(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 432 570**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2007** **E 07843698 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2084146**

(54) Título: **Derivados cíclicos como moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas**

(30) Prioridad:

04.10.2006 US 849367 P
02.10.2007 US 976829 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2013

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

(72) Inventor/es:

CARTER, PERCY H. y
CORNELIUS, LYNDON A. M.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 570 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados cíclicos como moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a estos compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes, y en particular, la artritis reumatoide y el rechazo de transplantes.

Antecedentes de la técnica

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas de peso molecular de 6 a 15 kDa, que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en: Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445 y Rollins, “Blood” 1997, 90, 909-928). Hay dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, en función de si las dos primeras cisteínas de la secuencia de aminoácidos están separadas por un solo aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como interleucina-8 (IL-8), proteína-2 activadora de neutrófilo (NAP-2) y proteína de actividad estimuladora del crecimiento del melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para los neutrófilos y los linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1α, MIP-1β, las proteínas quimiotácticas monocíticas (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (1 y 2) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalcina (una quimiocina CX_3C) que no pertenecen a ninguna de las subfamilias de quimiocinas principales.

Las quimiocinas se unen a receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G (recapitulado en: Horuk, *Trends Pharm. Sci.* 1994, 15, 159-165) que se denominan "receptores de quimiocina". En la unión con sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, dando lugar, entre otras respuestas, a un aumento rápido de la concentración del calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, mayor expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración de células. Hay al menos diez receptores de quimiocinas humanos que se unen con o responden a quimiocinas CC con las siguientes patrones característicos (recapitulados en Zlotnik y Oshie, “Immunity” 2000, 12, 121): CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1α, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Neote *et al., Cell* 1993, 72, 415-425 y Luster, *New, Eng. J. Med*. 1998, 338, 436-445); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.* EEUU 1994, 91, 2752-2756, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, etotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, *et al., J. Biol. Chem*. 1995, 270, 16491-16494 y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC] (Power *et al., J. Biol. Chem*. 1995, 270, 19495-19500 y Luster, *New Eng. J. Med*. 1998, 338, 436-445); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1α, RANTES, MIP-1β] (Sanson *et al., Biochemistry* 1996, 35, 3362-3367); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba *et al., J. Biol. Chem*. 1997, 272, 14893-14898); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie *et al., J. Leukoc. Bio*l. 1997, 62, 634-644); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [I-309] (Napolitano *et al., J. Immunol.,* 1996, 157, 2759-2763), CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini *et al., DNA y Cell Biol.* 1997, 16, 1249-1256); y CCR-11 [MCP-1, MCP-2 y MCP-4] (Schweickert, *et al., J. Biol. Chem.* 2000, 275, 9550).

Además, se ha demostrado que los receptores de quimiocinas de mamíferos, citomegalovirus de mamíferos, virus del herpes y los poxvirus expresan, en células infectadas, proteínas con las propiedades de uniones de los receptores de quimiocinas (recapitulado en: Wells y Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.* 1997, 8, 741-748). Las quimiocinas CC humanas tales como RANTES y MCP-3 pueden provocar la movilización rápida del calcio mediante estos receptores víricamente codificados. La expresión del receptor puede permitirse para la infección permitiendo la subversión de vigilancia del sistema inmune normal y la respuesta a la infección. Es más, los receptores de quimiocinas humanas tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8 pueden actuar como correceptores para la infección de células de mamífero por microbios como, por ejemplo, con los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Las quimiocinas y sus receptores afines se han visto implicados como mediadores importantes de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas; así como también patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis (recapitulado en: P. H. Carter, *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510; Trivedi, *et al., Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191; Saunders y Tarby, *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack y Schall, *Nature Medicine* 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina proteína inflamatoria macrófaga 1 (MIP-1α) y su receptor 1 de quimiocina CC (CCR-1) desempeñan un papel central en la atracción de los leucocitos a sitios de inflamación y, por consiguiente, activan estas células. Cuando la quimiocina MIP-1α se une a CCR-1, esta induce un aumento rápido de la concentración de calcio intracelular, una mayor expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y la promoción de la migración de los leucocitos.

Además, se ha proporcionado experimentalmente la demostración de las propiedades quimiotácticas de MIP-1α en los seres humanos. Cuando se inyectó por vía intradérmica MIP-1α a sujetos humanos, experimentaron una afluencia rápida y significativa de leucocitos hacia el sitio de la inyección (Brummet, M. E., *J. Immun*. 2000, 164, 3392-3401).

La demostración de la importancia de la interacción entre MIP-1α y CCR-1 se ha proporcionado mediante experimentos con ratones genéticamente modificados. Los ratones MCP-1α -/- tenían números normales de leucocitos, pero fueron incapaces de reclutar monocitos en los sitios de inflamación vírica tras la exposición inmune (Cook D. *et al., Science*, 1995, 269, 1583-1585). Recientemente, se observó que ratones MIP-1α -/- eran resistentes a la artritis inducida por anticuerpos contra el colágeno (Chintalacharuvu S. R., *Immun. Lett.* 2005, 202-204). Igualmente, ratones CCR-1 -/- fueron incapaces de reclutar neutrófilos cuando se expusieron a MIP-1α *in vivo;* por otra parte, los neutrófilos de sangre periférica de ratones sin CCR-1 no migraron como respuesta a MIP-1α (Gao, B. *et al., J. Exp. Med.* 1997, 185, 1959-1968), demostrando así la especificidad de la interacción entre MIP-1α y CCR-1. La viabilidad y la salud generalmente normal de animales MIP-1α -/- y CCR-1 -/- es notoria en cuanto a que la alteración de la interacción entre MIP-1α y CCR-1 no induce crisis fisiológica. Tomados conjuntamente, estos datos conducen a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de MIP-1α serían útiles en el tratamiento de una serie de trastornos inflamatorios y autoinmunes Esta hipótesis se ha validado ahora en una serie de diferentes modelos animales de enfermedad como se describe más adelante.

Se sabe que la MIP-1α es elevada en el líquido sinovial y la sangre de pacientes con artritis reumatoide (Alisa Koch, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 921-928). Además, varios estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MIP-1α/CCR1 en el tratamiento de la artritis reumatoide (Pease, J. E. y Horuk R. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2005, 14, 785-796).

Se observó que un anticuerpo contra MIP-1α mejoró la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de esclerosis múltiple en ratones (Karpus, W. J. *et al., J. Immun.* 1995, 5003-5010). Del mismo modo, se pudieron combatir los síntomas de la enfermedad inflamatoria mediante la administración directa de anticuerpos contra MIP-1α a ratones con artritis inducida por colágeno (Lukacs, N. W. *et al., J. Clin. Invest*. 1995, 95, 2868-2876).

También debe señalarse que el CCR-1 también es el receptor de las quimiocinas RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4 y MPIF-1 (Carter, P. H., *Curr. Opin Chem. Bio*. 2002, 6, 510-525). Como se presume que los nuevos compuestos de fórmula (I) descritos en la presente memoria antagonizan la MIP-1α mediante la unión al receptor CCR-1, puede ser que estos compuestos de fórmula (I) también sean antagonistas eficaces de las acciones del ligando anteriormente mencionado que están mediadas por CCR-1. Por consiguiente, cuando, en la presente memoria, se hace referencia a "antagonismo de MIP-1α", se supondrá que es equivalente a "antagonismo de la estimulación de CCR-1 por quimiocinas".

Por ejemplo, se ha proporcionado experimentalmente la demostración de las propiedades quimiotácticas de RANTES en los seres humanos. Cuando se inyectó por vía intradérmica RANTES a sujetos humanos, experimentaron una afluencia de eosinófilos en la zona de la inyección (Beck, L. A. *et al., J. Immun.* 1997, 159, 2962-2972). Del mismo modo, un anticuerpo RANTES ha demostrado la capacidad para mejorar síntomas de enfermedad en el modelo de artritis inducida por adyuvante (AIA) en ratas (Barnes, D. A. *et al., J. Clin Invest.* 1998, 101, 2910-2919). Se obtuvieron resultados similares al usar un antagonista derivado del péptido de la interacción RANTES/CCR-1 tanto en el modelo de AIA en ratas (Shahrara, S. *et al.*, *Artritis & Rheum*. 2005, 52, 1907-1919) como en el modelo de CIA murino (Plater-Zyberk, C. *et al., Imm. Lett.* 1997, 57, 117-120) de la inflamación de las articulaciones.

Recientemente, una serie de grupos han descrito el desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas de MIP-1α (recapitulado en: Carson, K. G. *et al., Ann. Reports Med. Chem.* 2004, 39, 149-158).

Son otras referencias los documentos WO 98/37079; WO 01/14333 y EP 0449186.

Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos antagonistas o agonistas/antagonistas parciales de la actividad de MIP1α o del receptor CCR-1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la artritis reumatoide y el rechazo de trasplantes que comprende administrar a un huésped en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

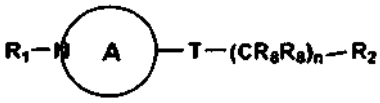
La presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de

enfermedades inflamatorias que comprende administrar a un huésped en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona derivados cíclicos novedosos para uso en terapia.

La presente invención proporciona el uso de derivados cíclicos novedosos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Estas y otras características de la invención, que se harán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento por parte de los inventores de que los compuestos de fórmula (I):

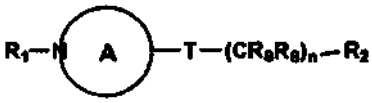


(I)

o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que A, n, T, R_1, R_2 y R_8 se definen a continuación, son moduladores eficaces de MIP-1α y la actividad de las quimiocinas.

Descripción detallada de la presente invención

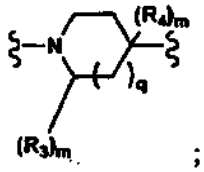
En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



(I)

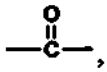
o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

el anillo A es

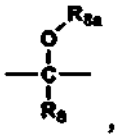


;

T es

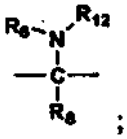


,



,

o



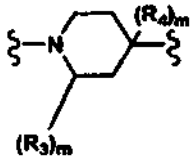
;

R_1 es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$;
R_2 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el heteroarilo o heterociclilo que contiene

nitrógeno de 5 a 8 miembros a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$ o =O, de los que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y ariloxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2b};
R_{2b}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH o $-NR_9R_9$;
R_3 es alquilo;
R_4, en cada aparición, es F, alquilo o $-OR_9$;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_9, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o arilo, de los que el alquilo o el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, pudiendo estar el alquilo o el arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es hidrógeno, alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$ o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2;
q es 1 o 2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0-2.

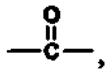
En otra realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

el anillo A es

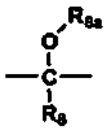


;

T es



,



,

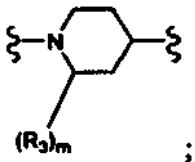
o

;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_3R_8)_rR_{10}$;
R_2 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, $-C(-O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$ o =O, de los que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y ariloxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2b};
R_{2b}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, o $-NR_9R_9$;
R_3 es alquilo;
R_4, en cada aparición, es alquilo o $-OR_9$;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_9, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o arilo, de los que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NH_2, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, pudiendo estar el alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$, o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0-2.

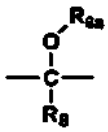
En otra realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

el anillo A es

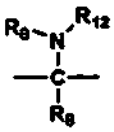


;

T es



o

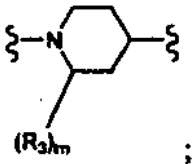


;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$;
R_2 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NH_2, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH o =O, de los que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y ariloxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2b};
R_{2b}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, o -OH;
R_3 es alquilo;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$, o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, NO_2, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0 o 1.

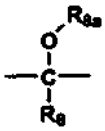
En una realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

el anillo A es

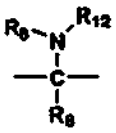


;

T es



o



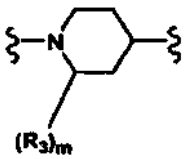
;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$;
R_2 es pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, piridinilo, imidazopiridinilo, dihidro-benzoimidazolilo, pirazolopiridinilo, piridinonilo, pirimidinonilo o pirimidinilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, piridinilo, imidazo-piridinilo, dihidro-benzoimidazolilo, pirazolopiridinilo, piridinonilo, pirimidinonilo o pirimidinilo a través de un heteroátomo de nitrógeno;

R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH o =O; R_3 es alquilo;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, en el que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$, o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NH_2, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0 o 1.

En una realización, los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que:

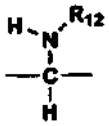
el anillo A es



;

T es

o



;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ o $-OCH_2CH_2OH$;
R_2 es pirazolilo, imidazolilo, indolilo, triazolilo o pirazolopiridinilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el pirazolilo, imidazolilo, indolilo, triazolilo o pirazolopiridinilo a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, $-CF_3$, halo o -CN;
R_3 es alquilo;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$, o $-C(6)OR_{15}$, en el que el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0 o 1.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos compuestos ejemplificados en los ejemplos.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad de quimiocinas o del receptor de quimiocinas que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad del receptor CCR-1 que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad de MIP-1α, MCP-3, MCP-4, RANTES, preferentemente la modulación de la actividad de MIP-1α, que está mediada por el receptor CCR-1, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, en el que dicho trastorno se selecciona de entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis del trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria intestinal, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la psoriasis que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la artritis psoriásica que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de mieloma múltiple que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, que

comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento del carcinoma hepatocelular que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la osteoporosis que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la fibrosis renal que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos parcialmente por CCR-1, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad de CCR-1 que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, estando dicho trastorno seleccionado de entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad de quimiocinas o del receptor de quimiocinas, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad del receptor CCR-1 que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

En otra realización más, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad de MIP-1α, MCP-3, MCP-4, RANTES, preferentemente la modulación de la actividad de MIP-1α, que está mediada por el receptor CCR-1, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos, en el que dicho trastorno se selecciona de entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente,

enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra realización más, la presente invención, se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferentemente, enfermedades inflamatorias que están mediadas al menos parcialmente por CCR-1, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento para la modulación de la actividad de CCR-1 que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, estando dicho trastorno seleccionado de entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis de trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad intestinal inflamatoria, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, cutáneas y la desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En aun todavía otra realización más, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en terapia.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicadas en la presente memoria. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, es posible combinar cualquier elemento de una realización con todos y cada uno de los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden estar aislados en formas ópticamente activas o racémicas. La preparación de formas ópticamente activas es bien conocida en la técnica, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria, y la totalidad de dichos isómeros estables se contempla en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se contemplan todas las formas racémicas diastereoméricas quirales, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede mostrar actividad superior en comparación con el otro. Así pues, todas las esteroquímicas se consideran parte de la presente invención. Cuando sea necesario, se puede conseguir la separación del material racémico mediante HPLC usando una columna quiral o mediante una resolución usando un agente de resolución como es sabido por el experto habitual en la técnica.

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o anillo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado o átomo del anillo, y que la sustitución genere un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces hay 2 hidrógenos del átomo sustituidos.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R_4) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así pues, por ejemplo, si se muestra un grupo sustituido con $(R_4)_m$ y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R_4, y R_4 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R_4. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

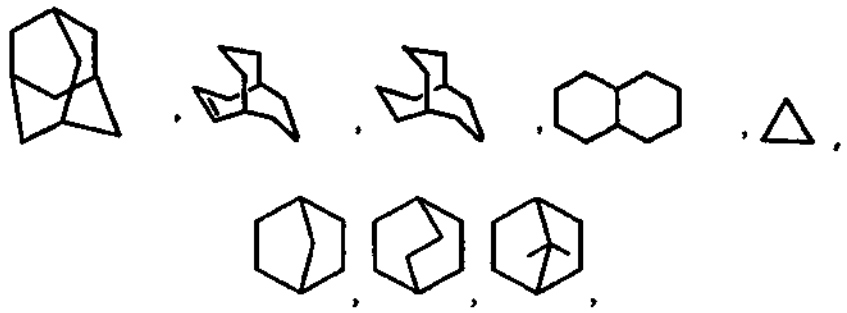
Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificados que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos y similares, así como dichos grupos pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl, o I, o CF_3, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquenilo", como se usa en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo expuestos en la presente memoria.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo", como se usa en la presente memoria por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono, y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo establecidos en la presente memoria.

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando el anillo, preferentemente de 3 a 10 carbonos formando el anillo y que pueden estar condensados con 1 o 2 anillos aromáticos como se ha descrito para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



pudiendo estar cualquiera de los grupos opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

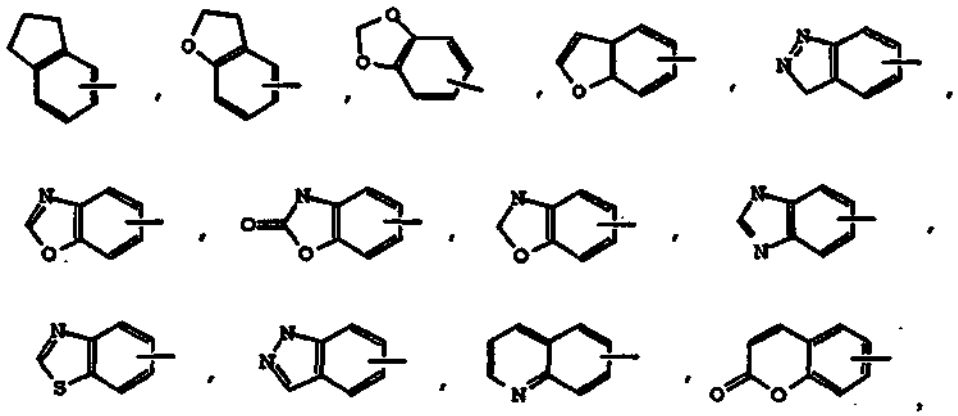
Cuando los grupos alquilo como los definidos anteriormente tienen enlaces sencillos para la unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileno", y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

Cuando los grupos alquenilo como los definidos anteriormente y los grupos alquinilo como los definidos anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para la unión en dos átomos de carbono diferentes, se

denominan "grupos alquenileno" y "grupos alquinileno", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

"Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, y "haloalquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificados, por ejemplo CF_3, que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_W$ donde v = 1 a 3 y w = 1 a (2v + 1)).

A menos que se indique lo contrario, el término "arilo", como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tales como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo:



y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 sustituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo, o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo establecidos en la presente memoria.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alcoxi inferior", o los términos "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo ligados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique otra cosa, el término "amino", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos además con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R^1 o sustituyentes para R^1 según lo expuesto anteriormente. Además, los sustituyentes amino se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxi.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquiltio inferior", o los términos "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo ligados a un átomo de azufre.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquilamino inferior", o los términos "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, arilo, arilalquilo anteriores ligados a un átomo de nitrógeno.

Como se usa en la presente memoria, el término “heterociclilo” o la expresión "sistema heterocíclico" pretenden significar un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre el grupo constituido por N, NH, O y S, y

que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo sustituyente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que genera una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O del heterociclo sea superior a 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Como se usa en la presente memoria, la expresión "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretenden significar un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o aromático heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros constituido por átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre el grupo constituido por N, O y S, y es de naturaleza aromática.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1*H*-indazol, 2-pirrolidonilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, 2*H*-pirrolilo, 1*H*-indolilo, 4-piperidonilo, 4a*H*-carbazol, 4*H*-quinolizinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H,*6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3–*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, thienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoidolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Son ejemplos de heteroarilos 1*H*-indazol, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4a*H*-carbazol, 4*H*-quinolizinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, son ejemplos de heteroarilos indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.

El término "heterociclilalquilo" o "heterociclilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo como se definen anteriormente ligados a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena de alquilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente ligado a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena de alquilo, alquileno o alquenileno como se ha definido anteriormente.

El término "ciano", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro" como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NO_2$.

El término "hidroxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo OH.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales de ácido o base de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, XVII ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I, tras su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % de compuesto de fórmula I (compuesto I "sustancialmente puro"), que se usa o se formula luego como se describe en la presente memoria. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de fórmula I también se contemplan en la presente memoria como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentar polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o formas diastereoméricas, o en mezclas de los mismos. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatográficos o de cristalización fraccionada.

Se entiende que "compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende realizar compuestos estables.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces en la inhibición de MCP-1α o eficaces en el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios.

Como se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) evitar que el estado patológico tenga lugar en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico, pero aún no se ha diagnosticado que lo presente; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, causar la inversión del estado patológico.

SÍNTESIS

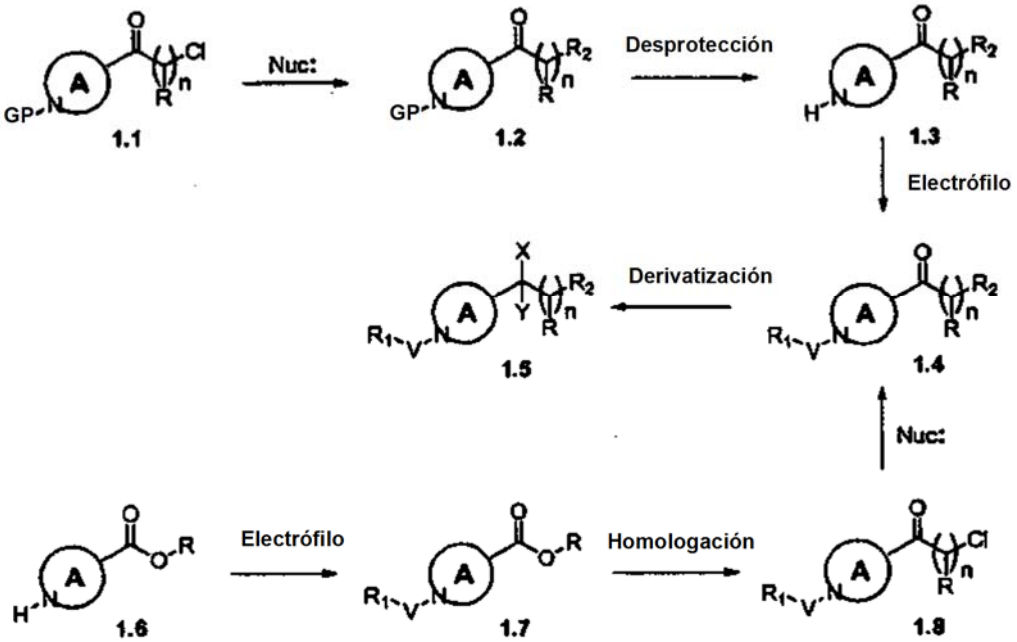
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una serie de maneras bien conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como los expertos en la materia apreciarán. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan en su totalidad en la presente memoria por referencia.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en

el presente apartado. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se están efectuando. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, que se deberían reconocer fácilmente por un experto en la materia. El experto en la materia de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para el experto en la materia, debiéndose usar entonces procedimientos alternativos. Esto a veces requerirá una decisión sobre la modificación del orden de las etapas sintéticas o la selección de un esquema de procedimiento particular frente a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas al profesional capacitado es Greene y Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley and Sons, 1999).

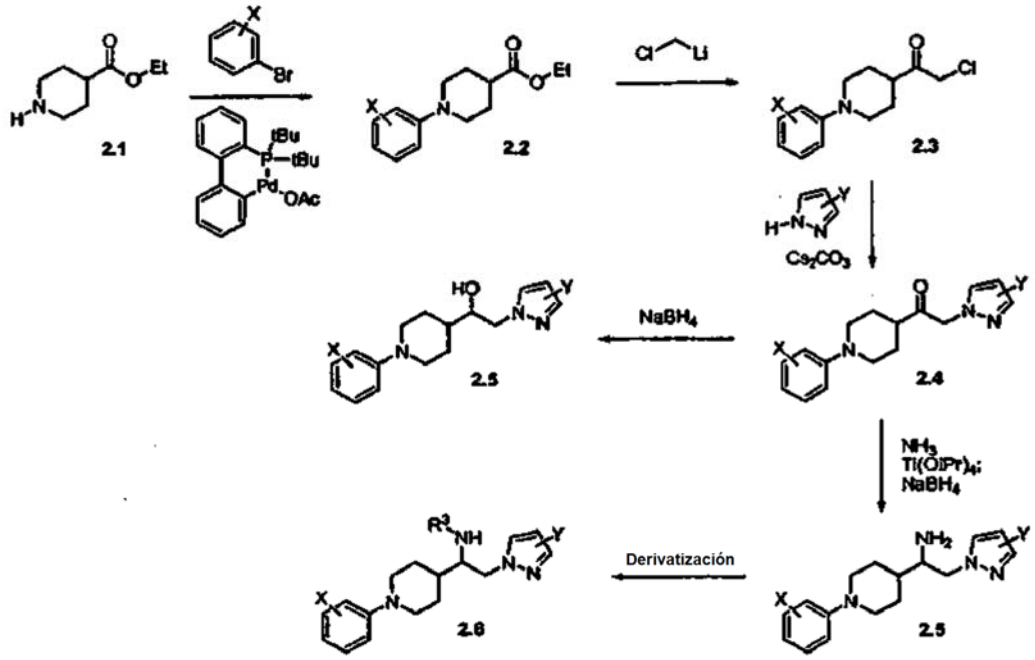
Como se muestra en el Esquema 1, los antagonistas de los receptores de quimiocinas de fórmula (I) se pueden sintetizar a partir de azapinas 1.1 y 1.6, que se pueden preparar de acuerdo con una serie de procedimientos descritos en la literatura (H. L. Fraser *et al.*, "Progress in Heterocyclic Chemistry" 2005, 17, 261-303; P.-Q. Huang, *Synlett* 2006, 8, 1133-1149; S. Basra *et al,* "Strategies and Tactics in Organic Synthesis", 2004, 4, 315-346; M .G. P. Buffat, *Tetrahedron* 2004, 60, 1701-1729; S. Laschat y T. Dickner, "Synthesis" 2000, 13, 1781-1813; también se han descrito variaciones con puente, véase: J. Cheng *et al., Bioorg Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1775-1778; J. A. Lowe, III *et al., J. Med. Chem*. 1994, 37, 2831-2840). Por ejemplo, se puede derivatizar una azapina de estructura general **1.1** con una variedad de diferentes nucleófilos para formar **1.2**. A su vez, el compuesto **1.2** se puede desproteger y hacer reaccionar la amina con un electrófilo, formándose el producto intermedio común **1.4**, un compuesto de fórmula (I). El compuesto **1.4** se puede derivatizar más, formándose **1.5**, también un compuesto de fórmula (I). Como alternativa, se puede acceder a los compuestos **1.4** y **1.5** a través de una ruta que implique la conjugación de la amina inicial (**1.6** a **1.7**), seguida de la homologación/activación y la reacción con un nucleófilo adecuado (**1.7** a **1.8** a **1.4**). La elección de los grupos protectores (GP) y la ruta de síntesis buscada dependerán de la estructura química de la realización de la invención deseada. Por otra parte, aunque la preparación de los compuestos de fórmula (I) se ha descrito en el Esquema 1, será evidente para un experto en la materia que es posible realizar diversos cambios y modificaciones en el Esquema 1 sin apartarse del alcance del mismo.

ESQUEMA 1



El Esquema 2 ilustra una variante específica de la ruta descrita en el Esquema 1 expuesto anteriormente. En efecto, las síntesis de una serie de los ejemplos (*vide infra*) siguen las vías esbozadas en el Esquema 2. Sin embargo, será evidente para el experto habitual en la materia que el Esquema 2 solo representa una muestra de subconjuntos específicos de las rutas ilustradas en el Esquema 1, y que sería posible modificar las rutas ilustradas para preparar compuestos adicionales de fórmula (I). De hecho, en la síntesis de los siguientes ejemplos, se muestran varias modificaciones de la ruta ilustrada.

ESQUEMA 2



Otras características de la invención se harán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones ejemplares que se dan a modo ilustrativo de la invención y no se pretende que limiten la misma.

Ejemplos

Las abreviaturas usadas en los ejemplos se definen como "x 2" para dos veces, "ºC" para los grados Celsius, "g" para gramo o gramos, "mmol" para milimolar, "ml" para mililitro o mililitros, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "mg" para miligramo o miligramos, "h" para hora o horas, "CL" para cromatografía de líquidos, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alto rendimiento, "EM" para espectroscopia de masas, "TA" para temperatura ambiente, "THF" para tetrahidrofurano, "Et_2O" para éter dietílico, "NH_4Cl" para cloruro de amonio, "EtOAc" para acetato de etilo, "Na_2SO_4" para sulfato de sodio, "DMSO" para dimetilsulfóxido, "K_2CO_3" para carbonato de potasio, "CH_2Cl_2" para cloruro de metileno, "DCM" para cloruro de metileno, "TFA" para ácido trifluoroacético, "sat." para saturado/a, "$NaHCO_3$" para bicarbonato de sodio, "N" para normal ", NaOH" para hidróxido de sodio, "MeOH" para metanol, "$NaCNBH_3$" para cianoborohidruro de sodio, "$MgSO_4$" para sulfato de magnesio, "HATU" para hexafluorofosfoato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "$NaBH_4$" para borohidruro de sodio, "hex" para hexano, "H_2O" para agua, "HCl" para ácido clorhídrico, "AcOH" para ácido acético, "v/v" para relación volumen a volumen. "D", "L", "R" y "S" son designaciones estereoquímicas familiares para los expertos en la materia. Los nombres químicos se obtuvieron usando ChemDraw Ultra, la versión 8.0.8. Cuando este programa no proporcionó un nombre para la estructura exacta en cuestión, se asignó un nombre apropiado con la misma metodología utilizada por el programa

CONDICIONES DE LA HPLC

Condiciones de la HPLC analítica:

Procedimiento a: Waters Sunfire S5 C18 4,6 x 30 mm; caudal de 5 ml/min; gradiente: (0, 2 min), (B al 0 %, B al 100 %); disolvente B = MeOH/H_2O (90:10), TFA al 0,1 %; disolvente A =H_2O/MeOH (90:10), TFA al 0,1 %.

Procedimiento c: Waters Sunfire S5 C18 4,6 x 50 mm; caudal de 4 ml/min; gradiente: (0, 4 min), (B al 0 %, B al 100 %); disolvente B = MeOH/H_2O (90:10), TFA al 0,1 %; disolvente A = H_2O/MeOH (90:10), TFA al 0,1 %.

Procedimiento c: YMC OD-S 5 micrómetros, 4,6 x 50 mm; caudal de 4 ml/min; gradiente: (0, 4 min), (B al 0 %, B al 100 %); disolvente B = MeOH/H_2O (90:10), H_3PO_4 al 0,1 %; disolvente A = H_2O/MeOH (90:10), H_3PO_4 al 0,1 %.

Procedimiento d: Sunfire C18 3,5 micrómetros 4,6 x 150 mm; caudal de 1 ml/min; gradiente: (0, 15 min), (0%, B al 100 %); disolvente B = CH_3CN/H_2O (95:5), TFA al 0,05 %; disolvente A = H_2O/CH_3CN (95:5), TFA al 0,1 %.

Procedimiento e: Sunfire X-Bridge-Ph 4,6 x 50 mm; caudal de 1 ml/min; gradiente: (0, 15 min), (0%, B al 100 %); disolvente B = CH_3CN/H_2O (95:5), TFA al 0,05 %; disolvente A = H_2O/CH_3CN (95:5), TFA al 0,1 %.

Condiciones de la HPLC preparativa:

Procedimiento f: Waters Sunfire C-18 19 x 100 mm; caudal de 10 ml/min; gradiente: (0, 10 min), (B al 0 %, B al 100 %); disolvente B = MeOH/H_2O (90:10), TFA al 0,1 %; disolvente A = H_2O/MeOH (90:10), TFA al 0,1 %.

Procedimiento g: Fenomenex Luna 21,2 x 100 mm Luna C18; caudal de 10 ml/min; gradiente: (0, 10 min), (B al 0 %, B al 100 %); disolvente B = MeOH / H_2O (90:10), TFA al 0,1 %; disolvente A = H_2O/MeOH (90:10), TFA al 0,1 %.

Preparaciones de los productos intermedios

Preparación 1

Síntesis de 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridina

Preparación 1: este material se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en "Journal of Medicinal Chemistry 1968", 11, 981.

PREPARACIÓN 2

Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridina

Preparación 2: se trató una solución de 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)piridina (500 mg, 3,15 mmol) en acetonitrilo (912 ml) con *N*-clorosuccinimida en 6 porciones y se agitó la mezcla resultante a 70 ºC durante 14 h. Se enfrió la mezcla y luego se concentró al vacío, dando un residuo. Se repartió el residuo entre EtOAc (8 ml) y H_2O (3 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando EtOAc al 20-80 % en hexanos, dando el compuesto del título (300 mg, 53 %).

PREPARACIÓN 3

Síntesis de 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina

Preparación 3, Etapa 1: se introdujo una solución de 2-cianopirimidina (26 g, 24,8 mmol) en MeOH anhidro (150 ml) en una botella a presión de 250 ml y se enfrió hasta 0 ºC. Se burbujeó HCl anhidro a través de la solución durante 10 min. Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 55 ºC durante 14 h. Se enfrió la mezcla y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con $CHCl_3$/alcohol isopropílico (3:1, 150 ml), y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró, dando pirimidin-2-carboxilato metílico (2,1 g, 65 %).

Preparación 3, Etapa 2: se convirtió una muestra de pirimidin-2-carboxilato de metilo en el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en "Journal of Medicinal Chemistry" 1968, 11, 981.

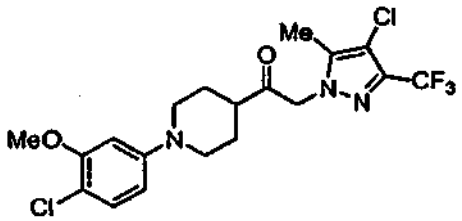
PREPARACIÓN 4

Síntesis de 2-(4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina

Preparación 4: el compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 2 (se obtuvo un rendimiento del 32 %).

Ejemplo 1a

1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanona



Etapa 1: se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía una barra de agitación magnética, y dotado de un condensador y una entrada de gas inerte sucesivamente con *terc*-butóxido de sodio (304 mg, 3,16 mmol), acetato de (2'-di-*t*-butilfosfin-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (20,90 mg, 0,045 mmol) y una solución de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (500 mg, 2,258 mmol) y piperidin-4-carboxilato etílico (426 mg, 2,71 mmol) en tolueno anhidro (2,5 ml). Se purgó el matraz con argón y se calentó la mezcla a 80 ºC. Después de 45 min, se enfrió la reacción hasta la TA, se diluyó con Et_2O (50 ml), y se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y Hex/EtOAc 20:1 a Hex/EtOAc 10:1 para eluir el producto. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico (380 mg, 1,276 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite

incoloro. CL-EM $[M+H]^+$ = 298,28. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,50 (1H, s), 6,44 (1H, s), 4,15 (2H, c, *J* = 7,10 Hz), 3,87 (3H, s), 3,58 (2H, dt, *J* = 12,47; 3,65 Hz), 2,79 (2H, s), 2,38-2,47 (1H, m), 2,02 (2H, d, *J* = 11,42 Hz), 1,88 (H, s), 1,26 (3H, t, *J* = 7,14 Hz).

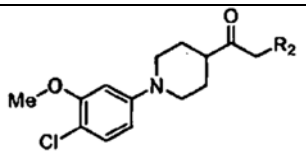
Etapa 2: se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 bocas y seco, con 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico (3,0 g, 10,07 mmol), THF anhidro (50,4 ml) y cloroyodometano (0,878 ml, 12,09 mmol). Se colocó en el matraz un septo de caucho y un embudo de goteo de presión ecualizada rematado con una entrada de gas inerte, y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta -78 ºC (baño de CO_2/acetona). Se añadió metil-litio (7,56 ml de una solución 1,6 M en Et_2O, 12,09 mmol) gota a gota a la mezcla desde el embudo de goteo durante 10 min. Se agitó la mezcla a -78 ºC durante 1 h y después se inactivó con NH_4Cl saturado (10 ml) y se calentó hasta la TA. Se ajustó la mezcla hasta un pH = 6 y se extrajo con Et_2O (3 x 75 ml). Se lavó el extracto con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 80 g de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de Hex/EtOAc 20:1 a Hex/EtOAc 2:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (1,3 g, 4,30 mmol, 43 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. CL-EM $[M+H]^+$ = 302. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,50 (1H, s), 6,44 (1H, s), 4,18 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,62-3,71 (2H, m), 2,75-2,86 (3H, m), 1,97 (2H, s), 1,84 (2H, s).

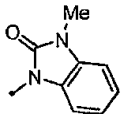
Etapa 3: se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml con 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (249 mg, 1,35 mmol), carbonato de cesio (586 mg, 1,80 mmol) y acetonitrilo anhidro (2,0 ml). Se agitó la mezcla a TA en una atmósfera de argón durante 15 min. Se añadió una solución de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (272 mg, 0,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,5 ml) gota a gota a la mezcla heterogénea durante 1,5 min, y se agitó la mezcla resultante a TA durante 14 h, dando una mezcla de color amarillo brillante. Se diluyó la mezcla de color amarillo brillante con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto en forma de aceite de color amarillo. Se purificó el aceite de color amarillo mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de Hex/EtOAc 10:1 a Hex/EtOAc 3:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando el Ejemplo 1a (140 mg, 0,311 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM $[M+H]^+$ = 450,29. t_R de HPLC = 3,44 min [columna Waters Sunfire C 18 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min de MeOH/H_2O/TFA 10/90/0,1 a MeOH/H_2O/TFA 90/10/0,1 a un caudal de 4 ml/min]. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,50 (1H, s), 6,44 (1H, s), 4,15 (2H, c, *J* = 7,10 Hz), 3,87 (3H, s), 3,58 (2H, dt, *J* = 12,47; 3,65 Hz), 2,79 (2H, s), 2,38-2,47 (1H, m), 2,02 (2H, d, *J* = 11,42 Hz), 1,88 (2H, s), 1,26 (3H, t, *J* = 7,14 Hz).

Ejemplos 1b a 1k

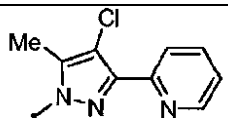
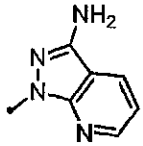
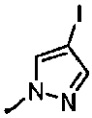
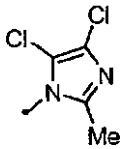
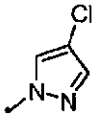
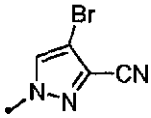
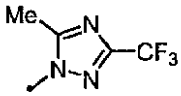
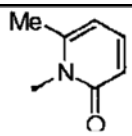
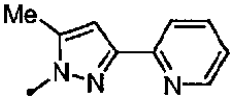
Los Ejemplos Ib a Ik se realizaron mediante los procedimientos ejemplificados anteriormente en el Ejemplo 1a. Los datos para los ejemplos 1b a 1k se proporcionan en la siguiente Tabla 1. Los sustituyentes que figuran en cada columna son para emparejarse con la estructura introducida en el encabezado de la tabla. En la síntesis de los ejemplos, las sustituciones de los reactivos clave se hicieron en la Etapa 3 del procedimiento descrito en el Ejemplo 1a, como será evidente para el experto en la materia. Los datos de la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M+H)^+$ en los experimentos de espectroscopia de masas por electronebulización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos, se presenta el ión principal. {Nota: para los compuestos con uno o dos átomos de Cl, este es normalmente el primer ión de dos iones significativos; para los compuestos con tres átomos de Cl, este es normalmente el segundo ión de tres iones significativos}. Los datos de la columna de "HPLC" indican el tiempo de retención con las condiciones del procedimiento mostradas entre paréntesis.

TABLA 1



Ejemplo	Nombre	R_2	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
1b *	1-(2-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-oxoetil)-3-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona		414,1	3,13 (c)

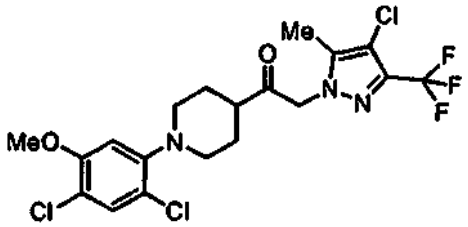
(Continuación)

Ejemplo	Nombre	R_2	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
1c	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanona		459,1	2,66 (c)
1d *	2-(3-Amino-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona		400,1	1,91 (b)
1e	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)etanona		460,0	3,26 (c)
1f	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)etanona		416,1	12,47 (e)
1g	2-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona		368,1	3,02 (b)
1h	4-Bromo-1-(2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo		437,1	11,69 (e)
1i	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanona		417,2	8,01 (e)
1j	1-(2-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-oxoetil)-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona	 **1,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona**	375,1	2,21 (c)
1k	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanona		425,2	2,07 (c)

*referencia

Ejemplo 11

2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona



Etapa 1: se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía una barra de agitación magnética y dotado de un condensador y una entrada de gas inerte sucesivamente con *terc*-butóxido de sodio (304 mg, 3,16 mmol), acetato(2'-di-*t*-butilfosfin-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (20,90 mg, 0,045 mmol) y una solución de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (500 mg, 2,258 mmol) y piperidin-4-carboxilato etílico (426 mg, 2,71 mmol) en tolueno anhidro (2,5 ml). Se purgó el matraz con nitrógeno y se calentó la mezcla a 80 ºC. Tras 45 minutos, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con Et_2O (50 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 20:1 a Hex/EtOAc 10:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico (380 mg, 1,276 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite incoloro. Se trató el aceite incoloro con HCl 4,0 M/dioxano (2 ml), y se diluyó la suspensión resultante con Et_2O (4 ml) y se agitó a TA durante 10 min. Se recogió el producto de clorhidrato por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío, dando sal clorhidrato de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico en forma de un sólido blanco (383 mg).

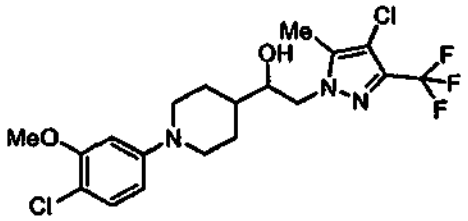
Etapa 2: se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía una barra de agitación magnética y dotado de una entrada de gas inerte con sal clorhidrato de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico (367 mg, 1,23 mmol), AcOH (6 ml) y agua (3,0 ml). Se trató la mezcla con *N*-clorosuccinimida (206 mg, 1,54 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla en atmósfera de argón a TA durante una noche y, a continuación, se diluyó con agua (20 ml) y Et_2O (60 ml). Se ajustó el pH de la mezcla hasta un pH = 10. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con Et_2O. Se lavaron los extractos de Et_2O combinados con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 50:1 a Hex/EtOAc 20: 1 para eluir el producto. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico (255 mg, 0,77 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite transparente, que solidificó en reposo a temperatura ambiente. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,15 (2H, cd, *J* = 7,04; 6,87 Hz), 3,87 (3H, s), 3,33 (2H, d, *J* = 11,70 Hz), 2,70 (2H, t, *J* = 9,66 Hz), 2,43 (1H, dc, *J* = 10,17; 5,09 Hz), 1,94-2,05 (4H, m), 1,22-1,30 (3H, m).

Etapa 3: un matraz de fondo redondo de 2 bocas y 50 ml de capacidad, secado en estufa, que contenía una barra de agitación magnética se dotó de una entrada de gas inerte y un septo de caucho, y se dispuso en atmósfera de argón. Se cargó el matraz con 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato etílico (233 mg, 0,701 mmol) y THF anhidro (5 ml) y cloroyodometano (0,102 ml, 1,403 mmol). Se enfrió la mezcla hasta -70 ºC (temperatura interna). Una vez a la temperatura prescrita, se añadió una solución de metil-litio (0,877 ml de 1,6 M en Et_2O, 1,403 mmol) gota a gota a la mezcla con una jeringa durante 5 min. Una vez finalizado este período, se agitó la mezcla at -70 ºC (temparatura interna) durante 1,5 h y, a continuación, se inactivó añadiendo solución saturada de NH_4Cl (2 ml). Se ajustó el pH de la mezcla hasta pH 7,5 mediante la adición lenta de HCl 2 M. Una vez alcanzado el pH prescrito, se extrajo la mezcla con EtOAc (25 ml). Se volvió a extraer la fase acuosa con EtOAc y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 2-cloro-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (242 mg). CL-EM: 336,24, [M+H]+; t_R = 3,84 min (b).

Etapa 4: se agitó una solución de 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (194 mg, 1,052 mmol), carbonato de cesio (457 mg, 1,402 mmol) y acetonitrilo (2 ml) a TA en atmósfera de nitrógeno durante 15 min y, a continuación, se enfrió hasta 5-10 ºC. Se trató la mezcla con una solución de 2-cloro-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (236 mg, 0,701 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y luego se dejó calentar hasta TA, momento en el que se agitó durante una noche. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 20:1 a Hex/EtOAc 3:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando el Ejemplo 11 (112 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM $[M+H]^+$ = 483,98; t_R = 4,26 min (b). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (1H, s), 6,57 (1H, s), 5,04 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,41 (2H, d, *J* = 12,21 Hz), 2,67-2,77 (2H, m), 2,55-2,66 (1H, m, *J* = 10,30; 10,30; 5,09; 4,83 Hz), 2,17 (3H, s), 1,94-2,04 (4H, m)

Ejemplo 2a

1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol

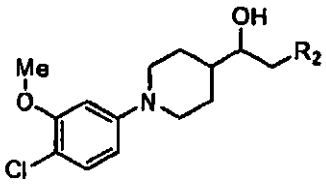


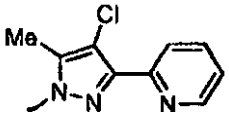
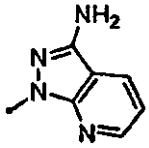
[0121] Se dotó un matraz de fondo redondo de 25 ml que contenía una barra de agitación magnética de una entrada de gas inerte y se cargó con 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanona (128 mg, 0,284 mmol) y MeOH (10 ml). Se dispuso el contenido del matraz en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borohidruro de sodio (10,75 mg, 0,284 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Tras concluir este período, se trató la mezcla con solución saturada de bicarbonato sódico (3 ml) y se eliminaron los elementos volátiles en un evaporador rotatorio. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc y salmuera. Se secó la fase de EtOAc ($MgSO_4$), se concentró al vacío y se purificó mediante RP-HPLC (procedimiento f), dando el Ejemplo 2a en forma de un polvo blanco (80 mg, rendimiento del 50 %) tras su liofilización. CL-EM $[M+H]^+$ = 452,27; t_R = 3,30 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 (1H, d, *J* = 8,65 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 2,54 Hz), 6,87 (1H, dd, *J* = 8,65; 2,54 Hz), 4,17-4,23 (1H, m), 3,99-4,10 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,77 (2H, d, *J* = 11,70 Hz), 3,16 (2H, td, *J* = 11,95; 3,05 Hz), 2,31 (3H, s), 2,12-2,22 (3H, m), 2,05 (1H, d, *J* = 14,24 Hz), 1,78-1,87 (1H, m).

Ejemplos 2b a 2j

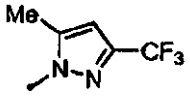
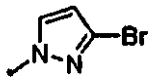
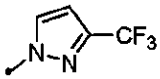
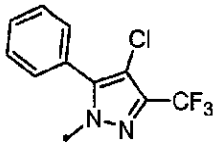
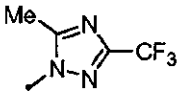
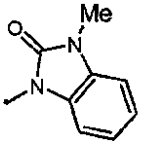
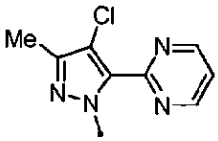
Los Ejemplos 2b a 2j se prepararon mediante los procedimientos ejemplificados anteriormente en el Ejemplo 2a. Los datos para los ejemplos 2b a 2j se proporcionan en la siguiente Tabla 2. Los sustituyentes que figuran en cada columna son para emparejarse con la estructura introducida en el encabezado de la tabla. En la síntesis de los ejemplos, las sustituciones de los reactivos clave se hicieron en la Etapa 1 del procedimiento descrito en el Ejemplo 2a, como será evidente para el experto en la materia. Los datos de la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M+H)^+$ en los experimentos de espectroscopia de masas por electronebulización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos, se presenta el ión principal. {Nota: para los compuestos con uno o dos átomos de Cl, este es normalmente el primer ión de dos iones significativos; para los compuestos con tres átomos de Cl, este es normalmente el segundo ión de tres iones significativos}. Los datos de la columna de "HPLC" indican el tiempo de retención con las condiciones del procedimiento mostradas entre paréntesis.

TABLE 2



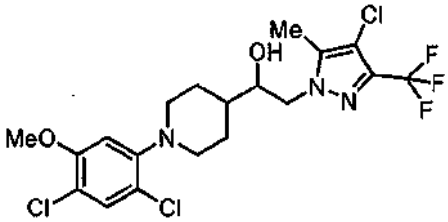
Ejemplo	Nombre	R_2	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
2b	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol		461,2	2,14 (c)
2c*	2-(3-Amino-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol		402,0	1,97 (b)

(Continuación)

Ejemplo	Nombre	R_2	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
2d	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol		418,1	2,67 (c)
2e	2-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol		414,9	2,39 (b)
2f	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol		404,2	2,60 (b)
2g	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4cloro-5-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol		514,3	3,81 (b)
2h	1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanol		419,23	6,28 (d)
2i*	1-(2-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-hidroxietil)-3-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona		416,2	2,84 (c)
2j	2-(4-Cloro-5-metil-3-(pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol		466,1	2,66 (c)
*Referencia				

Ejemplo 2k

2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol y separación en sus dos enantiómeros

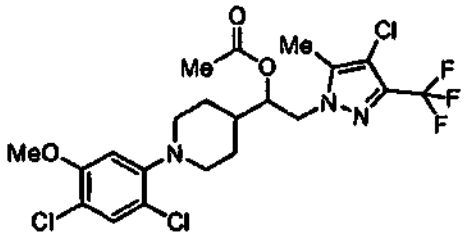


Etapa 1: se dispuso un matraz que contenía una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (105 mg, 0,217 mmol) en MeOH seco (8 ml) en un baño de agua a TA y se cargó con borohidruro de sodio (8,20 mg, 0,217 mmol) en una porción. La mezcla se volvió homogénea al minuto de la adición del borohidruro de sodio. Tras 45 min, se trató la reacción con solución saturada de bicarbonato sódico y se eliminó el metanol en un evaporador rotatorio. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc (20 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 2k racémico en forma de un sólido blanquecino tras la liofilización. CL-EM $[M+H]^+$ = 486,02; HPLC t_R = 4,18 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,14 (1H, dd, *J* = 13,73; 2,03 Hz), 3,95-4,02 (1H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 3,80-3,85 (3H, m), 3,40 (2H, d, *J* = 12,21 Hz), 2,66 (2H, t, *J* = 11,19 Hz), 2,22-2,31 (3H, m), 1,91 (1H, d, *J* = 12,21 Hz), 1,74-1,79 (1H, m), 1,59-1,70 (3H, m).

Etapa 2: se purificó el Ejemplo 2k racémico (Etapa 1 anterior) usando SFC quiral y las siguientes condiciones: columna, Chiralpak AD-H (3 x 25 cm, 5 micrómetros); presión BPR, 10.000 kPa; temperatura, 35 ºC; caudal, 70 ml/min; fase móvil, CO_2/MeOH (85/15); longitud de onda del detector, 274 nm; preparación de la muestra, 19 mg/ml en MeOH. Esta separación proporcionó el enantiómero 1 y enantiómero 2. Estos materiales se pudieron distinguir sobre una columna analítica Chiralpak AD (0,46 x 25cm, 10 micrómetros; presión BPR de 10.000 kPa; temperatura, 35 ºC; caudal, 3,0 ml/min; fase móvil, CO_2/MeOH (85/15); longitud de onda del detector, 220 nm): t_R del enantiómero 1 = 6,26 min y t_R del enantiómero 2 = 7,76 min.

Ejemplo 3

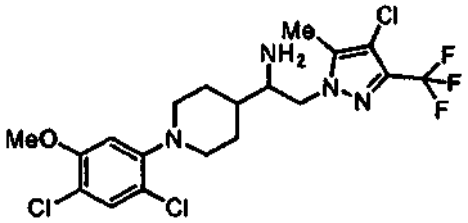
Acetato de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etilo



Se trató una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol (31 mg, 0,064 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) con anhídrido acético (0,012 ml, 0,127 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (2 mg). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con DCM (15 ml), y se lavó secuencialmente con HCl 1 M, $NaHCO_3$ sat. y salmuera. Se secó la mezcla ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante usando un cartucho de 4 g de gel de sílice y elución en gradiente con EtOAc y hexanos, dando el Ejemplo 3 (30 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,16 (1H, s), 6,49 (1H, s), 5,02 (1H, dt, *J* = 7,74; 4,82 Hz), 4,13-4,25 (2H, m), 3,76-3,82 (3H, m), 3,34 (1H, d, *J* = 4,28 Hz), 3,32 (1H, s), 2,52 (2H, d, *J* = 12,84 Hz), 2,22 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,77 (2H, d, *J* = 11,33 Hz), 1,53-1,65 (3H, m).

Ejemplo 4a

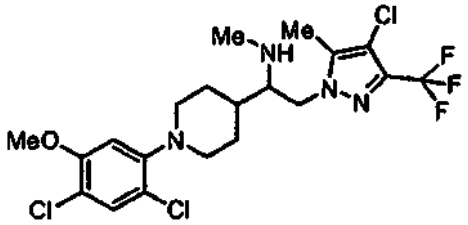
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina



Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (450 mg, 0,928 mmol), EtOH absoluto (6,00 ml), CH_2Cl_2 (3 ml), amoníaco (1,326 ml de una solución 7M en EtOH; 9,28 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1,088 ml, 3,71 mmol) a TA en un matraz cerrado lavado abundantemente con nitrógeno durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se trató la mezcla con borohidruro de sodio (140 mg, 3,71 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Tras concluir este período, se vertió la mezcla en NH_4OH concentrado acuoso (5 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 (115 ml) y, a continuación, se agitó vigorosamente durante 30 min antes de filtrarla a través de Celite. Se colocó el filtrado en un embudo de decantación y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 veces), y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 12 g de gel de sílice, eluyendo primero con EtOAc al 100 % y, a continuación, con MeOH/CH_2Cl_2 al 10 %, dando el Ejemplo 4a (200 mg, 0,412 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,31 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,33-4,43 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,61-3,75 (1H, m), 3,40 (2H, d, *J* = 10,99 Hz), 2,51-2,76 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,91-2,01 (2H, m), 1,84 (1H, d, *J* = 12,30 Hz), 1,60-1,71 (2 H, m).

Ejemplo 4b

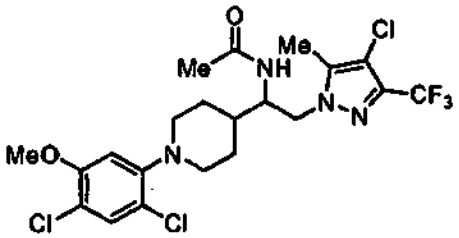
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-*N*-metiletanamina



Se trató una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (130 mg, 0,268 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,0 ml) y etanol absoluto (0,5 ml) con clorhidrato de metilamina (36,2 mg, 0,536 mmol) y trietilamina (0,075 ml, 0,536 mmol), seguida de isopropóxido de titanio (IV) (0,158 ml, 0,536 mmol). Se lavó abundantemente el matraz con nitrógeno, se tapó y se agitó a TA durante una noche (12 h). Tras concluir este período, se dotó el matraz de una entrada de gas inerte y se dispuso en atmósfera de nitrógeno antes de cargarlo con borohidruro de sodio (15,22 mg, 0,402 mmol). Tras agitar a TA durante 2 h, se inactivó la mezcla con NH_4OH al 15 % (2 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 min. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (10 ml) y agua (5 ml) antes de filtrarla a través de Celite. Se colocó el filtrado en un embudo de decantación y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 4 g de gel de sílice y elución en gradiente de EtOAc/Hex 2:1 a EtOAc al 100 %. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando el Ejemplo 4b (19 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un aceite viscoso. La posterior purificación del aceite viscoso mediante la formación de sal HCl (HCl, MeOH) y HPLC de fase inversa preparativa (procedimiento f) dio la sal de TFA del Ejemplo 4b (19 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (1H, s), 6,57 (1H, s), 4,55 (1H, dd, *J* = 14,94; 8,13 Hz), 4,35 (1H, dd, *J* = 14,94; 3,08 Hz), 3,79-3,88 (4H, m, CH_3 y CH), 3,41 (2H, d, *J* = 10,99 Hz), 2,58-2,82 (5H, m), 2,38 (3H, s), 2,11 (1H, td, *J* = 12,14; 3,41 Hz), 1,92 (2H, d, *J* = 11,64 Hz), 1,57-1,82 (2 H, m).

Ejemplo 4c

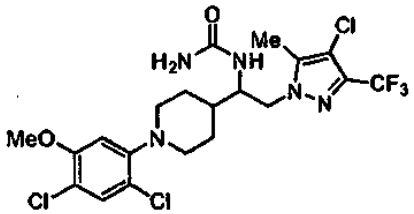
***N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)acetamida**



Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina (30 mg, 0,062 mmol) en anhidro DCM (2 ml), trietilamina (0,086 ml, 0,618 mmol) y anhídrido acético (7,58 μl, 0,080 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 90 min, se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M y salmuera. Se secó la solución resultante ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 4 g gel de sílice, EtOAc/hexanos), dando el Ejemplo 4c (18 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,17 (1H, s), 6,48 (1H, s), 5,69 (1H, d, *J* = 8,13 Hz), 4,08-4,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,27-3,37 (2H, m), 2,45-2,56 (2H, m), 2,21-2,26 (3H, m), 1,84 (3H, s), 1,82-1,80 (1H, d, *J* = 11,42 Hz), 1,70 (1H, d, *J* = 9,67 Hz), 1,55 (1H, s), 1,51 (1H, d, *J* = 10,33 Hz), 1,46 (3 H, s).

Ejemplo 4d

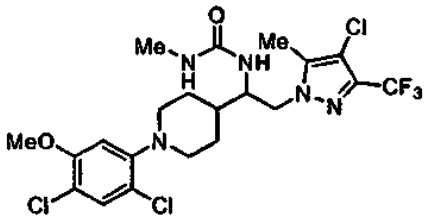
1-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)urea



Se trató una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina (40 mg, 0,082 mmol) en DCM anhidro (1 ml) con isociatato de tricloroacetilo (0,015 ml, 0,124 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La CL-EM indicó la formación de producto intermedio de tricloroacetil-urea (*m/z* = 672). Se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio, dando un residuo. Se disolvió el residuo en THF (2 ml) y se trató la solución resultante con K_2CO_3 acuoso al 20 % (2 ml). Tras agitar a TA durante 2,5 h, se diluyó la mezcla con salmuera y se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 4d (19 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,09 (1H, s), 6,40 (1H, s), 5,92 (1H, s), 3,98-4,09 (2H, m), 3,72 (1H, s), 3,67 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,37 (4H, s), 2,10-2,15 (3H, m), 1,66 (2H, s), 1,38 (2H, s).

Ejemplo 4e

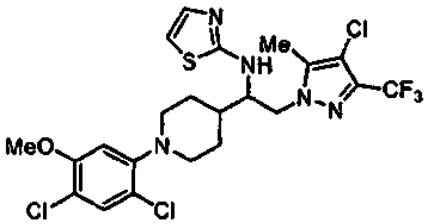
1-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-3-metilurea



Se cargó un vial con tapón de rosca con una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina (40 mg, 0,082 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml), seguido de metilisocianato (11,74 mg, 0,206 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h antes de concentrarla al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 4e (20 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 44,7 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: 542,2, (M+H); t_R = 4,14 (procedimiento c).

Ejemplo 4f

***N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)tiazol-2-amina**

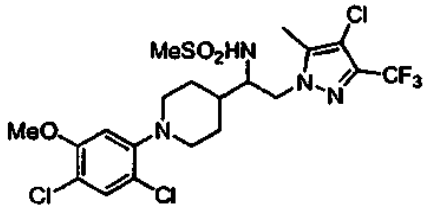


Se trató una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina (48 mg, 0,099 mmol) en acetona anhidra (1 ml) con isotiocianato de benzoílo (0,015 ml, 0,109 mmol) y se agitó a TA durante 45 min; la CL-EM mostró que la reacción se había completado, dando la urea de benzoílo (*m/z* = 648). Se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio para eliminar el disolvente. Se trató el residuo resultante con NaOH 1 M (2 ml) y dioxano (1 ml), y se calentó rápidamente la solución resultante hasta 80 ºC. Se agitó la mezcla a 80 ºC durante 10 min, se enfrió hasta TA y, a continuación, se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto con HCl 1M y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró, dando un sólido de color amarillo pálido. Se trató el sólido de color amarillo pálido con EtOH (1,5 ml) y cloroacetaldehído al 45 % (862 mg, 4,94 mmol) en agua y se agitó a 50 ºC durante 30 min. Se concentró la mezcla y se repartió el residuo resultante entre solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (procedimiento f), dando el

Ejemplo 4f (19 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (1H, s), 7,04 (1H, d, *J* = 3,74 Hz), 6,58 (1H, s), 6,46 (1H, d, *J* = 3,52 Hz), 5,16 (1H, d, *J* = 7,03 Hz), 4,25-4,46 (2H, m), 3,94-4,12 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,34-3,54 (2H, m), 2,48-2,76 (2H, m), 2,15-2,32 (3H, m), 1,87-2,09 (2H, m), 1,53-1,87 (2H, m).

Ejemplo 4g

***N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)metanosulfonamida**

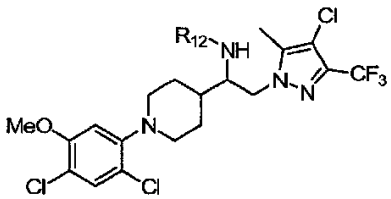


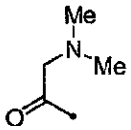
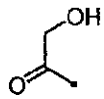
Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina (23 mg, 0,047 mmol), DCM anhidro (2 ml), y trietilamina (0,016 ml, 0,118 mmol). Se trató la solución resultante con cloruro de metanosulfonilo (5,50 μl, 0,071 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio, y se repartió el residuo resultante entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice, EtOAc/hexanos), dando el Ejemplo 4g (22 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 82 %). CL-EM: 563,0 (M+H); t_R = 4,18 min (procedimiento c). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,16 (1H, s), 6,49 (1H, s), 4,59 (1H, d, *J* = 9,23 Hz), 4,20-4,26 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 3,76-3,81 (3H, m), 3,59 (1H, d, *J* = 6,15 Hz), 3,30-3,39 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,48-2,54 (2H, m), 2,23-2,32 (3H, m), 1,91 (1H, s), 1,75-1,81 (1H, m), 1,55-1,62 (2H, m).

Ejemplos 4h a 4v

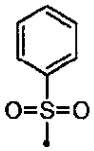
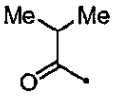
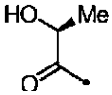
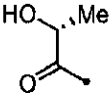
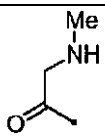
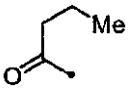
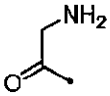
Los Ejemplos 4h a 4v se prepararon mediante los procedimientos ejemplificados anteriormente en los Ejemplos 4c y 4g. Como será evidente para el experto en la materia, ciertos compuestos (por ejemplo, los Ejemplos 4h, 4o, 4s, 4r y 4v) se purificaron mediante HPLC de fase inversa en lugar de mediante cromatografía ultrarrápida, y se aislaron en forma de sus sales de TFA. Los datos para los ejemplos 4h a 4v se proporcionan en la siguiente Tabla 3. Los sustituyentes que figuran en cada columna son para emparejarse con la estructura introducida en el encabezado de la tabla. Los datos de la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M+H)^+$ en los experimentos de espectroscopia de masas por electronebulización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos, se presenta el ión principal. {Nota: para los compuestos con uno o dos átomos de Cl, este es normalmente el primer ión de dos iones significativos; para los compuestos con tres átomos de Cl, este es normalmente el segundo ión de tres iones significativos}. Los datos de la columna de "HPLC" indican el tiempo de retención con las condiciones del procedimiento mostradas entre paréntesis.

TABLA 3

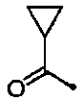
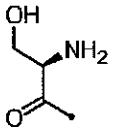
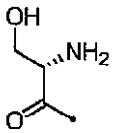


Ejemplo	Nombre	R_{12}	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
4h	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-(dimetilamino)acetamida, sal de TFA		571,2	3,50 (c)
4i	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-hidroxiacetamida		544,2	4,60 (c)

(Continuación)

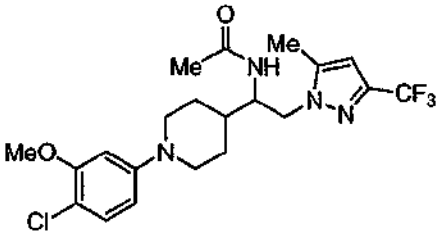
Ejemplo	Nombre	R_{12}	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
4j	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il) etil)benzamida		590,2	4,30 (c)
4k	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il) etil)bencenosulfonamida		625,2	4,35 (c)
4l	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il) etil)isobutiramida		555,2	4,25 (c)
4m	(2*S*)-*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-hidroxipropanamida		557,0	4,04 (c)
4n	(2*R*)-*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-hidroxipropanamida		557,0	4,04 (c)
4o	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il) etil)-2-(metilamino)acetamida, sal de TFA		556,1	3,52 (c)
4p	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il) etil)-2-fluoroacetamida		545,1	4,08 (c)
4q	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)propionamida		541,1	4,16 (c)
4r	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)butiramida		555,1	4,23 (c)
4s	2-Amino-*N*-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil) piperidin-4-il)etil)acetamida, sal de TFA		542,1	3,54 (c)

(Continuación)

Ejemplo	Nombre	R_{12}	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
4t	*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il) etil)ciclopropanocarboxamida		553,1	4,19 (c)
4u	(2*S*)-2-Amino-*N*-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro- 5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-3-hidroxipropanamida, sal de TFA		572,1	3,52 (c) 3,62 (c)
4v	(2*S*)-2-Amino-*N*-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-3-hidroxipropanamida, sal de TFA		572,1	3,52 (c) 3,62 (c)

Ejemplo 5a

***N*-(1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)acetamida y separación en sus dos enantiómeros**



Etapa 1: se agitó una mezcla de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (580 mg, 1,919 mmol; véase el Ejemplo 1a, Etapa 2), 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (576 mg, 3,84 mmol), carbonato de potasio (796 mg, 5,76 mmol) y acetonitrilo (20 ml) a TA durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo resultante entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 40 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 10:1 a Hex/EtOAc 1:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanona (650 mg, 1,563 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite transparente. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 2,42 Hz), 6,44 (1H, dd, *J* = 8,68; 2,53 Hz), 6,35 (1H, s), 5,01-5,04 (2H, m), 3,84-3,89 (3H, m), 3,62-3,69 (2H, m), 2,77 (2H, td, *J* = 12,03; 2,75 Hz), 2,58 (1H, tt, *J* = 11,29; 3,87 Hz), 2,21 (3H, s), 1,99 (2H, s), 1,80-1,91 (2H, m).

Etapa 2 : se agitó una mezcla de 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanona (941 mg, 2,263 mmol), amoníaco (5,7 ml de una solución 2,0 M en EtOH, 11,31 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1,34 ml, 4,53 mmol) a TA en un matraz cerrado herméticamente durante 16 h. Tras concluir este período, se trató la mezcla con 1,2-DCE anhidro (2 ml), se enfrió en un baño con hielo y, a continuación, se trató con borohidruro de sodio (128 mg, 3,39 mmol) en porciones. Tras 45 min, la mezcla había cambiado a una mezcla espumosa espesa. Como resultado de ello, se añadió 1,2-DCE (3 ml) para facilitar la agitación y se agitó la reacción durante 2 h más. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla en NH_4OH concentrado acuoso (5 ml), se diluyó con CH_2Cl_2 (115 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min antes de filtrarla a través de Celite. Se colocó el filtrado en un embudo de decantación y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 veces). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando EtOAc y MeOH al 5 %/CH_2Cl_2 como eluyentes, proporcionando 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanamina (490 mg, 1,175 mmol, rendimiento del 51,9 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (1H, d, *J* = 8,79 Hz), 6,50 (1H, d, *J* = 2,42 Hz), 6,41-6,47 (1H, m), 6,30 (1H, s), 4,22 (1H, dd, *J* = 13,84; 3,52 Hz), 3,91-3,99 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,69 (2H, d, *J* = 8,57 Hz), 3,22-3,28 (1H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 1,84 (1H, d, *J* = 9,67 Hz), 1,53-1,63 (3H, m).

Etapa 3: se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con una solución de 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-

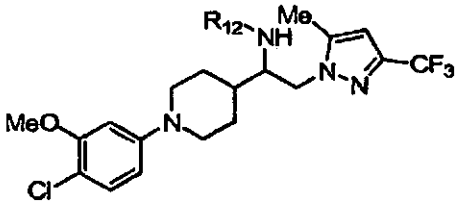
il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanamina (120 mg, 0,288 mmol) en DCM anhidro (2 ml). Se trató la mezcla secuencialmente con trietilamina (401 μl, 2,88 mmol) y anhídrido acético (35,3 μl, 0,374 mmol) antes de agitar a TA durante 90 min. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con DCM (15 ml) y, a continuación se lavó con NaOH 1 M y salmuera. Se secaron los extractos ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío, dando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice, EtOAc/hexanos), dando el Ejemplo 5a racémico (90 mg).

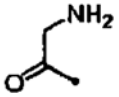
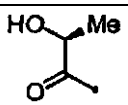
Etapa 4: se separó el Ejemplo 5a racémico en dos enantiómeros puros mediante HPLC quiral usando un sistema Berger SFC MGIII y las siguientes condiciones: columna quiral AD 25 x 3 cm de DI, 5 mm; caudal: 140 ml/min; fase móvil, CO_2/MeOH 70/30; longitud de onda del detector: 220 nm. En la HPLC analítica, el primer y segundo enantiómero presentaron tiempos de retención de 2,28 min y 5,36 min, respectivamente (Quiral AD 250 x 4,6 mm de DI, 5 micrómetros; caudal: 2,0 ml/min; fase móvil: CO_2/MeOH 65/35). La RMN y CL-EM (columna aquiral) fueron idénticas para los dos enantiómeros. CL-EM 459,19 $[M+H]^+$, t_R = 2,65 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz, CCl_3) δ ppm 7,19 (1H, d, J = 8,57 Hz), 6,48 (1H, d, J = 19,99 Hz), 6,29 (1H, s), 5,94 (1H, s), 4,12-4,31 (3H, m), 3,87 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 10,44 Hz), 2,69 (2H, d, J = 2,86 Hz), 2,34 (3H, s), 1,90 (4H, m), 1,79 (1H, d, J = 11,86 Hz), 1,29-1,75 (4H, m).

Ejemplos 5b a 5d

Los Ejemplos 5b a 5d se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente en el Ejemplo 5a. Los datos para los ejemplos 5b a 5d se proporcionan en la siguiente Tabla 4. Los sustituyentes que figuran en cada columna son para emparejarse con la estructura introducida en el encabezado de la tabla. En la síntesis de los ejemplos, las sustituciones de los reactivos clave se hicieron en la Etapa 3 del procedimiento descrito en el Ejemplo 5a, como será evidente para el experto en la materia. Los datos de la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M+H)^+$ en los experimentos de espectroscopia de masas por electronebulización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos, se presenta el ión principal. {Nota: para los compuestos con uno o dos átomos de Cl, este es normalmente el primer ión de dos iones significativos; para los compuestos con tres átomos de Cl, este es normalmente el segundo ión de tres iones significativos}. Para la Tabla 4, "t_R de HPLC" indica el tiempo de retención para los dos enantiómeros (o diastereómeros, en el caso del Ejemplo 5d) en las siguientes condiciones de HPLC: sistema Berger SFC, columna quiral AD 250 x 4,4 mm de DI, 5 μm; caudal de 2,0 ml/min; fase móvil de CO_2/MeOH 65/35. Estos enantiómeros se separaron de acuerdo con el procedimiento descrito en a síntesis del Ejemplo 5a.

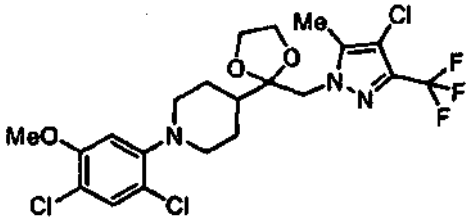
TABLA 4



Ejemplo	Nombre	R_{12}	EM	t_R de HPLC
5b	*N*-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-2-hidroxiacetamida (enantiómeros 1 y 2)		441,3	2,65, 3,60
5c	2-amino-*N*-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)acetamida (enantiómeros 1 y 2)		474,4	2,59, 3,67
5d	(*R*)-*N*-(1-(1 -(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-2-hidroxipropanamida (diastereómeros 1 y 2)		489,1	2,59, 3,68

Ejemplo 6

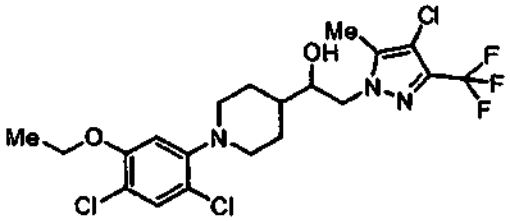
4-(2-((4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidina



Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (55 mg, 0,113 mmol), etilenglicol anhidro (4 ml, 71,8 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (3 mg, 0,016 mmol) y $MgSO_4$ anhidro (20 mg) en atmósfera de nitrógeno a 140 ºC durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió la mezcla hasta TA, se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ y, a continuación, se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto varias veces con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 4 g de gel de sílice y elución en gradiente de EtOAc/Hex 10:1 a EtOAc/Hex 3:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando el Ejemplo 6 (25 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido. CL-EM: 528,9, (M+H), t_R = 4,48 min (procedimiento c). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,15 (1H, s), 6,51 (H, s), 4,16 (3H, s), 3,69-3,88 (6H, m), 3,38 (4H, m), 2,49 (1H, m), 2,22 (3H, s), 1,86 (2H, d, *J* = 5,71 Hz), 1,64 (2H, s).

Ejemplo 7

2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-etoxifenil)piperidin-4-il)etanol

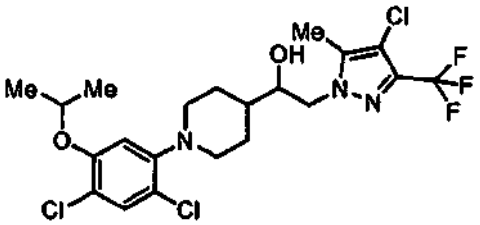


Etapa 1: se enfrió una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona (100 mg, 0,206 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) hasta -78 ºC y, a continuación, se trató con tribromuro de boro (0,619 ml de una solución 1,0 M en heptanos, 0,619 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 min y se retiró el baño de enfriamiento de manera que la reacción se pudo calentar hasta TA. Tras 3 h a TA, se vertió la reacción en hielo picado y se extrajo con DCM. Se secó el extracto ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)etanona (80 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM: 470,13, [M+H]; t_R = 2,10 min (procedimiento a).

Etapa 2 : se trató una mezcla de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)etanona (30 mg, 0,064 mmol), carbonato de cesio (41,5 mg, 0,127 mmol) y acetonitrilo (1,5 ml) con bromoetano (0,024 ml, 0,319 mmol) y se calentó a 50 ºC durante 2 h. Se concentró la mezcla y se repartió el residuo resultante entre EtOAc y solución sat. de $NaHCO_3$. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando el producto bruto (32 mg). Se disolvió el producto bruto en DCM (2 ml) y MeOH (0,9 ml), se trató con borohidruro de sodio (4,82 mg, 0,127 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con DCM (10 ml), se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 7 (9 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,25 (1H, s), 6,68 (1H, s), 4,12-4,18 (1H, m), 4,04-4,09 (1H, m), 4,00 (2H, c, *J* = 6,96 Hz), 3,70 (1H, ddd, *J* = 8,68; 5,60; 3,30 Hz), 3,33 (2H, d, *J* = 11,64 Hz), 3,20 (1H, d, *J* = 1,76 Hz), 2,56-2,66 (2H, m), 2,24-2,29 (3H, m), 1,87 (1H, d, *J* = 11,64 Hz), 1,76 (1H, d, *J* = 12,08 Hz), 1,62 (1H, td, *J* = 11,64; 3,52 Hz), 1,46-1,57 (2H, m), 1,30-1,36 (3H, m).

Ejemplo 8

2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)etanol

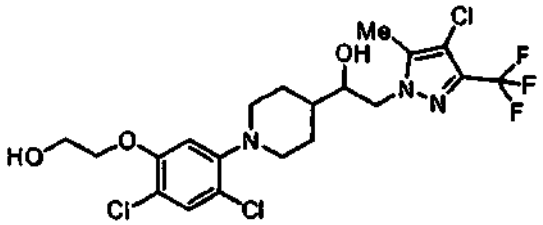


Etapa 1 : se trató una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)etanona (30 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,5 ml) con 2-yodopropano (0,019 ml, 0,191 mmol) y carbonato de cesio (41,5 mg, 0,127 mmol), y se agitó la mezcla a 50 ºC durante 1 h. Transcurrido este tiempo, Se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio y se repartió el residuo resultante entre agua y EtOAc. Se lavó la fase de EtOAc con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)etanona. CL-EM: 512,20, [M+H]; t_R = 2,30 min (procedimiento a).

Etapa 2 : se trató una solución de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)etanona en DCM (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) con borohidruro de sodio (4,82 mg, 0,127 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Tras concluir este período, se trató la mezcla con acetona (1 ml) y se agitó durante 10 min para consumir el agente reductor en exceso y, a continuación, se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 8 (6 mg, 18 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: 514,20, [M+H]; t_R = 4,35 min (procedimiento f). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,54 (1H, s), 4,21 (1H, d, J = 12,96 Hz), 3,89-4,13 (3H, m), 3,33-3,60 (3H, m), 2,23-2,34 (4H, m), 2,00 (2H, s), 1,88 (2H, s), 1,37 (6H,d, J = 5,93 Hz).

Ejemplo 9

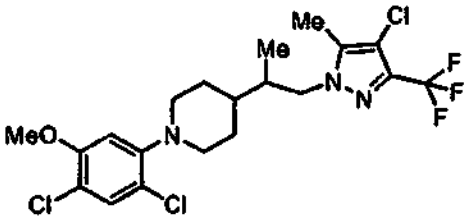
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-4-il)etanol



Se burbujeó óxido de etileno (0,016 ml, 0,319 mmol) a través de una mezcla de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)etanona (30 mg, 0,064 mmol), carbonato de cesio (62,3 mg, 0,191 mmol) y acetonitrilo (3 ml) en un vial con tapón de rosca durante 1 min. Se tapó el vial y, a continuación, se calentó a 50 ºC durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla y se repartió el residuo resultante entre EtOAc y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto de cetona bruto. Se disolvió el producto de cetona bruto en DCM (2 ml) y MeOH (0,3 ml) y, a continuación, se trató con borohidruro de sodio (4,82 mg, 0,127 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 9 (12 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 36,4 %) en forma de un sólido blanco tras la liofilización. CL-EM 516,17, [M+H]; t_R = 4,00 min (procedimiento f). RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,27 (1H, s), 6,77 (1H, s), 3,94-4,22 (4H, m), 3,80 (2H, t, J = 4,72 Hz), 3,65-3,75 (1H, m), 3,35 (2H, d, J = 11,64 Hz), 2,56-2,73 (2H, m), 2,26 (3H, s), 1,83 (2H, ap. dd, J = 43,2; 11,5 Hz), 1,38-1,70 (3H, m).

Ejemplo 10

4-(1-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidina



Etapa 1: se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml de capacidad con THF anhidro (20 ml) y dispersión de hidruro de sodio al 60 % (0,574 g, 14,35 mmol) y se dispuso en atmósfera de nitrógeno. A temperatura ambiente, se añadió 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (3,42 g, 14,35 mmol) a la suspensión con una jeringa durante un período de 5 min y se agitó la mezcla durante 30 min. Se trató la mezcla transparente resultante con una solución de4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 11,04 mmol) en THF anhidro (5 ml) y la reacción prosiguió a temperatura ambiente durante 1 h. Tras concluir este período, se inactivó la mezcla con solución saturada de NH_4Cl y después se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando una elución de 80 g de gel de sílice en gradiente de Hex/EtOAc 20:1 a Hex/EtOAc 6:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-iliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un líquido incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,18 (2H, c, *J* = 7,15 Hz), 3,43 (4H, dt, *J* = 23,71; 5,88 Hz), 2,61 (2H, t, *J* = 5,77 Hz), 2,33 (2H, t, *J* = 5,77 Hz), 1,86 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,26-1,31 (3H, m, *J* = 7,15 Hz).

Etapa 2: se disolvió el producto de la Etapa 1 anterior en EtOH absoluto(10 ml) y se hidrogenó sobre Pt_2O (150 mg) durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtró la reacción para eliminar el catalizador y se concentró en un evaporador rotatorio, dando 4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,26 mmol, rendimiento del 47,6 %, 2 etapas) en forma de un líquido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,03-4,15 (4H, m), 2,63 (2H, t, *J* = 11,58 Hz), 2,18-2,26 (1H, m, *J* = 7,18; 7,18; 7,18; 7,18 Hz), 1,59-1,70 (2H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,22 (3H, t, *J* = 7,18 Hz), 1,24-1,18 (m, 2H), 1,14 (1 H, dd, *J* = 13,22; 4,41 Hz), 1,09 (3H, d, *J* = 7,05 Hz).

Etapa 3 : se disolvió una muestra de 4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,91 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (5 ml, 165 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Tras concluir este período, se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio y se trató el residuo resultante con solución saturada de $NaHCO_3$ y, a continuación, con NaOH 1 M para llevar el pH a 9. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando 2-(piperidin-4-il)propanoato de etilo (0,85 g, 93 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,05-4,13 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 2,54 (2H, td, *J* = 12,09; 2,52 Hz), 2,16-2,25 (1H, m), 1,75 (1H, s), 1,57-1,66 (2H, m), 1,52 (1H, dt, *J* = 12,90; 2,86 Hz), 1,09-1,22 (1H, m), 1,21 (3H, t, *J* = 7,18 Hz), 1,07 (3H, d, *J* = 7,05 Hz).

Etapa 4 : se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-(piperidin-4-il)propanoato de etilo (220 mg, 1,187 mmol) y tolueno anhidro (4 ml) y se purgó el matraz de aire y se volvió a llenar con nitrógeno. Se trató la solución con rac-2,2-bis(difenilfosfin)-1,1-binaftilo (148 mg, 0,237 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (109 mg, 0,119 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (114 mg, 1,187 mmol) y, a continuación, se calentó a 112 ºC durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 20:1 a Hex/EtOAc 3:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil) piperidin-4-il)propanoato de etilo (133 mg, 0,408 mmol, rendimiento del 34,4 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,17 (1H, d, *J* = 8,81 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 2,52 Hz), 6,43 (H, dd, *J* = 8,69; 2,64 Hz), 4,14 (2H, c, *J* = 7,05 Hz), 3,87 (3H, s), 3,59-3,69 (2H, m), 2,68 (2H, td, *J* = 12,21; 2,52 Hz), 2,26-2,34 (1H, m, *J* = 7,11; 7,11; 7,11; 7,11 Hz), 1,81 (1H, dt, *J* = 12,78; 2,80 Hz), 1,64-1,74 (2H, m), 1,38-1,49 (2H, m), 1,26 (3H, t, *J* = 7,05 Hz), 1,15 (3H, d, *J* = 7,05 Hz).

Etapa 5 : se suspendió una muestra de 2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)propanoato de etilo (130 mg, 0,359 mmol) en AcOH glacial (4 ml) y agua (0,5 ml). Se trató la solución resultante con *N*-clorosuccinimida (62,3 mg, 0,467 mmol) y, a continuación, se agitó a TA durante una noche Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y Et_2O (25 ml) y se ajustó el pH hasta pH 9 usando NaOH 6 M (ac). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con Et_2O. Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 10:1 a Hex/EtOAc 5:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)propanoato de etilo (80 mg, 0,222 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un

aceite. RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,15 (2H, cd, *J* = 7,06; 1,92 Hz), 3,87 (3H, s), 3,34-3,41 (2H, m), 2,60 (2H, t, *J* = 11,55 Hz), 2,33 (1H, dt, *J* = 14,30; 7,15 Hz), 1,81 (1H, dt, *J* = 12,92; 2,61Hz), 1,65-1,73 (2H, m), 1,44-1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t, *J* = 7,15 Hz), 1,16 (3H, d, *J* = 7,15 Hz). CL-EM: 360, [M+H]; t_R = 4,28 min (procedimiento b).

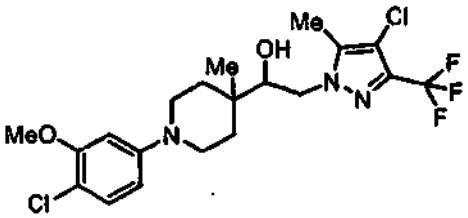
Etapa 6: se dispuso una solución de 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)propanoato de etilo (94 mg, 0,26 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta -10 ºC y se trató con DIBAL-H (0,780 ml de una solución 1,0 M en THF, 0,780 mmol). Tras 30 min, se retiró el baño de enfriamiento y se calentó la reacción hasta TA, momento en el que se agitó durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se inactivó la mezcla añadiendo EtOAc (3 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. Se ajustó el pH de la mezcla hasta pH 6 usando HCl 1 M. Una vez alcanzado el pH prescrito, se añadió EtOAc (20 ml) y se agitó la mezcla a TA durante una noche. Tras concluir este período, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)propan-1-ol (88 mg, 0,277 mmol, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: 318,19, [M+H]; t_R = 3,89 min (procedimiento b). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 (1H, s), 6,59 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,62-3,69 (1H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 2,53-2,63 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,54-1,62 (3H, m), 1,49-1,53 (1H, m), 0,96 (3H, d, *J* = 6,80 Hz).

Etapa 7: se enfrió una solución de 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)propan-1-ol (88 mg, 0,277 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) y piridina (1 ml, 12,36 mmol) en un baño de agua con hielo, y se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (79 mg, 0,415 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 min y, a continuación, se retiró el baño de enfriamiento Se agitó la reacción durante 12 h a TA y se trató con solución saturada fría de $NaHCO_3$. Se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se secó el extracto ($MgSO_4$) y se concentró, dando el tosilato bruto, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (*m/z* = 472).

Etapa 8: se añadió una solución del tosilato bruto de la Etapa 7 (66,1 mg, 0,14 mmol) en DMF (0,5 ml) a una mezcla en agitación de 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (51,7 mg, 0,280 mmol), carbonato de cesio anhidro (137 mg, 0,420 mmol) y DMF anhidro (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 5 minutos, y luego se calentó a 90 ºC durante 45 min. Tras enfriar hasta la TA, se repartió la mezcla entre EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, LiCl al 10 % y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 10 en forma de un sólido de color ámbar tras la liofilización (15 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 17,89 %). CL-EM: 484,1, (M+H); t_R = 4,79 min (procedimiento c). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (1H, s), 6,84 (1H, s a), 4,07-4,17 (1H, m), 3,85-3,93 (4 H, m), 3,44-3,52 (3H, m), 2,28 (4 H, 4, CH_3 y CH), 2,05-2,17 (1H, m), 1,69-1,89 (4 H, m), 1,38-1,47 (1H, m), 0,88 (3H, d, *J* = 7,03 Hz).

Ejemplo 11

1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol



Etapa 1: se sintetizó 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato de metilo a partir de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno y piperidin-4-carboxilato de metilo de manera análoga a la preparación descrita en el Ejemplo 1a, Etapa 1, RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,51 (1H, s), 6,44 (1H, s), 5,82 (1H,), 3,85-3,88 (3H, m), 3,70-3,72 (3H, m), 3,33 (2H, d, *J* = 11,55 Hz), 2,67-2,74 (2H, m), 2,46 (1H, ddd, *J* = 15,05; 10,52; 4,40 Hz), 1,94-2,04 (4 H, m).

Etapa 2: se dotó un matraz de fondo redondo de 2 bocas y 50 ml de capacidad de una entrada de nitrógeno y un septo de caucho, y se cargó con *N,N*-diisopropilamina (0,598 ml, 4,26 mmol) en THF anhidro (15 ml). Se enfrió la solución hasta -70 ºC, se trató con *n*-butil-litio (3,05 ml, 4,26 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 1-(4-cloro-3-metoxifenil) piperidin-4-carboxilato de metilo (1,10 g, 3,88 mmol) en THF (3 ml) gota a gota a la reacción y se agitó la mezcla resultante a -70 ºC durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se trató la mezcla con yodometano (0,253 ml, 4,07 mmol) y se calentó lentamente hasta la TA. La TLC y CL-EM (*m/z* = 298,21) indicaron que la reacción se había completado. Se trató la mezcla con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se secó el extracto (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (1,06 g, 3,56 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,17 (1H, d, *J* = 8,56 Hz), 6,48 (1H, s), 6,44 (1H, dd, *J* = 8,69; 2,14 Hz), 3,86 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,38 (2H, ddd, *J* = 12,72; 4,03; 3,90 Hz), 2,82-2,91 (2H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 1,52 -1,64 (2H, m), 1,24 (3H, s).

Etapa 3 : se trató una solución de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,679 mmol) en THF anhidro (5 ml) y Et_2O (10 ml) gota a gota con hidruro de litio y aluminio (3,36 ml de una solución

1,0 M en THF, 3,36 mmol) mientras se controlaba la temperatura de la reacción con un baño de agua. A continuación, se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se trató con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (1 g), se agitó vigorosamente durante 30 min y, a continuación, se secó con $MgSO_4$ anhidro. Se filtró la mezcla y se concentró, dando (1-(4-cloro-3-metoxifenil)4-metilpiperidin-4-il)metanol en forma de un aceite de color amarillo pálido (460 mg). El producto se usó sin mayor purificación en la siguiente etapa.

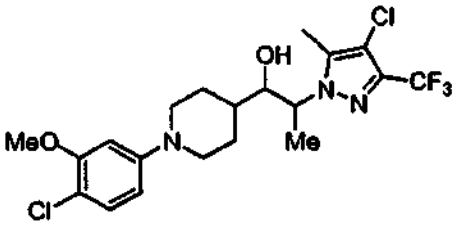
Etapa 4: se enfrió una solución de cloruro de oxalilo (0,176 ml, 2,015 mmol) en DCM (8 ml) hasta -70 ºC y se trató con DMSO anhidro (0,238 ml, 3,36 mmol). Se agitó la solución resultante a -70 ºC durante 20 min y, a continuación, se trató con (1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-il)metanol en DCM (3 ml) y se agitó durante 40 min. Se añadió trietilamina (0,702 ml, 5,04 mmol) a la reacción. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla a -70 ºC durante 30 min y, a continuación, se calentó hasta TA. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 12 g, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-carbaldehído (180 mg, 0,672 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,50 (1H, s), 7,18 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,47 (1H, s), 6,43 (1H, dd, *J* = 8,57; 1,98 Hz), 3,82-3,89 (3H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 2,93-3,03 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 1,57-1,67 (2H, m), 1,11 (3H, s).

Etapa 5: se dispuso una solución de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-carbaldehído (175 mg, 0,654 mmol), cloroyodometano (0,052 ml, 0,719 mmol) y THF anhidro (3 ml) en atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta -78 ºC y se trató gota a gota con metil-litio (0,599 ml, 0,719 mmol) en Et_2O. Se agitó la mezcla resultante a -78 ºC durante 1,5 h, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl y, a continuación, se calentó hasta la temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando un aceite transparente que era una mezcla 1:1 del aldehído de partida y 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-il)etanol (80 mg). Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6: se trató una solución de 4-cloro-3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (55,4 mg, 0,30 mmol) en THF anhidro (3 ml) con hidruro de sodio al 60 % (13,20 mg, 0,330 mmol) y se agitó a TA hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Se trató la mezcla con una solución de 2-cloro-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-il)etanol (95 mg, 0,300 mmol) en THF y, a continuación, se agitó a reflujo durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió la mezcla y se trató con bromuro de litio (0,30 mmol) y acetonitrilo (4 ml) antes de calentarla hasta 80 ºC. En 10 min, la CL-EM mostró que el cloro-alcohol se había convertido en el epóxido, pero no se detectó nada del producto deseado mediante CL-EM. Por consiguiente, se cargó la mezcla con DMF (5 ml) y se calentó a 150 ºC durante 14 h, momento en el que se observó un producto que tenía la masa (*m/z* = 466) del producto deseado en la CL-EM. Se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio. Se trató el residuo resultante con EtOAc (10 ml), y se lavó la mezcla con agua y salmuera. Se secó el extracto orgánico (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40 %/Hex) y, a continuación, HPLC de fase inversa preparativa. El Ejemplo 11 (32 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 23 %) se obtuvo en forma de un sólido blanco tras la liofilización de las fracciones de HPLC. CL-EM: 466,18, $[M+H]^+$; t_R = 3,21 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 2,42 Hz), 6,95 (1H, dd, *J* = 8,68; 2,53 Hz), 4,24 (1H, d, *J* = 13,18 Hz), 3,93-4,05 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,68-3,77 (2H, m), 3,43 (2H, t, *J* = 10,99 Hz), 2,35 (1H, s), 2,34 (1H, d, *J* = 6,81 Hz), 2,31 (3H, s), 1,82-1,94 (2H, m), 1,23 (3H, s).

Ejemplo 12a

Síntesis de 1-(1-(4-cloro-3-met oxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol y separación en sus dos diastereómeros



Etapa 1: se trató una solución de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,500 g, 1,535 mmol; este material de partida se aisló como un producto de reacción en el Ejemplo 1a, Etapa 1) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) con ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol), y se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio y se neutralizó el residuo resultante tratándolo primero con NaOH 2 M y, a continuación, con tampón de fosfato 0,1 M pH 7. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, y se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando ácido 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxílico (0,45 g, 1,668 mmol, rendimiento de >100 %) en forma de un sólido amarillo pálido. CL-EM: 270, [M+H].

Etapa 2: se trató una mezcla de ácido 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-carboxílico (9,0 g, 33,4 mmol), clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (4,88 g, 50,1 mmol) y DCM (15 ml) con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (9,59 g, 50,1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,408 g, 3,34 mmol). Se enfrió la

mezcla en un baño de hielo y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (11,62 ml, 66,7 mmol) durante 3 min. Tras 10 min, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a TA durante una noche (aprox. 14 h). Tras concluir este período, se diluyó la mezcla con DCM (50 ml), y, a continuación, se lavó sucesivamente con solución saturada de $NaHCO_3$ (3 x 25 ml), HCl 1 M (2 x 50 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 120 g de gel de sílice y Hex/EtOAc 10:1 para eluir el producto. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metilpiperidin-4-carboxamida en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 3: se dispuso una solución de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metilpiperidin-4-carboxamida (450 mg, 1,439 mmol) en Et_2O anhidro (10 ml) y THF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -78 ºC. Se trató la solución con bromuro de etilmagnesio (2,16 ml de una solución 2,0 M en Et_2O, 4,32 mmol) en 2 minutos y se agitó durante 20 minutos antes de calentar la reacción hasta 0 ºC. Se continuó la reacción a 0 ºC durante 30 min y, a continuación, se vertió en HCl 0,5 M (15 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 min. Se ajustó la mezcla hasta pH 6 y se extrajo con Et_2O. Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)propan-1-ona (375 mg, 1,331 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido blanco.

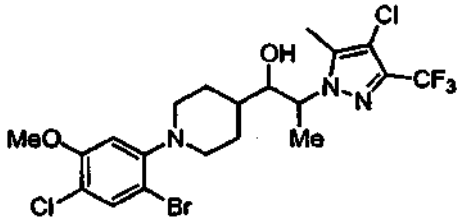
Etapa 4: se añadió una solución de 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)propan-1-ona (350 mg, 1,242 mmol) en THF anhidro (2 ml) gota a gota a -78 ºC a LDA [preparado a partir de *N,N*-diisopropilamina (0,209 ml, 1,491 mmol) y butil-litio 2,5 M (0,596 ml, 1,491 mmol)/hexanos en THF anhidro (2 ml)]. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla durante 40 min y, a continuación, se trató con clorotrimetilsilano (0,284 ml, 2,236 mmol). Tras 30 min, se inactivó la reacción con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O. Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, dando el sililéter bruto [CL-EM: 354,0, [M+H]; t_R = 2,39 min (procedimiento a)] que contenía cetona de partida al 50 %. Sin purificación adicional, se disolvió el producto en THF (10 ml), se enfrió hasta 0 ºC y, a continuación, se trató con carbonato de sodio anhidro (171 mg, 1,615 mmol) y *N*-bromosuccinimida (232 mg, 1,304 mmol). Tras 30 min, se diluyó la mezcla con Et_2O y se lavó con agua, $Na_2S_2O_3$ y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando una mezcla en bruto. La CL-EM indicó que la mezcla en bruto estaba constituida por 15 %, 25 %, 30 %, 30 % de cetona de partida, producto 1 monobromado, producto 2 monobromado y producto dibromado, respectivamente. La mezcla en bruto se usó en la Etapa 5 sin mayor purificación.

Etapa 5: se agitó una mezcla de 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (221 mg, 1,200 mmol), carbonato de potasio anhidro (166 mg, 1,200 mmol) y acetonitrilo (10 ml) a TA durante 20 min y, a continuación, se enfrió hasta 0 ºC. Una vez alcanzada la temperatura prescrita, se trató la mezcla con una solución de la mezcla en bruto de la Etapa 4 anterior (433 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se calentó la mezcla hasta la TA y se agitó durante una noche. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se repartió el residuo resultante entre EtOAc y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 10:1 a Hex/ EtOAc 3:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando Ejemplo 12a (65 mg, 0,140 mmol, rendimiento del 11,7 %) en forma de un aceite transparente. CL-EM: 464,18, [M+H]; t_R = 3,65 min (procedimiento b).

Etapa 6: se trató una solución de 1-(1-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ona (55 mg, 0,101 mmol) en 1,2-diclororetano (1,5 ml) y MeOH (1 ml) con borohidruro de sodio (7,66 mg, 0,203 mmol). Se agitó la mezcla a TA en atmósfera de nitrógeno durante 20 min hasta que se indicó que la reacción se había completado mediante CL-EM (se observaron dos conjuntos de diastereómeros en una proporción 2:1 de más polar a menos polar). Se trató la reacción con acetona (30 μl), se agitó durante 10 min y, a continuación, se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se disolvió el producto bruto en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando tanto el diastereómero 1 (16 mg) como el diastereómero 2 (9 mg) del Ejemplo 12a. Datos para el diastereómero 1: CL-EM: 466,18, $[M+H]^+$; t_R = 3,13 min (procedimiento b); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 2,20 Hz), 6,82 (1H, dd, *J* = 8,68; 2,53Hz), 4,37 (1H, dt, *J* = 11,37; 6,73 Hz), 3,90 (3H, s), 3,66-3,79 (3H, m), 2,96-3,14 (2H, m), 2,21-2,36 (4H, m), 1,96-2,17 (2H, m), 1,66 (1H, s), 1,46-1,59 (4H, m). Datos para el diastereómero 2: CL-EM: 466,18, $[M+H]^+$; t_R = 3,32 min (procedimiento b); RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 7,20 (1H, d, *J* = 1,98 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 8,57; 2,42Hz), 4,33 (1H, cd, *J* = 6,70; 2,53Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, dd, *J* = 7,91; 2,42 Hz), 3,70-3,79 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 2,23-2,30 (4 H, m CH_3 y CH), 2,01-2,09 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 1,85 (1H, d, *J* = 12,74 Hz), 1,67-1,77 (1H, m), 1,45 (3H, d, *J* = 6,81Hz).

Ejemplo 12b

Síntesis de 1- (1-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol y separación en sus dos diastereómeros

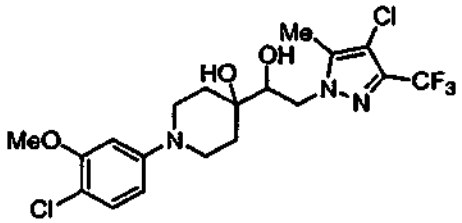


Etapa 1: a partir de la cromatografía descrita en el Ejemplo 12a, Etapa 5, se aisló una muestra de 1-(1-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ona. Se trituró esta muestra con MeOH, dando 1-(1-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ona 9 pura (60 mg). CL-EM: 544,10, [M+H]; t_R = 4,42 min (procedimiento b). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 (1H, s), 6,55 (1H, s), 5,02 (1H, c, *J* = 7,03 Hz), 3,86 (3H, s), 3,28-3,37 (2H, m), 2,52-2,64 (2H, m, *J* = 18,02; 11,53; 11,53; 2,20 Hz), 2,42-2,51 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,86-2,02 (1H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,72 (3H, d, *J* = 7,25 Hz), 1,63 (1H, d, *J* = 12,96 Hz).

Etapa 2: se trató una solución de 1-(1-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ona (55 mg, 0,101 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) y MeOH (1 ml) con borohidruro de sodio (7,66 mg, 0,203 mmol). Se agitó la mezcla a TA en atmósfera de nitrógeno durante 20 min. Transcurrido este tiempo, se trató la reacción con acetona (30 μl), se agitó durante 10 min y, a continuación, se concentró en un evaporador rotatorio, dando el Ejemplo 12b racémico. Se disolvió el Ejemplo 12b racémico en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando tanto el diastereómero 1 (27 mg) como el diastereómero 2 (9 mg) del Ejemplo 12b. Datos para el diastereómero 1: CL-EM: 546,12, [M+H]; t_R = 4,30 min (procedimiento b); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (1H, s), 6,84 (1H, s a), 4,39 (1H, dt, *J* = 11,42; 6,70 Hz), 3,88 (4 H, s), 3,71 (1H, dd, *J* = 6,92; 4,50 Hz), 3,41-3,51 (2H, m), 2,26-2,32 (4 H, m, CH_3 y CH), 2,10 (1H, d, *J* = 11,86 Hz), 1,87 (2H, d, *J* = 8,57 Hz), 1,57-1,53 (1H, m), 1,53 (3H, d, *J* = 6,81 Hz), 1,39-1,49 (1H, m). Datos para el diastereómero 2: CL-EM: 546,12, [M+H]; t_R = 4,38 min (procedimiento b); RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54-7,57 (1H, m), 6,91 (1H, s), 4,37 (1H, cd, *J* = 6,81; 1,98 Hz), 3,85-3,90 (4H, m, CH_3 y CH), 3,80 (1H, dd, *J* = 8,02; 2,09 Hz), 3,44-3,55 (2H, m), 3,06 (1H, s), 2,30 (3H, s), 2,23-2,29 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,62-1,73 (2H, m), 1,44 (3H, d, *J* = 6,81Hz).

Ejemplo 13

1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-hidroxietil)piperidin-4-ol



Etapa 1: se cargó un vial de 20 ml apto para microondas con *terc*-butóxido de sodio (537 mg, 5,59 mmol), acetato(2'-di-*t*-butilfosfin-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (259 mg, 0,559 mmol) y una barra de agitación. Se cerró herméticamente el vial y se purgó con nitrógeno. Se añadió una solución de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (800 mg, 5,59 mmol) y 5-bromo-2-cloroanisol (1361 mg, 6,15 mmol) en tolueno/t-BuOH 5:1 (12 ml) con una jeringa. Se calentó la mezcla en microondas (300 W) a 160 ºC durante 10 min y, a continuación, se enfrió y se repartió entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se combinaron las fases orgánicas. Se secó la solución resultante (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna con cartucho de 40 g de gel de sílice y elución en gradiente con EtOAc/hexanos, dando 8-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (1,1 g, 70 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2: se trató una muestra de 8-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (1,1 g, 2,89 mmol) con HCl 6 M (15 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta la TA y se basificó con NaOH 2 M. Se extrajo la mezcla básica con EtOAc. Se secó el extracto (Na_2SO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 40 g de gel de sílice y elución en gradiente de EtOAc/hexanos del 10 al 40 %), dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-ona (690 mg, 2,88 mmol, rendimiento del 51,5 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,21 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,52 (1H, d, *J* = 2,64 Hz), 6,47 (1H, dd, *J* = 8,68; 2,75 Hz), 3,88 (3H, s), 3,57 (4 H, t, *J* =

6,04 Hz), 2,55 (4 H, t, *J* = 6,04 Hz).

Etapa 3: se trató una suspensión de hidruro de sodio en dispersión al 60 % (65,1 mg, 1,627 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) con una solución de fosfonoacetato de trimetilo (235 μl, 1,627 mmol) en THF (1 ml) durante 5 min. Se agitó la mezcla a TA durante 30 min y, a continuación, se trató con una solución de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-ona (300 mg, 1,252 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la reacción a TA durante 1 h antes de dividirla entre solución saturada de NH_4Cl y EtOAc. Se secó el extracto (Na_2SO_4) y se concentró, dando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 12 g de gel de sílice y elución en gradiente de EtOAc/hexanos del 0 al 30 %), dando 2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-iliden)acetato de metilo (288 mg, 0,974 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (1H, d, *J* = 8,79 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 2,42 Hz), 6,44 (1H, dd, *J* = 8,79; 2,64 Hz), 5,73 (1H, s), 3,88 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,26-3,34 (4 H, m, *J* = 5,82; 5,49, 5,33; 5,33 Hz), 3,10 (2H, t, *J* = 5,38 Hz), 2,45 (2H, t, *J* = 5,27 Hz).

Etapa 4: se enfrió una solución de 2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-iliden)acetato de metilo (275 mg, 0,930 mmol) en THF anhidro (3 ml) hasta -78 ºC y, a continuación, se trató con DIBAL-H (3,72 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 3,72 mmol). Se agitó la reacción a -78 ºC durante 2,5 h y, a continuación, se inactivó con EtOAc. Tras ello, se calentó hasta 0 ºC, se trató la mezcla con solución saturada de tartrato de sodio y potasio, y se agitó vigorosamente durante 20 min. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó el extracto (Na_2SO_4) y se concentró, dando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 4 g de gel de sílice y elución en gradiente con EtOAc/hexanos), dando 2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-iliden)etanol (253 mg, 0,945 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (1H, d, *J* = 8,79 Hz), 6,48 (1H, d, *J* = 16,92 Hz), 6,43 (1H, s), 5,50 (1H, t, *J* = 7,03 Hz), 4,18 (2H, d, *J* = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,22 (4 H, dt, *J* = 9,50; 5,68 Hz), 2,39-2,48 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m).

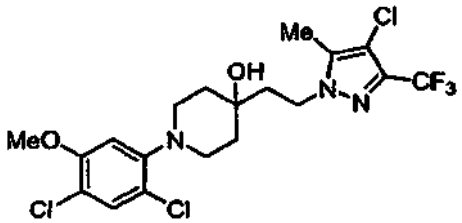
Etapa 5: se enfrió una solución de 2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-iliden)etanol (253 mg, 0,945 mmol) y trietilamina (191 μl, 1,373 mmol) en DCM seco (2,3 ml) en un baño de hielo y, a continuación, se trató con cloruro de metanosulfonilo (93 μl, 1,190 mmol). Se agitó la mezcla a 0 ºC durante 1 hora y, a continuación, se vertió en agua con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se lavó el extracto secuencialmente con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera y, a continuación, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando un mesilato. Este mesilato se usó sin purificación posterior en la Etapa 6 expuesta a continuación.

Etapa 6: se trató una solución de 4-cloro-3-trifluorometil-5-(metil)pirazol (338 mg, 1,830 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) con hidruro de sodio al 60 % (73,2 mg, 1,830 mmol) y se agitó a TA durante 30 min antes de cargarla con una solución del mesilato sin purificar (de la Etapa 5 anterior) en DCM (1 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (6,76 mg, 0,018 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80 ºC durante 1 h. El análisis de la mezcla mediante CL-EM mostró 2 productos que tenían el (M+H) = 434 deseado en una proporción de 3:1. Se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio y se repartió el residuo resultante entre EtOAc y salmuera. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M (3 veces) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando la mezcla de productos en bruto. Se purificó la mezcla de productos en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando EtOAc al 0-40 % en hexanos, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etiliden)piperidina (77 mg, 19 %) y 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(3-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etiliden)piperidina (25 mg, 6 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (1H, d, *J* = 8,56 Hz), 6,50 (1H, s), 6,45 (1H, d, *J* = 8,31 Hz), 5,3 7 (1H, t, *J* = 6,80 Hz), 4,75 (2H, d, *J* = 7,05 Hz), 3,85-3,92 (3H, m), 3,20-3,29 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,36 (2H, d, *J* = 4,78 Hz), 2,24-2,30 (3H, m).

Etapa 7: se agitó una mezcla de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il) etiliden)piperidina (66 mg, 0,152 mmol), *terc*-butanol (760 μl) y agua (760 μl) a TA hasta que se volvió homogénea. Se añadieron ferricianuro de potasio (III) (79 μl, 0,456 mmol), carbonato de potasio (63,0 mg, 0,456 mmol), osmato de potasio (VI) dihidratado (1,120 mg, 3,04 μmol) y quinuclidina (0,338 mg, 3,04 μmol) a la mezcla, que luego se agitó vigorosamente a TA durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se inactivó la mezcla con sulfito de sodio y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 13 en forma de un sólido blanco tras la liofilización (47 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 66 %); CL-EM: 468,26, $[M+H]^+$; t_R = 3,03 min (procedimiento b). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 7,43 (1H, d, *J* = 2,64 Hz), 7,04 (1H, dd, *J* = 8,57; 2,42Hz), 4,26-4,33 (1H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 4,03 (1H, dd, *J* = 8,35; 2,20 Hz), 3,91-3,95 (3H, m), 3,69-3,79 (2H, m), 3,56 (2H, t, *J* = 12,52 Hz), 2,45-2,55 (2H, m), 2,30-2,33 (3H, m), 1,95-2,05 (2H, m).

Ejemplo 14

4-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol



Etapa 1: se calentó una mezcla de 8-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,67 g, 5,89 mmol, Ejemplo 13, Etapa 1) y 1-cloropirrolidina-2,5-diona (0,786 g, 5,89 mmol) en AcOH (15 ml) a 60 ºC durante una noche. Se enfrió la mezcla y se añadió agua. Una vez completada la adición, se neutralizó la mezcla con NaOH 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando 8-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (1,7 g, 5,34 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: a una solución de 8-(2,4-cloro-3-metoxifenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,6 g, 5,05 mmol) en THF (5 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (1,469 g, 14,10 mmol). Una vez completada la adición, se agitó la mezcla a TA durante una noche. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla y se purificó mediante una columna ultrarrápida, dando 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-ona (1,1 g, 4,59 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: se dispuso cinc (269 mg, 4,11 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas y 100 ml de capacidad dotado de un condensador de reflujo y un septo. Se vació el recipiente de reacción y se lavó abundantemente con nitrógeno antes de cargarlo secuencialmente con benceno anhidro (5 ml), Et_2O anhidro (5 ml) y 2-bromoacetato de etilo (0,228 ml, 2,057 mmol; añadido gota a gota). Se añadió un cristal de I_2 para iniciar la reacción. Tras 15 min, se añadió 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-ona (470 mg, 1,714 mmol) gota a gota. Se sometió la reacción a reflujo a 80 ºC durante 6 h, se enfrió hasta TA y se cargó con HCl al 10 % (5 ml). Se extrajo la mezcla con Et_2O (2 x 20 ml), y se lavaron los extractos combinados con HCl diluido (5 ml) y agua (2 x 10 ml) antes de secarlos (Na_2SO_4) y concentrarlos al vacío, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de etilo (352 mg, 0,972 mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: a una solución de 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de etilo (1 g, 2,76 mmol) en THF (10 ml), se añadió $LiAlH_4$ (0,210 g, 5,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se inactivó con una cantidad mínima de agua y, a continuación, se trató con EtOAc y $NaHCO_3$ sólido. Se agitó la mezcla y se filtró. Se concentró el filtrado, dando 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (0,62 g, 1,936 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

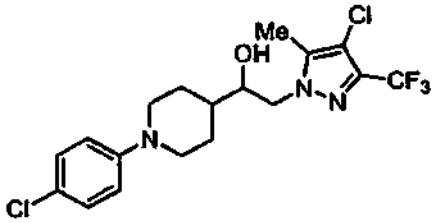
Etapa 5: se enfrió una solución de 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-4-(2-hidroxietil)piperidin-4-ol (500 mg, 1,561 mmol) en piridina (2 ml) hasta 0 ºC y, a continuación, se trató con cloruro de bencenosulfonilo (331 mg, 1,874 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h antes de inactivarla con agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se concentró la fase orgánica al vacío, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 0-30 % en hexanos como eluyente, dando bencenosulfonato de 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)etilo (340 mg, 0,739 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 6: se trató una solución de bencenosulfonato de 2-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)etil (300 mg, 0,652 mmol) en acetona (5 ml) con bromuro de potasio (194 mg, 1,629 mmol) y 18-corona-6 (189 mg, 0,717 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 60 h antes de concentrarla al vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc, y se lavó la solución resultante con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando un residuo. Se purificó este residuo mediante una columna ultrarrápida, usando EtOAc al 0-30 % en heptanos como eluyente, dando 4-(2-bromoetil)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (102 mg, 0,266 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 7: se trató una solución de 4-(2-bromoetil)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (100 mg, 0,261 mmol) en acetonitrilo (5 ml) con 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (57,8 mg, 0,313 mmol) y carbonato de potasio (72,1 mg, 0,522 mmol). Se calentó la mezcla a 80 ºC durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (procedimiento h), dando el Ejemplo 14 (22 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 34,6 %). CL-EM: 486,11, $[M+H]^+$; HPLC t_R = 4,60 min (procedimiento c). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 (1H, s), 6,65 (1H, s), 4,39 (2H, t, *J* = 7,25 Hz), 3,87 (3H, s), 3,08-3,17 (2H, m), 3,01 (2H, td, *J* = 11,53; 2,42Hz), 2,23 (3H, s), 1,98-2,10 (2H, m), 1,85 (2H, td, *J* = 12,30; 4,39 Hz), 1,72 (2H, d).

Ejemplo 15a

2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)etanol



Etapa 1: se trató una mezcla de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (9,20 g, 40,1 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetildroxilamina (5,87 g, 60,2 mmol) y CH_2Cl_2 (120 ml) con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,54 g, 60,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (10,51 ml, 60,2 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (250 mg, 2,046 mmol) antes de agitarla a TA durante una noche. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (2 x 75 ml), solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y luego se concentró al vacío, dando 4-(metoxi(metil)carbamoíl)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (9,9 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml de capacidad con una solución de 4-(metoxi(metil)carbamoíl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,9 g) en Et_2O (120 ml). Se purgó el matraz con nitrógeno y, a continuación, se enfrió en un baño de CO_2/acetona. Se añadió bromuro de metilmagnesio (26,8 ml de una solución 3,0 M en Et_2O, 80 mmol) gota a gota durante 10 min a la amida. Se calentó la mezcla espesa resultante hasta 0 ºC y, a continuación, se agitó durante 40 min antes de verterla en solución 2 M de HCl (50 ml). Se diluyó la mezcla con Et_2O (100 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,3 g, 32,1 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. El producto cristalizó parcialmente en reposo a TA. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,06 (2H, s), 2,74 (2H, s), 2,42 (1H, s), 2,12 (2H, s), 1,78 (2H, s), 1,49 (2H, s), 1,41 (9 H, s).

Etapa 3: se enfrió una solución de diisopropilamina (5,19 ml, 36,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) hasta -78 ºC y, a continuación, se trató con *n*-BuLi (22,77 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 36,4 mmol). Tras agitar durante 15 min, se trató la mezcla gota a gota con una solución de 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,9 g, 30,4 mmol) en THF anhidro (50 ml) durante 30 min. Se agitó la mezcla resultante a -78 ºC durante 40 min, se trató con TMS-Cl (6,98 ml, 54,6 mmol) durante 15 min y se agitó durante una hora más. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla de reacción en solución sat. de $NaHCO_3$ (350 ml) y se extrajo con Et_2O (250 ml). Se lavó el extracto con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio. Se disolvió el residuo resultante en THF anhidro (150 ml). Se enfrió la solución resultante hasta 0 ºC y se trató secuencialmente con bicarbonato sódico (3,32 g, 39,5 mmol) y NBS (4,86 g, 27,3 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 90 min y, a continuación, se repartió entre solución saturada de $NaHCO_3$ (250 ml) y Et_2O (250 ml). Se extrajo la fase acuosa con Et_2O (200 ml). Se lavaron los extractos etéreos combinados con solución saturada de $NaHCO_3$, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando un aceite de color pardo (9,5 g). Tras almacenar el producto a -40 ºC durante 5 días, comenzó a cristalizar una porción del producto oleoso. Se trituró el material con hexanos (3 x 100 ml) y, a continuación, con Et_2O (200 ml). Se decantó la solución de Et_2O del aceite insoluble de color pardo y se concentró al vacío, dando 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,5 g, 24,49 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color pardo claro, que cristalizó parcialmente al reposar a TA. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,03-4,15 (2H, m), 3,93 (2H, s), 2,86 (1H, tt, *J* = 11,34; 3,82 Hz), 2,72-2,81 (2H, m), 1,82 (2H, d, *J* = 12,30 Hz), 1,50-1,60 (2H, m), 1,34-1,46 (9 H, m).

Etapa 4: se agitó una mezcla de 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (0,784 g, 4,25 mmol), carbonato de potasio anhidro (1,354 g, 9,80 mmol) y acetonitrilo anhidro (50 ml) a TA durante 15 min y, a continuación, se trató con una solución de 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,27 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante una noche, dando una mezcla de color amarillo brillante, que se concentró en un evaporador rotatorio. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M (3 x 20 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en un evaporador rotatorio, dando una espuma de color amarillo (1,5 g). Se purificó la espuma de color amarillo mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 40 g de gel de sílice y elución en gradiente de Hex/EtOAc 10:1 a Hex/EtOAc 3:1 (Rf del producto = 0,25 con Hexano/EtOAc 3:1; la TLC se visualizó con $KMnO_4$). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando 4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 2,68 mmol, rendimiento del 82 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,99 (2H, s), 4,09-4,20 (2H, m), 2,79 (2H, t, *J* = 12,41 Hz), 2,56-2,64 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85 (2H, d, *J* = 11,86 Hz), 1,55-1,65 (2H, m), 1,41-1,47 (9 H, m).

Etapa 5: se trató una solución de 4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,440 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) con borohidruro de sodio (0,055 g, 1,464 mmol),

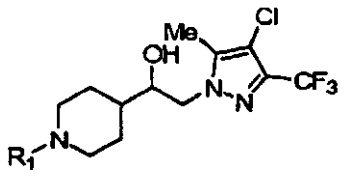
seguido de MeOH anhidro (4 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 1,5 h y, a continuación, se concentró en un evaporador rotatorio. Se trató el residuo resultante con HCl 4 M en dioxano (10 ml). Tras agitar durante 2 h, se concentró la mezcla y se basificó este residuo con una cantidad mínima de solución saturada de $NaHCO_3$. Se liofilizó la mezcla. Se trató el producto liofilizado resultante con CH_2Cl_2 (50 ml), se agitó vigorosamente durante 5 minutos y, a continuación, se filtró (lavados con CH_2Cl_2). Se concentraron los filtrados de CH_2Cl_2 combinados, dando 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(piperidin-4-il)etanol (0,79 g, 2,53 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,09-4,17 (1H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 3,86 (1H, ddd, *J* = 8,84; 6,21; 2,31 Hz), 3,11-3,19 (2H, m), 2,62 (2H, tt, *J* = 12,28; 3,10 Hz), 2,29 (3H, s), 1,84 (1H, d, *J* = 12,96 Hz), 1,64-1,71 (1H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,34-1,44 (2H, m).

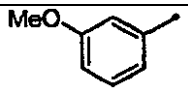
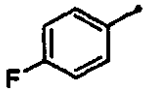
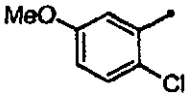
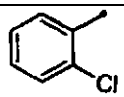
Etapa 6: se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(piperidin-4-il)etanol (50 mg, 0,160 mmol), tolueno anhidro (3 ml) y DMF (1 ml). Se añadieron *terc*-butóxido de sodio (23,12 mg, 0,241 mmol) y acetato(2'-di-*t*-butilfosfin-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (7,42 mg, 0,016 mmol) a la solución, que luego se calentó a 70 ºC en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio y se repartió el residuo resultante entre acetato de etilo y salmuera. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento f). Se concentró y liofilizó la fracción que contenía el producto deseado, dando el Ejemplo 15a (7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: 422,3, $[M+H]^+$; t_R = 3,02 min (procedimiento b). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40 (2H, ddd, *J* = 9,39; 2,75; 2,58 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 4,16-4,22 (1H, m), 4,01 -4,09 (1H, m), 3,97-4,01 (1H, m, *J* = 5,44; 5,44; 2,86; 2,53Hz), 3,75 (2H, d, *J* = 11,86 Hz), 3,01-3,11 (2H, m), 2,27 -2,33 (4 H, m, CH_3 y 0,5 CH_2), 2,01-2,12 (4 H, m).

Ejemplos 15b a 15e

Los Ejemplos 15b a 15e se prepararon mediante los procedimientos ejemplificados anteriormente en el Ejemplo 15a. Los datos para los ejemplos 15b a 15e se proporcionan en la siguiente Tabla 5. Los sustituyentes que figuran en cada columna son para emparejarse con la estructura introducida en el encabezado de la tabla. En la síntesis de los ejemplos, las sustituciones de los reactivos clave se realizaron en la Etapa 6 del procedimiento descrito en el Ejemplo 15a, como será evidente para el experto en la materia. Los datos de la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M+H)^+$ en los experimentos de espectroscopia de masas por electronebulización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos, se presenta el ión principal. {Nota: para los compuestos con uno o dos átomos de Cl, este es normalmente el primer ión de dos iones significativos; para los compuestos con tres átomos de Cl, este es normalmente el segundo ión de tres iones significativos}. Los datos de la columna de "HPLC" indican el tiempo de retención con las condiciones del procedimiento mostradas entre paréntesis.

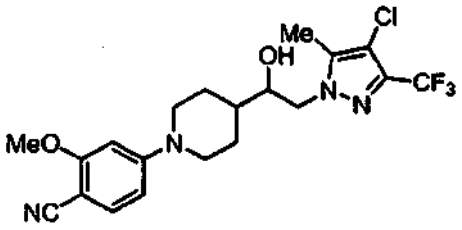
TABLA 5



Ejemplo	Nombre	R_1	EM	t_R de HPLC (procedimiento)
15b	2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*- pirazol-1-il)-1-(1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol		418,2	1,42 (a)
15c	2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol- 1-il)-1-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)etanol		406,1	1,39 (a)
15d	1-(1-(2-Cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol		452,0	3,81 (b)
15e	2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)etanol		422,0	3,71 (b)

Ejemplo 15f

4-(4-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acetil)piperidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo



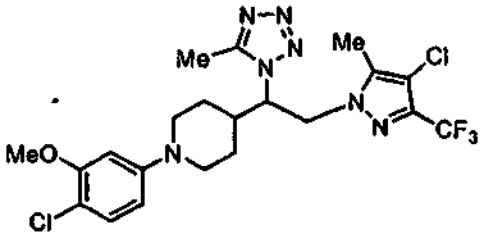
Etapa 1: se agitó una mezcla de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (2,66 g, 10,85 mmol), hidróxido de amonio al 28 % (25 ml, 642 mmol) y cloruro de amonio (2,0 g, 37,4 mmol) a TA durante 20 min y, a continuación, a 50 ºC. Una vez que el material convertido forma un aceite (aprox. 20 min), se enfrió la mezcla hasta TA y se añadieron más hidróxido de amonio (25 ml, 642 mmol) y cloruro de amonio (2,0 g, 37,4 mmol). Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Transcurrido este tiempo, se calentó la mezcla a reflujo en un matraz abierto para eliminar el exceso de amoníaco y, a continuación, se enfrió hasta TA. Se neutralizó la mezcla con HCl conc. y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto (Na_2SO_4) y, a continuación, se concentró, dando un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 40 g gel de sílice; EtOAc/Hex), dando 4-bromo-2-metoxibenzamida (510 mg, 2,22 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: se enfrió una solución de 4-bromo-2-metoxibenzamida (508 mg, 2,21 mmol) en DCM anhidro (10 ml) hasta 0 ºC y, a continuación, se trató con 1,8-diazabiciclo(5,4,0)undec-7-eno (0,991 ml, 6,62 mmol). Se agitó la mezcla a 0 ºC durante 15 min, y, a continuación, se trató con diclorofosfato de fenilo (0,660 ml, 4,42 mmol) durante 2 min. Se agitó la reacción a 0 ºC durante 10 min, y, a continuación, se calentó hasta TA, momento en el que se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se repartió la mezcla entre DCM (10 ml) y solución saturada de NH_4Cl (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron los extractos combinados ($MgSO_4$) y se concentraron, dando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 12 g de SiO_2; gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hex), dando 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (250 mg, 1,18 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,12 (1H, s), 3,91 (3H, s).

Etapa 3: se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(piperidin-4-il)etanol (50 mg, 0,160 mmol), 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (37,4 mg, 0,176 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14,69 mg, 0,016 mmol), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (19,97 mg, 0,032 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (38,5 mg, 0,401 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y se cargó con tolueno anhidro (3,0 ml). Se agitó la mezcla a 100 ºC durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se enfrió la mezcla, se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto y se concentró al vacío, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando Ejemplo 15f (12 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: 443,21, $[M+H]^+$; t_R = 3,61 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz. $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (1H, d, *J* = 8,57 Hz), 6,37-6,59 (2H, m), 4,13-4,24 (1H, m), 3,99-4,07 (1H, m), 3,83-3,99 (5H, m), 2,84-3,00 (2H, m), 2,75 (1H, s), 2,30 (3H, s), 2,00 (1H, d, *J* = 12,74 Hz), 1,84 (1H, d, *J* = 12,08 Hz), 1,47-1,79 (3H, m).

Ejemplo 16

1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)etil)piperidina



Etapa 1: se trató una solución de 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanona (825 mg, 1,832 mmol) en DCM (5 ml) con amoníaco (9,16 ml de una solución 2,0 M en EtOH, 18,32 mmol) y se agitó a TA en un matraz cerrado herméticamente durante 20 min. Luego se cargó el matraz con isopropóxido de titanio (IV) (2,163 ml, 7,33 mmol) y se volvió a cerrar herméticamente. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h antes de tratarla con borohidruro de sodio (0,259 ml, 7,33 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min, tiempo tras el que la mezcla se volvió espesa y espumosa. Se añadió DCM (5 ml) a la mezcla de reacción para facilitar la agitación, y la reacción prosiguió durante 1,5 h más.

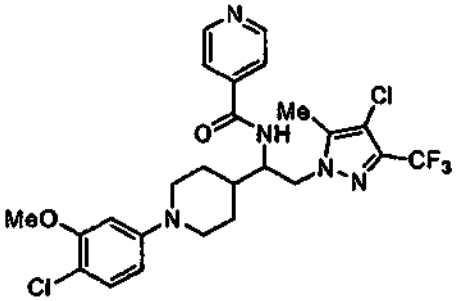
Transcurrido este tiempo, se trató la mezcla con hidróxido de amonio concentrado (10 ml) y DCM (15 ml), se agitó vigorosamente a TA durante 20 min y, a continuación, se filtró a través de Celite. Se colocó el filtrado en un embudo de decantación y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM, y se secaron los extractos de DCM combinados (Na_2SO_4) y se concentraron en un evaporador rotatorio, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de 40 g de gel de sílice; EtOAc al 40 %/Hex usado para eluir los materiales menos polares; MeOH al 3 % en EtOAc usado para eluir la amina), dando 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanamina (500 mg, 1,108 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de una goma transparente. CL-EM: 451,19, $[M+H]^+$; t_R = 3,07 min (b).

Etapa 2: se trató una solución de 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanamina (49 mg, 0,109 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) con anhídrido acético (0,012 ml, 0,130 mmol) y DMAP (1,3 mg, 11 μmol), y se agitó la mezcla resultante a TA durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con DCM (5 ml) y, a continuación, se lavó secuencialmente con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó el extracto orgánico ($MgSO_4$) y se concentró al vacío, dando *N*-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)acetamida (49 mg), que se usó sin mayor purificación en la siguiente reacción. CL-EM: 493,25, $[M+H]^+$; t_R = 3,08 min (procedimiento b).

Etapa 3: se trató una solución de *N*-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)acetamida (49 mg, 0,10 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) con trifenilfosfina (85 mg, 0,326 mmol), y se agitó hasta volverla homogénea. A continuación, se trató la solución secuencialmente con azodicarboxilato de dietilo (0,017 ml, 0,109 mmol) y azidotrimetilsilano (0,043 ml, 0,326 mmol), lo que produjo la formación intermedia de una mezcla espesa de color blanco. Se prosiguió la reacción a TA durante 14 h, se diluyó con agua (5 ml) y, a continuación, se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa (procedimiento f), dando el Ejemplo 16 (28 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: 518,26, $[M+H]^+$; t_R = 3,31 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 (1H, d, *J* = 8,56 Hz), 7,18-7,25 (1H, m), 6,83 (1H, dd, *J* = 8,56; 2,52Hz), 4,84-4,99 (1H, m), 4,63-4,75 (1H, m), 4,51-4,62 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,87 (1H, d, *J* = 13,35 Hz), 3,69 (1H, d, *J* = 12,59 Hz), 3,05-3,27 (2H, m), 2,47-2,63 (1H, m), 2,26-2,46 (5 H, m, CH_3 y CH_2), 2,02-2,13 (1H, m), 1,98 (3H, s), 1,40 (1H, d, *J* = 16,62Hz).

Ejemplo 17

***N*-(1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)isonicotinamida**



Se trató una solución de 1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanamina (27 mg, 0,060 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) con trietilamina (0,025 ml, 0,179 mmol), clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (10,65 mg, 0,060 mmol) y DMAP (0,7 mg, 6 μmol). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 2 h y, a continuación, se diluyó con DCM (10 ml) antes de lavarla secuencialmente con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó el extracto orgánico y se concentró al vacío, dando el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de 4 g de gel de sílice y elución en gradiente de EtOAc del 10 al 40 %/Hex, dando el Ejemplo 17 (10 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 30 %). CL-EM: 556,22, $[M+H]^+$; t_R = 2,95 min (procedimiento b). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,54 (2H, d, *J* = 5,54 Hz), 7,51 (2H, d, *J* = 6,04 Hz), 7,03 (1H, d, *J* = 8,56 Hz), 6,53 (1H, d, *J* = 2,01 Hz), 6,41 (1H, dd, *J* = 8,56; 2,27 Hz), 4,51 (1H, d, *J* = 113,35 Hz), 4,06-4,33 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,64 (2H, t, *J* = 12,59 Hz), 2,45-2,76 (2H, m), 2,23 (3H, s), 1,87 (2H, dd, *J* = 45,95; 11,71Hz), 1,65-1,78 (1H, m, *J* = 15,36 Hz), 1,29-1,63 (2H, m).

UTILIDAD

En general, se ha observado que los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los ejemplos precedentes, son moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas (por ejemplo, mediante la visualización de los valores de K_i < 3.300 nM en un ensayo de unión tales como los expuestos a continuación). Al mostrar actividad como moduladores de la actividad de los receptores de quimiocinas, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con las quimiocinas y sus receptores afines.

Antagonismo de la unión de MIP-1α a células THP-1 humanas

Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el antagonismo de la unión de MIP-1α a células THP-1 humanas descritas en la presente memoria.

Se tratan placas filtrantes Millipore (Nº MABVN1250) con 100 μl de tampón de unión (albúmina de suero bovino al 0,5 %, tampón HEPES 20 mM y cloruro de magnesio 5 mM en medio RPMI 1640) durante treinta minutos a temperatura ambiente. Para medir la unión, se combinan 50 μl de tampón de unión, con o sin una concentración conocida de compuesto, con 50 μl de MIP-1α humano marcado con ^{125}I (dando una concentración final de radioligando 50 pM) y 50 μl de tampón de unión que contiene 5 x 10^5 células. Las células usadas para dichos ensayos de unión pueden incluir la línea celular THP-1, que expresa el receptor CCR1 endógeno, o células mononucleares de sangre periférica humana, aisladas por centrifugación en gradiente de Ficoll-Hypaque, o monocitos humanos (Weiner *et al., J. Immunol. Methods*, 1980, 36, 89). Se incuba la mezcla de compuesto, células y radioligando a temperatura ambiente durante treinta minutos. Las placas se colocan en un colector de vacío, se aplica el vacío y se lavan las placas tres veces con tampón de unión que contiene NaCl 0,5 M. Se retira el faldón de plástico de la placa, se deja secar al aire la placa, se pinchan los pocillos y se realiza el recuento. El porcentaje de inhibición de la unión se calcula usando los recuentos totales obtenidos en ausencia de cualquier compuesto competidor y la unión de fondo determinada por la adición de MIP-1α 100 nM en lugar del compuesto de ensayo.

Se analizaron los compuestos de la presente invención en el ensayo descrito inmediatamente antes y se obtuvieron los resultados mostrados en la siguiente Tabla 6.

TABLA 6

Ejemplo	K_i de unión de CCR1 (n = 1 a menos que se indique otra cosa)	Comentario
2c	~2,220 nM	Racémico
2f	114 nM	Racémico
2h	156 nM	Racémico
4a	125 nM	Racémico
4c	6,8 nM	Racémico
4i	5,15 ± 1,68 nM (n = 4)	Racémico
4n	3,46 ± 0,48 nM (n = 4)	Mezcla diastereomérica
4p	4,3 nM	Racémico
5b	~2,200 nM	Enantiómero 2
5c	145 nM	Enantiómero 2
11	~1,250 nM	Racémico
15b	1020 nM	Racémico

Los receptores de quimiocinas de mamíferos proporcionan una diana para interferir con o promover la función celular inmune en un mamífero tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función del receptor de quimiocinas son particularmente útiles para modular la función celular inmune con fines terapéuticos.

Por consiguiente, la presente invención se dirige a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluye virus), así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.

Por ejemplo, uno de los presentes compuestos que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimiocinas humano) se puede administrar para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o la enfermedad infecciosa. Como resultado de ello, se inhiben uno o más procesos inflamatorios, tales como la emigración, adhesión, quimiotaxis y exocitosis de leucocitos (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios.

De manera similar, uno de los presentes compuestos que promueve una o más funciones del receptor de

quimiocinas de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) se administra para estimular (inducir o aumentar) una respuesta inmune o inflamatoria tal como la emigración, adhesión, quimiotaxis y exocitosis de leucocitos (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios, dando como resultado la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, se pueden reclutar eosinófilos para combatir infecciones parasitarias. Además, también se puede contemplar el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes anteriormente mencionadas para uno de los presentes compuestos que promueva una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamíferos si se contempla la administración de suficiente compuesto para causar la pérdida de la expresión del receptor en las células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas o la administración de compuesto de una manera que dé como resultado la dirección errónea de la migración de las células.

Además de primates tales como seres humanos, se puede tratar una variedad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Se pueden tratar, por ejemplo, mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o murinas. Sin embargo, el procedimiento también se puede llevar a la práctica en otras especies tales como especies aviares. El sujeto tratado en los procedimientos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad de los receptores de quimiocinas. "Modulación", como se usa en la presente memoria, pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Las enfermedades o afecciones de la especie humana o de otra especie que se pueden tratar con inhibidores de la función de los receptores de quimiocinas, incluyen, pero sin limitación: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjorgren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a la penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias por picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplante), incluyendo rechazo de aloinjertos o enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo la psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o afecciones en las que haya que inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, incluyendo, pero sin limitación, lesión por reperfusión, aterosclerosis, ciertas neoplasias malignas hematológicas, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de la especie humana o de otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función de los receptores de quimiocina, incluyen, pero sin limitación, el VIH.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con promotores de la función de los receptores de quimiocinas incluyen, pero sin limitación: inmunosupresión tal como la de individuos con síndromes de inmunodeficiencia tales como SIDA u otras infecciones víricas, individuos sometidos a radioterapia, quimioterapia, terapia para la enfermedad autoinmune o terapia con medicamentos (por ejemplo, terapia con corticosteroides) que causa inmunosupresión; inmunosupresión debida a la deficiencia congénita de la función del receptor o por otras causas; y enfermedades infecciosas tales como las enfermedades parasitarias, incluyendo, pero sin limitación infecciones por helmintos tales como nematodos (gusanos redondos); (tricuriasis, enterobiasis, ascariasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, triquinosis, filariasis), trematodos (duelas) (esquistosomiasis, clonorquiasis), cestodos (tenias) (equinococosis, teniasis saginata, cisticercosis); gusanos viscerales, migrañas de larva visceral (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, *Anisaki* sp., *Phocanema* sp.)., migrañas por larva cutánea (*Ancylostona bra ziliense*, *Ancylostoma c aninum*). Los compuestos de la presente invención son, por consiguiente, útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores.

Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes anteriormente mencionadas también se puede contemplar para los promotores de la función del receptor de quimiocinas si se contempla la administración de compuesto suficiente para causar la pérdida de la expresión del receptor en células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas o la administración de un compuesto de una manera que dé lugar a la dirección errónea de la migración de las células.

En otro aspecto, la presente invención se puede usar para evaluar los agonistas o antagonistas putativos específicos de un receptor acoplado a la proteína G. La presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de detección de compuestos que modulan la actividad de los receptores de quimiocinas. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer o determinar el sitio de

unión de otros compuestos a receptores de quimiocinas, por ejemplo, por inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para probar su eficacia. Específicamente, dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica las enfermedades anteriormente mencionadas. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de moduladores putativos específicos de los receptores de quimiocinas. Además, los compuestos de la presente invención se podrían utilizar para examinar la especificidad de receptores acoplados a la proteína G que no se cree que sean receptores de quimiocinas, bien sirviendo como ejemplos de compuestos que no se unen o como variantes estructurales de compuestos activos en estos receptores que pueden ayudar a definir sitios de interacción específicos.

Los compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir trastornos seleccionados de entre artritis reumatoide, osteoartritis, choque séptico, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión posterior a reperfusión isquémica, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injertos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, penfigoide ampolloso, infecciones parasitarias helmínticas, colitis alérgica, eczema, conjuntivitis, trasplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinofílica, neumonías eosinofílicas, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofilia inducida por fármacos, fibrosis quística, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de colon, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveítis, Alzheimer, glomerulonefritis y lupus eritematoso sistémico.

En otro aspecto, los compuestos se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios seleccionados de entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel.

En otro aspecto, los compuestos se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios seleccionados de entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias y esclerosis múltiple.

La terapia combinada para prevenir y tratar enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis, y aquellas patologías indicadas anteriormente se ilustra mediante la combinación de los compuestos de la presente invención y otros compuestos que son conocidos para dichas utilidades. Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación, se pueden usar los presentes compuestos en combinación con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la fosfodiesterasa un agente antiinflamatorio inhibidor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa y similares. Del mismo modo, los presentes compuestos se pueden administrar con un analgésico; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxi-efedrina; y antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrametorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. Del mismo modo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/la prevención/la supresión o la mejoría de las enfermedades o afecciones para las que el compuesto de la presente invención es útil. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para ellos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de otros principios activos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención, bien administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de integrinas tales como aquellos para selectinas, ICAM y VLA-4; (b) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK-506; (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina,

cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas b2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolina de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como los derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclózico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilon, 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 quimiocinas; (j) agentes hipocolesterolémicos tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato) y probucol; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α-glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (1) preparaciones de interferones (interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-Ia, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivíricos tales como efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir y zalcitabina; (n) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico, profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos contra el cáncer. La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar, y dependerá de las dosis eficaces de cada ingrediente.

En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así pues, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE variará generalmente de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, o alternativamente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos estarán generalmente también en el intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende significar una cantidad de un compuesto de Fórmula I que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar la afección patológica tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

DOSIS Y FORMULACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional.

Como es obvio, la pauta de dosificación para los compuestos de la presente invención variará dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente en particular, y su modo y vía de administración, la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de orientación general, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal al día, o como alternativa, de aproximadamente 1,0 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en la presente memoria vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma pretendida de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y en concordancia con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poli(épsilon-caprolactona), ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo estará presente normalmente en una cantidad del aproximadamente 0,5-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

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

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para una administración parenteral pueden contener una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-paraben y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en el presente campo.

Las formas farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

Cápsulas

Se puede preparar un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de dos piezas de gelatina dura convencionales cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Se puede preparar una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, e inyectarla por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del principio activo. Las cápsulas se deberían lavar y secar.

Comprimidos

Los comprimidos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea 100 miligramos de principio activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción. Inyectable

Inyectable

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando 1,5 % en peso de principio activo en propilenglicol al 10 % en volumen y agua. La solución debería hacerse isotónica con cloruro sódico y esterilizarla.

Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para la administración oral de manera que cada 5 ml contengan 100 mg de principio activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, USP y 0,025 ml de vainillina.

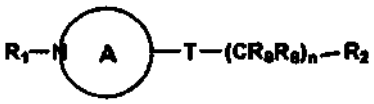
Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de Fórmula I y aproximadamente 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma farmacéutica de comprimido, los compuestos de la presente invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores se administran con el compuesto de Fórmula I, generalmente, la cantidad de cada componente en una dosis diaria típica y forma framacéutica típica puede reducirse con respecto a la dosis habitual del agente cuando se administra solo en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación. Particularmente, cuando se proporciona como una sola unidad de dosificación, existe la posibilidad de que se produzca una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosificación, se formulan de manera que, aunque los principios activos se combinen en una sola unidad de dosificación, se minimice (es decir, se reduzca) el contacto físico entre los principios activos. Por ejemplo, un principio activo puede tener un recubrimiento entérico. Al recubrir con un recubrimiento entérico uno de los principios activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que más bien se libere en el intestino. Uno de los principios activos también puede estar recubierto con un material que efectúe una liberación sostenida a través del tracto gastrointestinal y que también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener un recubrimiento entérico de manera que la liberación de este componente solo se produzca en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente esté recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también esté recubierto con un polímero tal como un grado de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados conocidos en la técnica, con el fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento del polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma farmacéutica única o se administran en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán muy evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

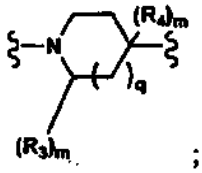
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

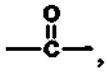
o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

el anillo A es

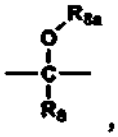


;

T es



,



,

o

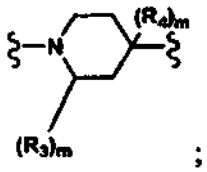
;

R_1 es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$;
R_2 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$ o =O, de los que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y ariloxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2b};
R_{2b}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH o $-NR_9R_9$;
R_3 es alquilo;
R_4, en cada aparición, es F, alquilo o $-OR_9$;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_9, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o arilo, de los que el alquilo o el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, pudiendo estar el alquilo o el arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$,

-OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es hidrógeno, alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$ o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2;
q es 1 o 2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0-2.

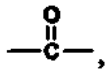
2. El compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

el anillo A es

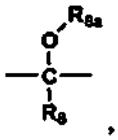


;

T es

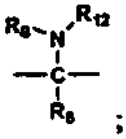


,



,

o



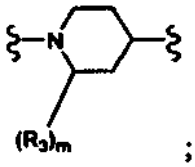
;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_3R_8)_rR_{10}$;
R_2 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando unido el heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, $-C(-O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$ o =O, de los que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y ariloxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2b};
R_{2b}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, o $-NR_9R_9$;
R_3 es alquilo;
R_4, en cada aparición, es alquilo o $-OR_9$;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_9, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o arilo, de los que el alquilo o arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};
R_{9a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NH_2, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;

R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, pudiendo estar el alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$, o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0-2.

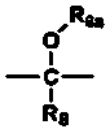
3. El compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

el anillo A es

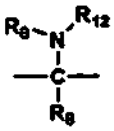


;

T es



o



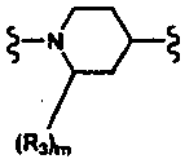
;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$;
R_2 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando el heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros unido a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NH_2, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH o =O, de los que el alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo y ariloxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2b};
R_{2b}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, o -OH;
R_3 es alquilo;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, pudiendo estar el alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$, o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4

heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, NO_2, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y
r, en cada aparición, es de manera independiente 0 o 1.

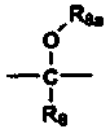
4. El compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

el anillo A es

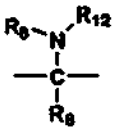


;

T es



o



;

R_1 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{1a};
R_{1a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre halo, -CN o $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$;
R_2 es pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, piridinilo, imidazopiridinilo, dihidro-benzoimidazolilo, pirazolopiridinilo, piridinonilo, pirimidinonilo o pirimidinilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{2a} y estando el pirazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, piridinilo, imidazo-piridinilo, dihidro-benzoimidazolilo, pirazolopiridinilo, piridinonilo, pirimidinonilo o pirimidinilo unido a través de un heteroátomo de nitrógeno;
R_{2a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH o =O;
R_3 es alquilo;
R_8, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno o alquilo;
R_{8a}, en cada aparición, es de manera independiente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{15}$;
R_{10}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo o arilo, pudiendo estar el alquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
R_{10a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{12} es alquilo, heteroarilo, $-S(O)_2R_{15}$, $-C(=O)R_{15}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR_8R_{15}$ o $-C(=O)OR_{15}$, de los que el alquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{12a}, y el heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S;
R_{12a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, NH_2, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}R_{14}$;
R_{14}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;
R_{15}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, cicloalquilo o fenilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más R_{15a};
R_{15a}, en cada aparición, se selecciona de manera independiente de entre alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, o $-NR_{14}R_{14}$;
m, en cada aparición, es de manera independiente 0-2;
n es 1-2; y

r, en cada aparición, es de manera independiente 0 o 1.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de entre:

1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanona;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanona;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)etanona;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-metil-1*H*-imidazol-1-il)etanona;
2-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona;
4-Bromo-1-(2-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanona;
1-(2-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-oxoetil)-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanona;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanona;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
2-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol;
Acetato de 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etilo;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etanamina;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-*N*-metiletanamina;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)acetamida;
1-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)urea;
1-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-3-metilurea;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)tiazol-2-amina;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)metanosulfonamida;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-(dimetilamino)acetamida, sal TFA;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-hidroxiacetamida;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)benzamida;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)bencenosulfonamida;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)isobutiramida;
(2*S*)-*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-hidroxipropanamida;
(2*R*)-*N*-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-hidroxipropanamida
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-(metilamino)acetamida, sal TFA;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-2-fluoroacetamida;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)propionamida;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)butiramida
2-Amino-*N*-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)acetamida, sal TFA;
N-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)ciclopropanocarboxamida;
(2*S*)-2-Amino-*N*-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-3-hidroxipropanamida, sal TFA;
(2*S*)-2-Amino-*N*-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etil)-3-hidroxipropanamida, sal TFA;
N-(1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)acetamida;
N-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-2-hidroxiacetamida;
2-amino-*N*-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)acetamida;

(*R*)-*N*-(1-(1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-2-hidroxipropanamida;
4-(2-((4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)metil)-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidina;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-etoxifenil)piperidin-4-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2,4-dicloro-5-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-4-il)etanol;
4-(1-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidina;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol;
1-(1-(2-Bromo-4-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol;
1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-hidroxietil)piperidin-4-ol;
4-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)-1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)etanol;
1-(1-(2-Cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)etanol;
4-(4-(2-(4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)acetil)piperidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo;
1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4-(2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)etil)piperidina;
N-(1-(1-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)isonicotinamida.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de las quimiocinas o de los receptores de quimiocinas, o tratar un trastorno seleccionado de entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis del trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria intestinal, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para modular la actividad de las quimiocinas o de los receptores de quimiocinas, o tratar un trastorno seleccionado de entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis del trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria intestinal, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.