 2,73 - 2,79 (m, 1H) 2,97 - 3,04 (m, 1H) 3,07 - 3,14 (m, 2 H) 3,15 - 3,24 (m, 5 H) 3,59 (s a, 1H) 3,61 - 3,72 (m, 2 H) 3,75 - 3,88 (m, 1H) 4,26 (d, J = 0,73 Hz, 1H) 4,44 - 4,55 (m, 2 H) 5,72 (d, J = 3,29 Hz, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 2 H) 8,27 (d, J = 5,49 Hz, 1H).

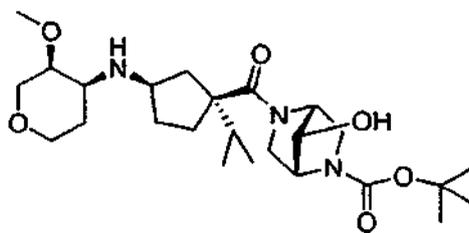
### Ejemplo 69



((1R,4R)-7-fluoro-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)((1S,3R)-1-isopropil-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentil)metanona

2,2,2-trifluoro-N-((1R,3S)-3-((1R,4R,7S)-7-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)-3-isopropil)ciclopentil)-N-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (30 mg, 0,057 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió DAST (0,025 ml, 0,086 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se purificó por cromatografía (de EtOAc al 10 % a MeOH al 100 %) para producir el producto deseado (16 mg, 32 %). LC/MS (M+H) = 529,2802 exp, 529,3112 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,67 - 0,78 (m, 5 H) 0,82 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 1,23 (s a, 1H) 1,50 (d, J = 3,66 Hz, 3 H) 1,75 (d, J = 4,39 Hz, 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 1H) 2,24 - 2,32 (m, 1 H) 2,98 (s, 1H) 3,12 (s a, 1H) 3,18 - 3,23 (m, 4 H) 3,31 - 3,34 (m, 1H) 3,40 (d, J = 10,98 Hz, 1H) 3,62 (d, J = 12,08 Hz, 1H) 3,72 (d, J = 10,62 Hz, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 1H) 4,87 (s a, 1H) 4,90 - 4,96 (m, 1H) 5,31 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 5,40 - 5,46 (m, 1H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 8,31 (d, J = 5,49 Hz, 1H).

### Ejemplo preparativo 70

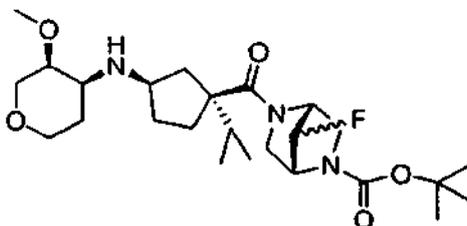


7-Hidroxi-5-((1S)-1-isopropil-3-(3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentanocarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,4R,7S)-terc-butilo

A una solución del ácido (1S,3R)-1-isopropil-3-(2,2,2-trifluoro-N-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)ciclopentanocarboxílico (0,95 g, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se añade cloruro de oxalilo (623 mg, 4,98 mmol) y DMF (3 gotas). La mezcla se deja calentar a TA y se agita durante 2 h. Después se concentró. El cloruro de ácido se disolvió de nuevo en DCM (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con 7-hidroxi-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1R,4R,7S)-terc-butilo (534 mg, 0,249 mmol), seguido de Et<sub>3</sub>N (0,1 ml, 0,75 mmol). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 2 h. Después, la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (1 X 5 ml) y salmuera (1 X 5 ml). La fase orgánica después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía (EtOAc al 100 % - MeOH al 60 %/EtOAc) para producir el compuesto intermedio en bruto que se secó y se concentró. Después, se disolvió en EtOH (2 ml) y se trató con NaOH (3 ml, 7,5 mmol) durante una noche. La mezcla de reacción después se purificó por cromatografía (EtOAc al 100 % - MeOH al 100 %) para

producir el producto deseado (300 mg, 25 %). LC/MS (M+H) = 482,3230 exp, 482,3334 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,67 (dd, *J* = 6,95, 3,66 Hz, 3 H) 0,80 (dd, *J* = 6,59, 2,93 Hz, 3 H) 1,22 (s a, 1H) 1,35 - 1,41 (m, 12 H) 1,43 - 1,48 (m, 2 H) 1,55 - 1,68 (m, 2 H) 1,85 - 1,93 (m, 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 1H) 2,16 - 2,28 (m, 1H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 2,97 - 3,02 (m, 1H) 3,03 - 3,10 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 5 H) 3,37 - 3,47 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 1H) 3,61 - 3,74 (m, 1H) 3,81 - 3,89 (m, 1H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 4,24 (s a, 1H) 5,65 - 5,77 (m, 1H).

#### Ejemplo preparativo 71



7-Fluoro-5-((1S,3R)-1-isopropil-3-((3S,4S)-3-metoxi-tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)ciclopentanocarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

- 10 7-Hidroxi-5-((1S)-1-isopropil-3-(2,2,2-trifluoro-N-(3-metoxi-tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)ciclopentanocarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,173 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió DAST (0,036 ml, 0,259 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se purificó por cromatografía (de EtOAc al 10 % a MeOH al 100 %) para producir el producto protegido de TFA, que después se trató con NaOH 2,5 N (0,014 ml, 0,5 mmol) en THF (2 ml) a TA durante 4 h., después se purificó por
- 15 cromatografía con (EtOAc al 100 %-MeOH al 100 %) para producir 12 mg del producto deseado (14 %). LC/MS (M+H) = 484,3187 exp, 484,3197 obs; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,63 - 0,72 (m, 3 H) 0,81 (dd, *J* = 7,14, 1,65 Hz, 3 H) 1,22 (s a, 1H) 1,36 - 1,48 (m, 13 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,16 - 2,28 (m, 1H) 2,68 - 2,79 (m, 1H) 2,95 - 3,05 (m, 1H) 3,15 (s a, 1H) 3,17 - 3,29 (m, 7 H) 3,52 (d, *J* = 10,62 Hz, 2 H) 3,66 - 3,74 (m, 1H) 3,82 - 3,90 (m, 1H) 4,27 - 4,37 (m, 1H) 4,69 (s a, 1H) 5,08 - 5,35 (m, 1H).

#### 20 Datos biológicos

Ensayos in vitro de CCR2

- La capacidad de los nuevos compuestos de la invención para antagonizar la función del receptor de quimioquinas (por ejemplo, CCR2) se puede determinar usando una selección adecuada (por ejemplo, ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, se puede ensayar un agente en un ensayo de acidificación extracelular, ensayo de flujo
- 25 de calcio, ensayo de unión a ligandos o ensayo de quimiotaxis (véase, por ejemplo, Hesselgesser y col., J Biol. Chem. 273 (25): 15687-15692 (1998); documento WO 00/05265 y documento WO 98/02151).

- En un ensayo adecuado, se usa una proteína CCR2 que se puede aislar o derivar recombinantemente, la cual tiene al menos una propiedad, actividad o característica funcional de una proteína CCR2 de mamífero. La propiedad
- 30 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 mamífero, inducción de aumento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico [Ca<sup>++</sup>]<sub>i</sub>), función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis o liberación de mediadores inflamatorios por leucocitos) y similares.

- En un ejemplo de ensayo de unión, una composición que contiene una proteína CCR2 o variantes de la misma se mantiene en condiciones adecuadas para la unión. El receptor de CCR2 se pone en contacto con un compuesto a
- 35 ensayar y se detecta o se mide la unión.

- En un ejemplo de ensayo basado en células, se usan las células que se transfectan establemente o transitoriamente con un vector o un casete de expresión que tiene una secuencia de ácidos nucleicos que codifica el receptor de CCR2. Las células se mantienen condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un agente en condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar usando técnicas
- 40 convencionales. Por ejemplo, el grado de unión se puede determinar con respecto a un control adecuado. Además, una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contiene el receptor se puede usar en lugar de células enteras.

- La detección de la unión o de la formación de complejos en un ensayo se puede detectar directa o indirectamente. Por ejemplo, el agente se puede marcar con una marca adecuada (por ejemplo, marca fluorescente, marca, marca isotópica, marca enzimática y similares) y la unión se puede determinar por detección de la marca. La unión
- 45 específica y/o competitiva se puede evaluar mediante estudios de competición o de desplazamiento, usando un agente sin marcar o un ligando como un competidor.

La actividad antagonista de CCR2 de los compuestos de la invención se puede indicar como la concentración de inhibidor necesaria para un 50 % de inhibición (valores de  $CI_{50}$ ) de unión específica en los ensayos de unión a receptores usando MCP-1 marcado con  $^{125}I$ , como ligando, y Células Mononucleares Sanguíneas Periféricas (PBMC) preparadas a partir de sangre entera humana normal mediante centrifugación en gradiente de densidad. La unión específica se define 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 aún detectada en presencia de exceso de competidor sin marcar (por ejemplo, MCP-1).

#### **$CI_{50}$ de unión a CCR2**

Se usaron PBMC humanas para ensayar los compuestos de la invención en un ensayo de unión. Por ejemplo, se incubaron de 200.000 a 500.000 células con MCP-1 marcado con  $^{125}I$  de 0,1 a 0,2 nM, con o sin competidor sin marcar (MCP-1 10 nM) o diversas concentraciones de los compuestos a ensayar. MCP-1 marcados con  $^{125}I$ , se prepararon mediante procedimientos adecuados o se adquirieron en proveedores comerciales (Perkin Elmer, Boston MA). Las reacciones de unión se realizaron en 50 a 250  $\mu$ l de un tampón de unión que consiste en HEPES 1 M a pH 7,2 y BSA al 0,1 % (albúmina de suero bovino), durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron mediante la cosecha de las membranas mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) que se empaparon previamente en polietilenimina al 0,3 % o Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS). Los filtros se aclararon con aproximadamente 600  $\mu$ l de tampón de unión que contenía NaCl 0,5 M o PBS, después se secaron y la cantidad de radiactividad unida se determinó por recuento en un Contador Gamma (Perkin Elmer).

Más específicamente, el siguiente ensayo se puede usar para determinar los valores de  $CI_{50}$  para los compuestos de la presente invención.

#### **Ensayo de unión a moléculas pequeñas ( $^{125}I$ hMCP-1) de hCCR2**

Se han usado los siguientes reactivos y suministros en el ensayo precedente:

MCP-1  
Biosource N° PHC1013  
1 mg  
reconstituir con 2 ml de tampón de unión (0,5 mg por ml o 60  $\mu$ M)

MCP-1 marcado con  $^{125}I$   
Perkin Elmer N° NEX332  
25  $\mu$ Ci  
reconstituir con 0,2 ml de PBS

RPMI 1640 con L-glutamina  
MediaTech/Cellgro N° 10-040-CM

BSA  
Sigma N° A2153

HEPES  
solución 1 M  
MediaTech/Cellgro N° 25-060-CL

NaCl  
Sigma N° S7653

#### **Suministros**

Placas para Filtros BV Multiscreen  
Millipore N° MABVN1250

Puntas para Perforación Multiscreen  
Millipore N° MADP19650

Colector de Distribución de Vacío para Sistema de Filtración Multiscreen  
Millipore N° MAVM0960R

Los contenidos del envase para leucoforesis humana normal, disponibles en Biological Specialty Corporation, Colmar, PA., se diluyen a 1:1 con PBS, se dividen en tubos cónicos de 50 ml (preferentemente con menos de 40 ml por tubo) y se refuerzan con 10 ml de Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare 17-1440-02). Los tubos se centrifugan a 2800 rpm en una centrifuga clínica a temperatura ambiente durante 30 minutos, sin freno. La fase de plasma se succiona y se recoge la fase de la capa leucocítica. La fase de la capa leucocítica recogida se lava dos veces con 50 ml de PBS y se centrifuga a 1400 rpm con freno. Las células se cuentan. Las células después se diluyen a  $1 \times 10^7$

## ES 2 415 430 T3

células por ml en tampón de unión. Placas de 96 pocillos (tal como, por ejemplo, placas MultiScreen96 de Millipore) se humedecen previamente con aproximadamente 100  $\mu$ l de tampón de unión (RPMI + BSA al 0,1 % + HEPES 20 mM) y se transfieren justo antes de la adición del compuesto.

- 5 Las placas con el compuesto a ensayar se pueden almacenar o administrar ventajosamente con un sistema automatizado, tal como, por ejemplo, TelCel (Hamilton Storage Technologies, Inc., 103 South Street, Hopkinton, MA 01748 Estados Unidos de América). 5  $\mu$ l de compuestos de ensayo 50  $\mu$ M en DMSO al 100 % se salpican en placas de 96 pocillos de polipropileno con fondo en U.

Se añaden 245  $\mu$ l por pocillo de Tampón de Unión a cada pocillo para concentración del compuesto 1  $\mu$ M en DMSO al 2 %.

- 10 Se transfieren 50  $\mu$ l de compuesto 1  $\mu$ M a placas de Millipore humedecidas previamente. Se añaden 50  $\mu$ l por pocillo de  $1 \times 10^7$  células por ml de PBMC humanas recién preparadas.

Las muestras se incuban previamente a temperatura ambiente durante 30 minutos o 1 hora.

Se añaden 50  $\mu$ l de 125-I-hMCP-1 450 pM (Perkin-Elmer/NEN N° de cat NEX332025UC) para una concentración final de 125-I-hMCP-1 de 150 pM por pocillo.

- 15 La concentración final del compuesto de ensayo es 0,333  $\mu$ M en un volumen total de 150  $\mu$ l con DMSO al 0,67 % en todos los pocillos. Los controles para este ensayo consisten en una inhibición de un 0 % y una inhibición de un 100 % con hMCP-1 1  $\mu$ M (condiciones de saturación). Todos los pocillos se ejecutan por duplicado. Los controles pueden ser en réplicas de ocho.

Las muestras se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- 20 El tampón se succiona a través de las placas Millipore. Las placas se lavan tres veces con Tampón De Lavado (RPMI + BSA al 0,1 % + HEPES 20 mM + NaCl 0,4 M).

Se retira la placa del elemento colector inferior. Se permite que los filtros de las placas se sequen. Los filtros se perforan a continuación en tubos de plástico.

Finalmente, la muestra se cuenta en un Contador Gamma.

- 25 Todas las placas de  $CI_{50}$  se repitieron para un  $n = 2$ .

La siguiente tabla resume los valores de  $CI_{50}$  identificados a través del ensayo descrito.

**Tabla 1. Datos Biológicos**

Ejemplo	$CI_{50}$ (nM) 30 min de inc. pre.	$CI_{50}$ (nM) 1 h de inc. pre.
1	2,47	
2	3,16	
3	17,8	
4	3,98	
5	13,3	
6	1,73	
7	17,1	
8	10,7	
9	30,7	
10	83,8	
11	6,72	2,44
12	11,1	1,7
13	25,4	3,68
14	10,4	2,3
15	40	4,6
16	9,95	1,1

ES 2 415 430 T3

(continuación)

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM) 30 min de inc. pre.	CI <sub>50</sub> (nM) 1 h de inc. pre.
17	13,7	5,8
18	37,6	8,5
19	20,4	6,35
20	8,59	
21		3,1
22		1,1
23		0,94
24	79,7	8,87
25	6,58	0,93
26	29,3	7,85
27	16,2	2,04
28		1,88
29		2,75
30	32,9	11,8
31		6,35
32	13,8	11,7
33	57,3	11,7
34	66,5	6,94
35	28,4	5,52
36	12,6	2,19
37		3,68
38	68,7	2,02
39	82,9	5,81
40	18,3	
41	63,6	
42	70,9	
43	47,3	
44		8,1
45	25,3	
46	3,19	
47	6,16	
48	25,3	
49	35,8	
50	7,14	
51	22,8	
52	5,4	
53	27,6	
54	8,46	
55	28,3	

(continuación)

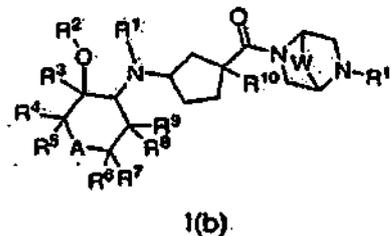
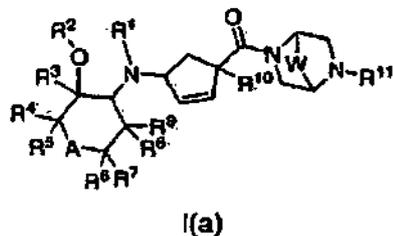
Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM) 30 min de inc. pre.	CI <sub>50</sub> (nM) 1 h de inc. pre.
56	32,8	
57	4,34	
58	38,5	
59	17,7	
60	2,4	
61	5,9	
62	1,3	
63		1,1
64		4,7
65		1,5 % a 300nM
66	1,7	
67	3,4	
68	5,4	
69	4,3	
70	8,7	
71	3,7	

Modelo de nefropatía diabética en ratas

Un modelo de nefropatía diabética en ratas se usó para determinar el efecto protector renal de la inhibición farmacológica de CCR2. El modelo en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ) se ha usado ampliamente para estudiar la progresión de la enfermedad renal diabética. La inyección de STZ causa la destrucción inmediata de las células  $\beta$  pancreáticas, en consecuencia la hiperglucemia y el avance de la nefropatía es similar a los observados en diabetes mellitus humana. Se indujo diabetes en ratas Wistar macho mediante administración única de STZ (45 mg/kg, iv). Tres días después de la inducción de diabetes, se evaluaron los niveles de glucosa en sangre en ayunas. Los animales con niveles de glucosa en sangre en ayunas superiores a 200 mg/dl se incluyeron en el estudio. Después se iniciaron todos los tratamientos. Se administró 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-((1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol a dosis de 0,03, 0,3, 1 y 10 mg/kg (mpk) (en la comida) durante 11 semanas. Se obtuvieron muestras de orina de 24 horas a 1, 4, 8 y 11 semanas después del tratamiento para evaluar la excreción de albúmina urinaria a las 24 horas (UAE). Como era de esperar, siguiendo a la inducción de la diabetes hubo una elevación persistente en la UAE en el transcurso de 11 semanas de este estudio. El tratamiento con 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-((1R,3S)-3-isopropil-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol redujo significativamente la UAE a dosis de 0,3 mpk (1,73  $\pm$  0,69 mg/24 h), 1 mpk (1,09  $\pm$  0,20 mg/24 h) y 10 mpk (0,71  $\pm$  0,22 mg/24 h) en comparación con las ratas STZ sin tratar (4,32  $\pm$  1,34 mg/24 h) en la semana 8 y a todas las dosis (2,17  $\pm$  1,31, 1,96  $\pm$  0,85, 1,66  $\pm$  0,65, y 1,02  $\pm$  0,32 mg/24 h, a 0,03, 0,3, 1 y 10 mpk de dosis, respectivamente, frente a 6,36  $\pm$  2,08 mg/24 h, ratas STZ sin tratar) en la semana 11. Estos datos demuestran que la inhibición farmacológica de CCR2 proporciona protección renal durante el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética y apoyan el antagonismo de CCR2 como una nueva estrategia terapéutica para tratar la enfermedad renal diabética.

## REIVINDICACIONES

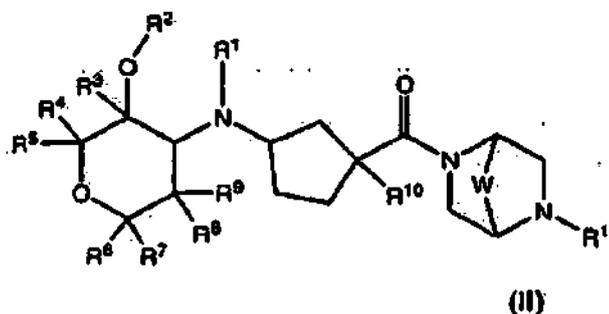
1. Un compuesto de Fórmula I(a) o I(b):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

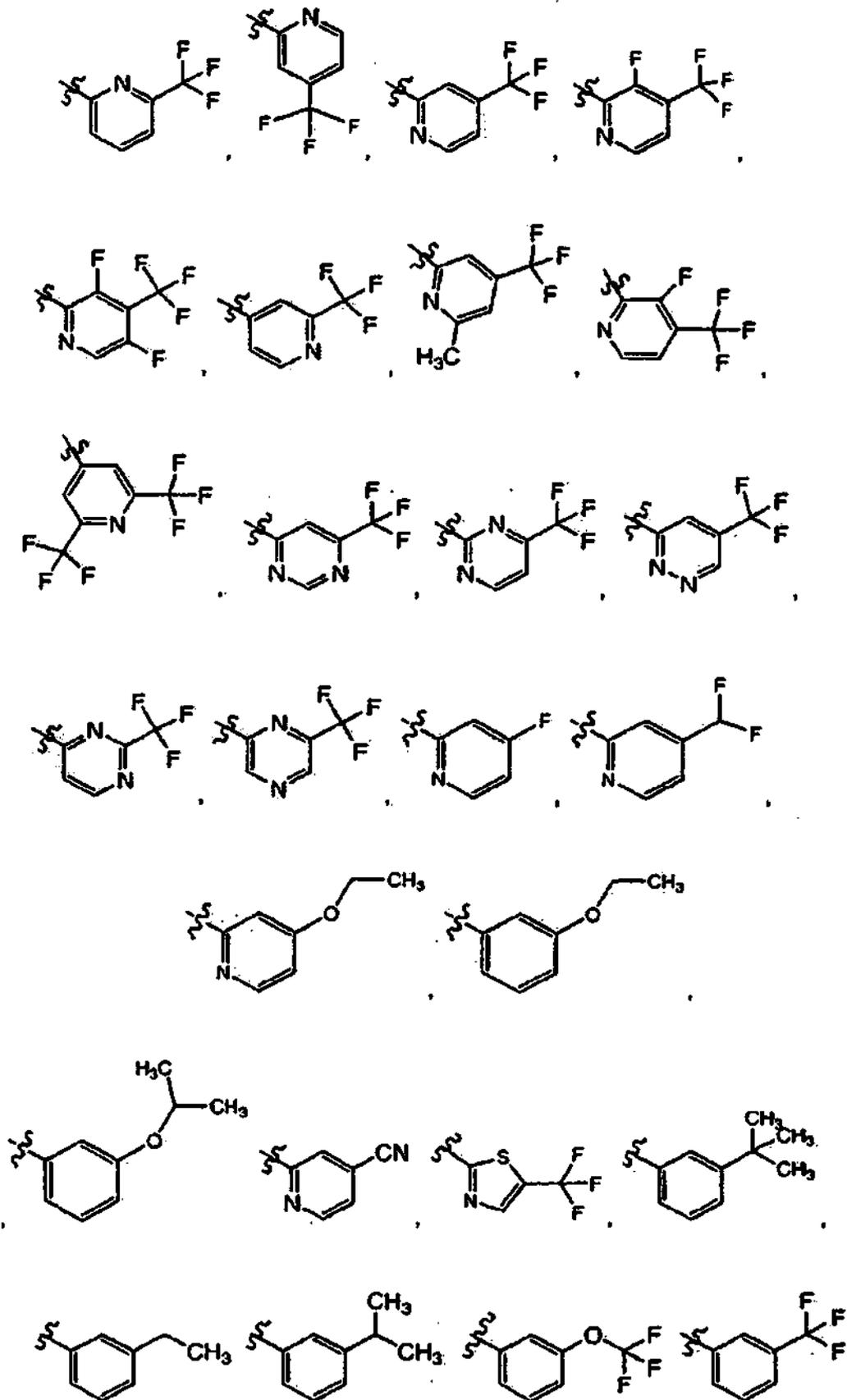
- 5 A es O o CF<sub>2</sub>;  
 W es CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, C(O), CHOR<sup>15</sup>, CHF, CF<sub>2</sub>, O o S  
 R<sup>1</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halo, OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub> (alquilo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, OCOR<sup>12</sup>, en los que dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH, CN o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;  
 10 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno, independientemente, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, OCOR<sup>12</sup>, en donde dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH, CN o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;  
 15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en conjunto pueden formar un anillo de 5-8 miembros;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados en conjunto pueden formar un anillo de 5-8 miembros;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, independientemente, H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, OCOR<sup>12</sup>, en donde dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;  
 20 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno, independientemente, H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, OCCR<sup>12</sup>, en donde dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;  
 25 o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclico de 3-7 miembros;  
 o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclico de 3-7 miembros;  
 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros condensados o un grupo heterocicloalquilo de 3-7 miembros;  
 R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi cicloalquilo, OH, heterocicilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), amino, arilo o CN,  
 30 R<sup>11</sup> es arilo o heteroarilo, dicho R<sup>11</sup> opcionalmente, independientemente sustituido con uno o más alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH, amino, C(O)NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub> o CN;  
 R<sup>12</sup> es H, alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>13</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u OH;  
 R<sup>14</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u OH; y  
 35 R<sup>15</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) en donde arilo es un grupo carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenililo, indenilo, naftilo; o un carbociclo aromático condensado con un heterociclo tal como benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzooxazol, benzoimidazol, isoquinolinilo, isoindolilo, benzotriazol, indazol y acridinilo.

2. Un compuesto de Fórmula II:

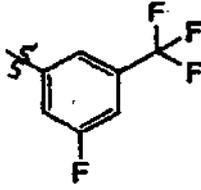




6. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>11</sup> es

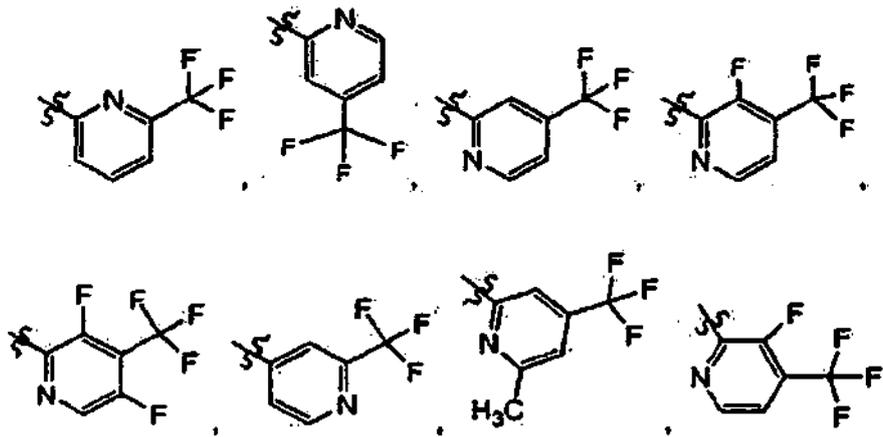


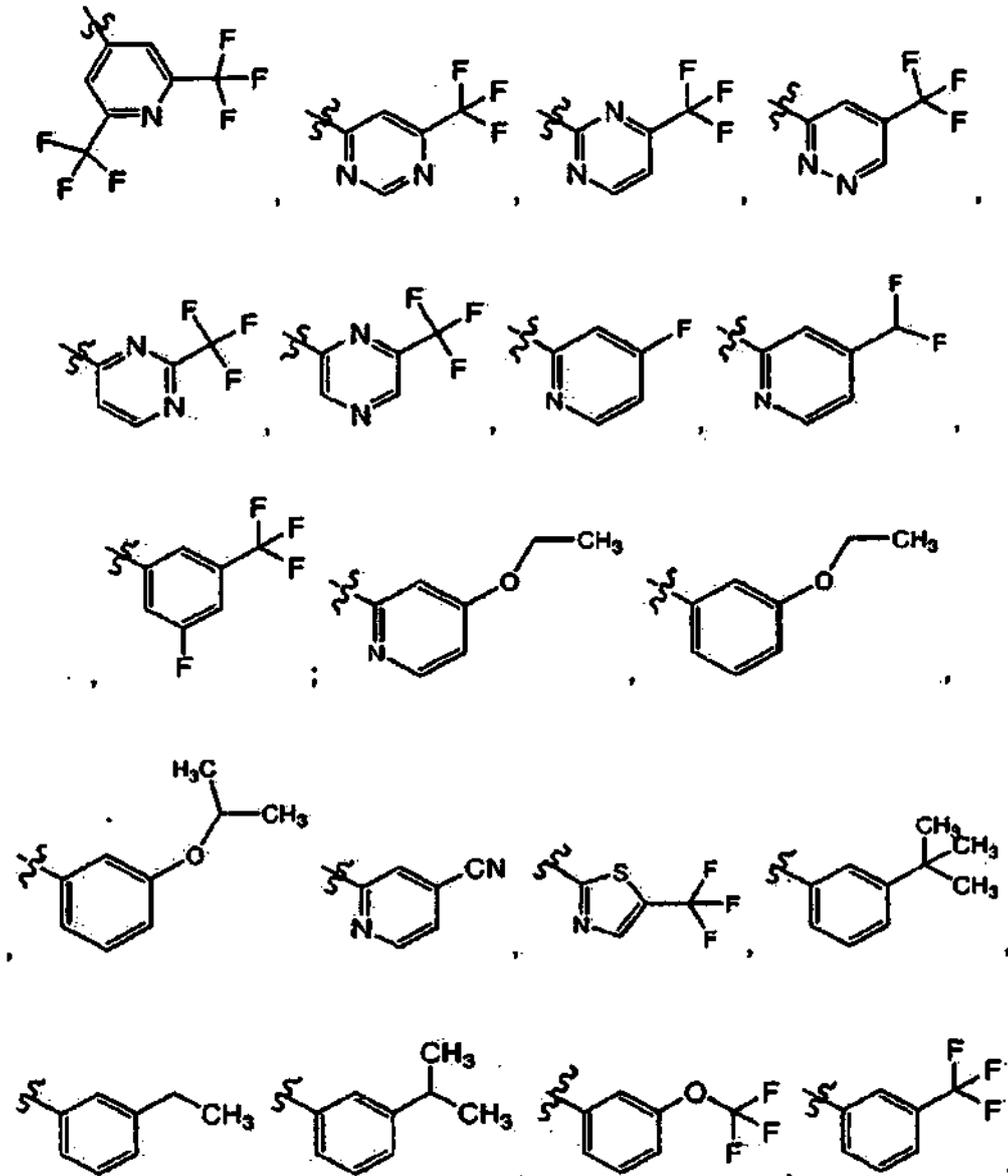
o



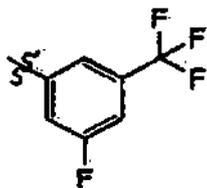
7. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>11</sup> es

5

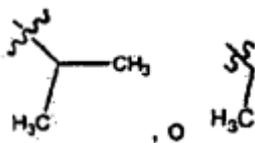




o

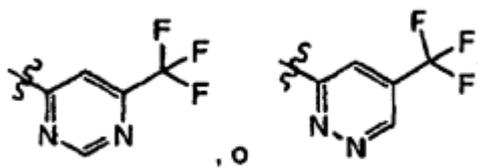


8. El compuesto o la sal de la reivindicación 7 en el que R<sup>10</sup> es



5

y  
R<sup>11</sup> es

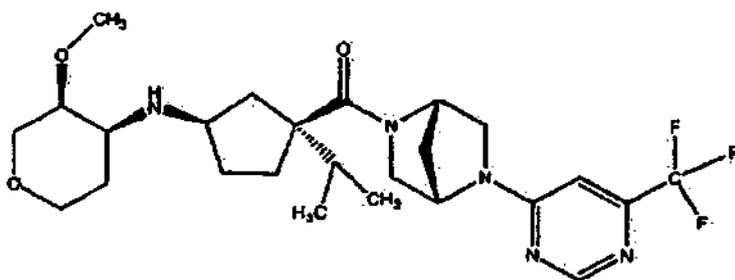


9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 5 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 10 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 15 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-etil-3-(((1S,4S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-metil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 20 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-metil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 25 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 30 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-(6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il) carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 35 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1] hept-2-il)carbonil)-3-isopropilciclopentil]amino)-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 40 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(((1S,4S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-isopropilciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 45 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-isopropil-3-(((1S,4S)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-2,5-diazabicyclo [2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(((1S,4S)-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2,5-diazabicyclo(2,2,1] hept-2-il)carbonil)-3-isopropilciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 50 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 55 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)ciclopentil]amino)-4-O-metil-D-eritro-pentitol;
- 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-(((1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-(((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-di-

azabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3(1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-di-  
 azabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-  
 5 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2-difluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-  
 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-  
 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 10 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)  
 piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)  
 piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 15 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)  
 pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)  
 piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)  
 20 pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)  
 pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-y1}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-4-O-metil-3-[[{(1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-((1S,4S)-5-[5-(trifluorometil)piri-  
 dazin-3-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1S,4S)-4-isopropil-4-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-  
 25 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopent-2-en-1-il]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1S,4S)-4-isopropil]-4-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-  
 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopent-2-en-1-il]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1S,4S)-4-isopropil]-4-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-  
 30 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopent-2-en-1-il]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1S,4S)-4-isopropil]-4-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-  
 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopent-2-en-1-il]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-3-[[{(1R,3S)-3-[[{(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil]-3-  
 etiliciclopentil]amino}-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-anhidro-3-[[{(1R,3S)-3-[[{(1S,4S)-5-(terc-butoxicarbonil)-2,5-diazabicyclo(2,2,1]hept-2-il}carbonil]-  
 35 3-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopentil]amino}-2,3-didesoxi-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-  
 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-  
 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 40 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-  
 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino]-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-  
 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol  
 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-  
 45 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-  
 diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[{(1R,3S)-3-(1-hidroxiciclobutil)-3-((1S,4S)-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-  
 2,5-diazabicyclo(2,2,1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metil-D-eritro-pentitol;  
 50 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo  
 [2.2.1]hept-2-il}Carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-{{3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo  
 [2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,5-diazabicyclo  
 55 (2,2,1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-2,5-diazabicyclo  
 [2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,5-diazabicyclo  
 [2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol;  
 60 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,5-diazabicyclo  
 [2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol;  
 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-{{5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-2,5-diazabicyclo  
 [2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-metilpentitol; y 1,5-Anhidro-2,3-didesoxi-3-[[3-(1-hidroxi-1-  
 metiletil)-3-{{5-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il}carbonil}ciclopentil]amino}-4-O-  
 65 metilpentitol;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

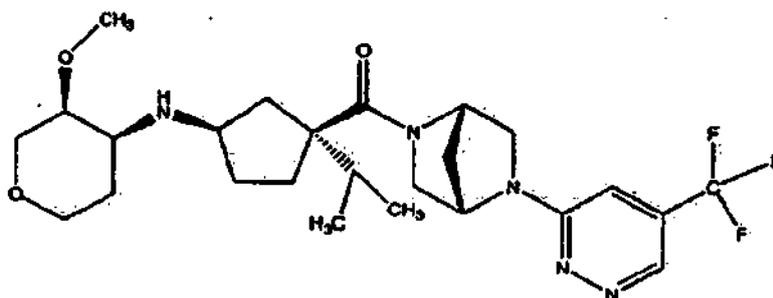
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo.

10 13. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en medicina.

14. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o la actividad de un receptor de quimioquinas en un paciente.

15 15. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor, rechazo al trasplante, diabetes, fibrosis hepática, enfermedad vírica, cáncer, asma, rinitis alérgica estacional y perenne, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia alimentaria, envenenamiento por escombroides, psoriasis, espondiloartropía sin diferenciar, gota, urticaria, prurito, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad trombótica, otitis media, fibrosis, cirrosis hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad de Alzheimer, sepsis, reestenosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del colon irritable, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis, nefritis, dermatitis atópica, ictus, lesión nerviosa aguda, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos oculares u obesidad.

20