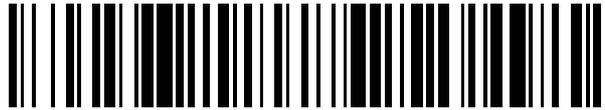


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 104**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2004 E 04781806 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1656345**

54 Título: **Derivados cíclicos como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina**

30 Prioridad:

21.08.2003 US 496947 P

19.08.2004 US 923619

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

08.01.2014

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.;
CHERNEY, ROBERT J.;
BATT, DOUGLAS G.;
DUNCIA, JOHN V.;
GARDNER, DANIEL S.;
KO, SOO S.;
SRIVASTAVA, ANURAG S. y
YANG, MICHAEL G.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 437 104 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 del receptor de quimiocina

Campo de la invención

La invención se refiere en general a moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas, a composiciones que los contienen, y a los mismos para usar para el tratamiento y la prevención de enfermedades antiinflamatorias, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias y, en particular, asma, artritis reumatoide, aterosclerosis y esclerosis múltiple.

Antecedentes de la invención

Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas, de peso molecular de 6–15 kDa, que se liberan por parte de una amplia diversidad de células para atraer y activar, entre otros tipos celulares, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en: Charo y Rasonhoff, *New Eng. J. Med.* 2006, 354, 610–621; Luster, *New Eng. J. Med.* 1998,338, 436–445 y Rollins, *Blood* 1997, 90, 909 – 928). Existen dos clases principales de quimiocinas. CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas mediante un solo aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como interleucina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP-2) y la proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanomas (MGSA) son quimiotácticas primariamente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros tipos celulares, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas, y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalquina (una quimiocina CX3C) que no se clasifican en ninguna de las subfamilias de quimiocinas principales.

Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a proteínas G (revisado en: Horuk, *Trends Pharm. Sci.* 1994, 15, 159 – 165) que se denominan “receptores de quimiocinas”. Al unirse a sus ligandos asociados, los receptores de quimiocina transducen una señal intracelular a lo largo de las proteínas G triméricas asociadas, que producen, entre otras respuestas, un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma celular, expresión aumentada de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular. Existen al menos diez receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a las quimiocinas CC con los siguientes patrones de características (revisado en Zlotnik y Oshie *Immunity* 2000, 12, 121): CCR-1 (o “CKR-1” o “CC-CKR-1”) [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch y col., *Cell* 1993, 72, 415 – 425, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436 – 445); CCR-2A y CCR-2B (o “CKR-2A7”/“CKR-2B” o “CC-CKR-2A7” “CC-CKR-2B”) [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 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, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere y col., *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, y col., *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-1 α , RANTES, MIP-1 β] (Sansone, y col., *Biochemistry* 1996, 35, 3362 – 3367); CCR-6 (o “CKR-6” o “CC-CKR-6”) [LARC] (Baba y col., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 14893 – 14898); CCR-7 (o “CKR-7” o “CC-CKR-7”) [ELC] (Yoshie y col., *J. Leukoc. Biol.* 1997, 62, 634 – 644); CCR-8 (o “CKR-8” o “CC-CKR-8”) [1 – 309] (Napolitano y col., *J. Immunol.* 1996, 157, 2759 – 2763); CCR-10 (o “CKR-10” o “CC-CKR-10”) [MCP-1, MCP-3] (Bonini, y col., *DNA y Cell Biol.* 1997, 16, 1249 – 1256); y CCR-11 [MCP-1, MCP-2, y MCP-4] (Schweickert y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 90550).

Además de los receptores de quimiocinas de mamíferos, los citomegalovirus de mamíferos, los herpesvirus y los poxvirus han mostrado que expresan, en células infectadas, proteínas con las propiedades de unión de los receptores de quimiocinas (revisado en: Wells y Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.* 1997, 8, 741 – 748). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden producir una movilización rápida del calcio mediante estos receptores codificados víricamente. La expresión de receptores puede ser permisiva para la infección permitiendo la subversión de la supervivencia y la respuesta normal del sistema inmunitario frente a la infección. Adicionalmente, los receptores de quimiocinas humanos, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como correceptores para la infección de células de mamíferos mediante microbios como con, por ejemplo, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Las quimiocinas y sus receptores asociados se han implicado como mediadores importantes de los trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores, incluidos el asma y las enfermedades alérgicas; así como patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (revisado en: P. H. Carter, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2002, 6, 510; Trivedi y col., *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191; Saunders y Tarby, *Drug Disc. Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack y Schall, *Nature Medicine* 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina quimioattractante de monocitos 1 (MCP-1) y su Receptor 2 de quimiocina CC (CCR-2) desempeñan una función esencial en la atracción de leucocitos a sitios de inflamación y en la posterior activación de estas células. Cuando la quimiocina MCP-1 se une a CCR-2 induce un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular,

expresión aumentada de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y la promoción de la migración de leucocitos. La demostración de la importancia de la interacción MCP-1/CCR-2 se ha proporcionado mediante experimentos con ratones modificados genéticamente. Los ratones MCP-1 -/- tenían recuentos normales de leucocitos y macrófagos, pero fueron incapaces de reclutar monocitos en sitios de inflamación después de diversos tipos diferentes de desafíos inmunitarios (Bao Lu y col., *J. Exp. Med.* 1998, 187, 601). De la misma manera, los ratones CCR-2-/- no fueron capaces de reclutar monocitos o producir interferón- γ cuando se les expuso a varios agentes exógenos; además, los leucocitos de ratones nulos para CCR-2 no migraron en respuesta a MCP-1 (Landin Boring y col., *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2552), demostrando, por lo tanto, la especificidad de la interacción MCP-1/CCR-2. Otros dos grupos tuvieron resultados equivalentes indicados de manera independiente con diferentes cepas de ratones CCR-2 -/- (William A. Kuziel y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 12053, y Takao Kurihara y col., *J. Exp. Med.* 1997, 186, 1757). La viabilidad y, en general, la salud normal de animales MCP-1 -/- y CCR-2 -/- es digna de mención, ya que la alteración de la interacción MCP-1/CCR2 no induce la crisis fisiológica. En conjunto, estos datos conducen a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de MCP-1/CCR2 serían útiles en el tratamiento de varios trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Esta hipótesis se ha validado actualmente en una serie de diversos modelos de enfermedad en animales, tal como se describe posteriormente.

Se sabe que MCP-1 está regulado al alza en pacientes con artritis reumatoide (Alisa Koch y col., *J. Clin. Invest.* 1992, 90, 772 – 779). Además, varios estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de la artritis reumatoide. Una vacuna de ADN que codifica MCP-1 se mostró recientemente que mejoraba la artritis crónica inducida por poliadyuvantes en ratas (Sawsan Youssef y col., *J. Clin. Invest.* 2000, 106, 361). De la misma manera, los síntomas de enfermedades inflamatorias se podrían controlar mediante la administración directa de anticuerpos para MCP-1 a ratas con artritis inducida por colágeno (Hiroomi Ogata y col., *J. Pathol.* 1997, 182, 106) o artritis inducida por la pared celular de estreptococos (Ralph C. Schimmer y col., *J. Immunol.* 1998, 160, 1466). Quizás lo más significativo sea que un péptido antagonista de MCP-1, MCP-1 (9–76), mostró tanto prevención del comienzo de la enfermedad como reducción de los síntomas de la enfermedad (dependiendo del tiempo de administración) en el modelo de ratón MRL-*lpr* de artritis (Jiang-Hong Gong y col., *J. Exp. Med.* 1997, 186, 131).

Se sabe que MCP-1 está regulado al alza en lesiones ateroscleróticas y se ha demostrado que los niveles en circulación de MCP-1 se reducen mediante el tratamiento con agentes terapéuticos (Abdolreza Rezaie-Majd y col., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002, 22, 1194 –1199). Cuatro estudios claves han demostrado el valor terapéutico potencial de antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de la aterosclerosis. Por ejemplo, cuando los ratones MCP-1 -/- se cruzan con ratones deficientes en el receptor de LDL se observó una reducción del 83 % en la deposición aórtica de lípidos (Long Gu y col., *Mol. Cell* 1998, 2, 275). De manera similar, cuando se eliminó genéticamente MCP-1 de ratones que ya sobreexpresaban la apolipoproteína B humana, los ratones resultantes estaban protegidos frente a la formación de la lesión aterosclerótica con respecto a ratones de control MCP-1 +/- apoB (Jennifa Gosling y col., *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 773). De la misma manera, cuando los ratones CCR-2 -/- se cruzan con ratones apolipoproteína E -/-, se observó un descenso significativo en la incidencia de lesiones ateroscleróticas (Landin Boring y col., *Nature* 1998, 394, 894). Finalmente, cuando se administra a ratones apolipoproteína E -/- un gen que codifica un péptido antagonista de CCR2, entonces el tamaño de lesión se reduce y la estabilidad de la placa aumenta (W. Ni y col., *Circulation* 2001, 103, 2096 – 2101).

Se sabe que MCP-1 está sobrerregulado en la esclerosis múltiple humana y ha demostrado que la terapia eficaz con interferón b-1b reduce la expresión de MCP-1 en células mononucleares de sangre periférica, lo que sugiere que MCP-1 desempeña una función en el progreso de la enfermedad (Carla Iarlori y col., *J. Neuroimmunol.* 2002, 123, 170 –179). Otros estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la esclerosis múltiple; todos estos estudios se han demostrado en encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), el modelo animal convencional para la esclerosis múltiple. La administración de anticuerpos para MCP-1 a animales con EAE disminuyó significativamente la recaída de la enfermedad (K. J. Kennedy y col., *J. Neuroimmunol.* 1998, 92, 98). Además, dos informes recientes han mostrado que los ratones CCR-2-/- son resistentes a EAE (B. T. Fife y col., *J. Exp. Med.* 2000, 192, 899; L. Izikson y col., *J. Exp. Med.* 2000, 192, 1075).

Se sabe que MCP-1 está sobrerregulado en pacientes que desarrollan el síndrome de la bronquiолitis bliterante después del trasplante de pulmón (Martine Reynaud-Gaubert y col., *J. of Heart y Lung Transplant.*, 2002, 21, 721 – 730; John Belperio y col., *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 547 – 556). En un modelo murino del síndrome de la bronquiолitis obliterante, la administración de un anticuerpo frente a MCP-1 condujo a la atenuación de la obliteración de las vías respiratorias; de la misma manera, los ratones CCR2 -/- fueron resistentes a la obliteración de las vías respiratorias en este mismo modelo (John Belperio y col., *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 547 – 556). Estos datos sugieren que el antagonismo de MCP-1/CCR2 puede ser beneficioso en el tratamiento del rechazo de órganos después del trasplante.

Otros estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento del asma. El secuestro de MCP-1 con un anticuerpo neutralizante en ratones expuestos a ovalbúmina dio como resultado una disminución notable en la hiperresponsividad e inflamación bronquial (Jose-Angel Gonzalo, y col., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 157). Esto probó que era posible reducir la inflamación de las vías respiratorias

alérgica en ratones expuestos a huevos de *Schistosoma mansoni* mediante la administración de anticuerpos contra MCP-1 (Nicholas W. Lukacs y col., J. Immunol. 1997, 158, 4398). De forma coherente con esto, los ratones MCP-1 -/- presentaron una respuesta reducida a la exposición a huevos de *Schistosoma mansoni* (Bao Lu y col., J. Exp. Med. 1998, 187, 601).

- 5 Otros estudios han demostrado que valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de enfermedades renales. La administración de anticuerpos contra MCP-1 en un modelo murino de glomerulonefritis tuvo como consecuencia una disminución notable en la formación de la media luna glomerular y la deposición del colágeno de tipo I (Clare M. Lloyd y col., J. Exp. Med. 1997, 185, 1371). Además, los ratones MCP-1 -/- con nefritis por suero nefrotóxico inducida mostraron un daño tubular significativamente menor que sus equivalentes MCP-1 +/ (Gregory H. Tesch y col., J. Clin. Invest. 1999, 103, 73).

10 Un estudio ha demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento del lupus sistémico eritematoso. El cruce de ratones MCP-1 -/- con ratones MRL-FAS^{lpr} (teniendo estos últimos una enfermedad inmunitaria mortal que es análoga al lupus sistémico eritematoso humano) dio como resultado ratones que estaban menos enfermos y tenían una supervivencia más prologanda que los ratones de tipo silvestre MRL-FAS^{sp} (Gregory H. Tesch y col., J. Exp. Med. 1999, 190, 1813).

15 Un estudio ha demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de colitis. Se protegieron ratones CCR-2-/- de los efectos de la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico (Pietro G. Andres y col., J. Immunol. 2000, 164, 6303).

- 20 Un estudio ha demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de la alveolitis. Cuando las ratas con lesión pulmonar de los complejos inmunitarios de IgA se trataron por vía intravenosa con anticuerpos desarrollados contra MCP-1 de rata (JE), los síntomas de la alveolitis se aliviaron parcialmente (Michael L. Jones y col., J. Immunol. 1992, 149, 2147).

- 25 Un estudio ha demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento contra el cáncer. Cuando se trataron ratones inmunodeficientes que portaban células de carcinoma de mama humano con un anticuerpo anti-MCP-1, se observaron la inhibición de la micrometástasis de pulmón e aumentos de la supervivencia (Rosalba Salcedo y col., Blood 2000, 96, 34 – 40).

- 30 Un estudio ha demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de la reestenosis. Ratones deficientes en CCR2 mostraron reducciones en el área íntima y en la relación íntima/media (en relación con camadas silvestres) después de lesión de la arteria femoral (Mercede Roque y col., Arterioscler. Thromb. Véase. Biol. 2002, 22, 554-559).

- 35 Otros estudios han proporcionado evidencias de que MCP-1 está sobreexpresado en diversos estados patológicos no mencionados anteriormente. Estos informes proporcionan evidencias de que antagonistas de MCP-1 podrían ser productos terapéuticos útiles contra dichas enfermedades. Dos informes describen la sobreexpresión de MCP-1 en las células epiteliales del intestino y la mucosa intestinal de pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino (H. C. Reinecker y col., Gastroenterology 1995, 108, 40, y Michael C. Grima y col., J. Leukoc. Biol. 1996, 59, 804). Dos informes describen la sobreexpresión de ratas MCP-1 con traumatismo cerebral inducido (J. S. King, y col., J. Neuroimmunol. 1994, 56, 127, y Joan W. Berman y col., J. Immunol. 1996, 156, 3017). Otro estudio ha demostrado la sobreexpresión de MCP-1 en aloinjertos cardíacos en roedores, lo que sugiere un papel para MCP-1 en la patogénesis de la arteriosclerosis del trasplante (Mary E. Russell, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 6086).
- 40 Se ha destacado la sobreexpresión de MCP-1 en las células endoteliales pulmonares de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Harry N. Antoniades y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5371). De manera similar, la sobreexpresión de MCP-1 se ha destacado en la piel de pacientes con psoriasis (M. Deleuran y col., J. Dermatol. Sci. 1996, 13, 228 y R. Gillitzer y col., J. Invest. Dermatol. 1993, 101, 127). Finalmente, un informe reciente ha mostrado que MCP-1 se sobreexpresa en el cerebro y el fluido cerebroespinal de pacientes con demencia asociada al VIH-1 (Alfredo Garzino-Demo, documento WO 99/46991).

- 45 También debe destacarse que se ha implicado a CCR-2 como correceptor para algunas cepas de VIH (B. J. Doranz y col., Cell 1996, 85, 1149). También se ha determinado que el uso de CCR-2 como correceptor de VIH puede relacionarse con el progreso de la enfermedad (Ruth I. Connor y col., J. Exp. Med 1997, 185, 621). Este hallazgo es coherente con el hallazgo reciente de que la presencia de un mutante de CCR-2, CCR2-641, se relaciona positivamente con el comienzo tardío de VIH en la población de seres humanos (Michael W. Smith y col., Science 1997, 277, 959). Aunque no se ha implicado a MCP-1 en estos procedimientos, puede ser que los antagonistas de MCP-1 que actúan mediante la unión a CCR-2 puedan tener efectos terapéuticos beneficiosos en el retraso del progreso de la enfermedad a SIDA en pacientes infectados por VIH.

- 55 Debe destacarse que CCR2 también es el receptor para las quimiocinas humanas MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5 (Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445). Puesto que los nuevos compuestos de fórmula (I) descritos en este documento antagonizan MCP-1 uniéndose al receptor CCR-2, puede ser que estos compuestos de fórmula (I) también sean antagonistas eficaces de las acciones de MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5 que están mediados por

CCR-2. En consecuencia, cuando se hace referencia en el presente documento a "antagonismo de MCP-1", debe asumirse que es equivalente a "antagonismo de la estimulación por quimiocinas de CCR-2".

Sumario de la invención

5 En consecuencia, la presente invención proporciona antagonistas o agonistas/antagonistas parciales novedosos de la actividad del receptor de MCP-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 del mismo.

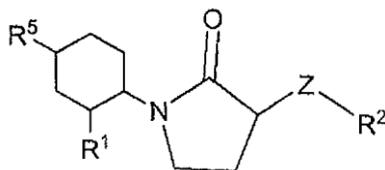
10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un procedimiento para tratar artritis reumatoide, esclerosis múltiples y aterosclerosis, que comprende administrar a un huésped con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un procedimiento para tratar enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un huésped con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

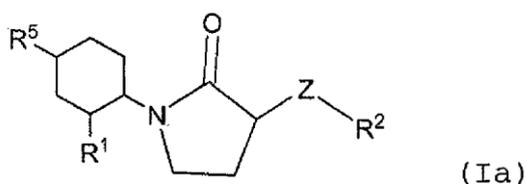
20 Estas características y otras características de la invención, que se harán aparentes durante la descripción detallada siguiente, se han obtenido por el descubrimiento de los inventores de que compuestos de la fórmula (Ia):



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Z, R¹, R² y R⁵ se definen más adelante, son moduladores eficaces de la actividad de MCP-1 y quimiocinas.

Descripción detallada de realizaciones de la presente invención

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia)



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Z se selecciona de -NR⁸C(O)- y -NR⁹-;

30 R¹ se selecciona de H, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁶ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁶;

R² se selecciona de grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁷;

35 R⁵ es -NR^{5a}R^{5a};

R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e} en el que el alquilo se selecciona de etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, pentilo, hexilo; alilo sustituido con 0-1 R^{5e};

ES 2 437 104 T3

propinilo sustituido con 0-1 R^{5e} y un residuo carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₄ con 0-5 R^{5e}, en el que el residuo carbocíclico se selecciona de ciclopropilo y ciclobutilo;

R^{5e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{5f}R^{5f} y (CH₂)_rfenilo;

5 R^{5f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

10 R⁶, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC (O) H, (CR'R')_rS (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rSC (O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC (O) OH, (CR'R')_rC (O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC (O) NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}C (O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC (O) O (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rOC (O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rOC (O) NR^{6a} (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6a}C (O) NR^{6a} (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6a}C (S) NR^{6a} (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6f}C (O) O (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC (=NR^{6f}) NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNHC (=NR^{6f}) NR^{6f}R^{6f}, (CR'R')_rS (O)_p (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rS (O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}S (O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}S (O)₂ (CR'R')_rR^{6b}, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', (CR'R')_rfenilo sustituido con 0-3 R^{6e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{6e};

15 alternativamente, dos R⁶ en átomos adyacentes en R¹ pueden unirse para formar un acetal cíclico;

R^{6a}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo sustituido con 0-1 R^{6g}, alquilo C₂₋₆ sustituidos con 0-2 R^{6e}, alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e} y alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e};

R^{6a}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{6e}, alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e} y alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e};

20 R^{6d}, en cada aparición, se selecciona de alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{6e} y haloalquilo C₂₋₄;

R^{6e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{6f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

25 R^{6g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6d}, -C(O)NR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

30 R⁷, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC (O) H, (CR'R')_rS (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rC (O) OH, (CR'R')_rC (O) (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rC (O) NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}C (O) (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rC (O) O (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rOC (O) (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rOC (O) NR^{7a} (CR'R')_rR^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}C (O) NR^{7a} (CR'R')_rR^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}C (O) O (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rC (=NR^{7f}) NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNHC (=NR^{7f}) NR^{7f}R^{7f}, (CR'R')_rS (O)_p (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rS (O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}S (O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}S (O)₂ (CR'R')_rR^{7b}, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R' y (CR'R')_rfenilo sustituido con 0-3 R^{7e};

alternativamente, dos R⁷ en átomos adyacentes en R² pueden unirse para formar un acetal cíclico;

35 R^{7a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{7g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, un (CH₂)_r-residuo carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{7e};

40 R^{7b}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, un (CH₂)_r-residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{7e};

45 R^{7d}, en cada aparición, se selecciona de alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, metilo, CF₃, haloalquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, un (CH₂)_r-residuo carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R^{7e};

R^{7e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, C(O)O-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{7f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

50 R^{7g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{7b}, -C(O)OR^{7d}, -C(O)NR^{7f}R^{7f} y (CH₂)_rfenilo;

R¹, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{6e}, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆;

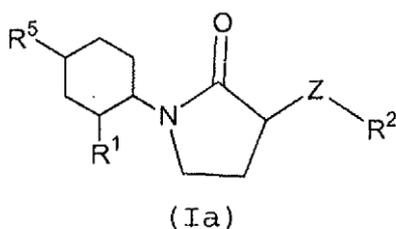
R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄;

R⁹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, -C(O)H y -C(O)-alquilo C₁₋₄;

5 p, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (Ia):



en la que

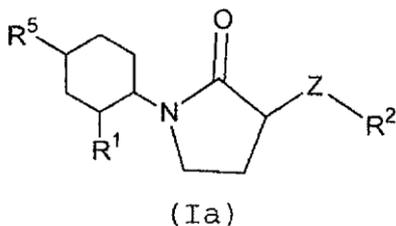
10 Z se selecciona de -NHC(O)- y -NH-;

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁶, -C(O)O-alquilo C₁₋₆; y

R² se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁷, en el que el sistema heteroarilo se selecciona de quinazolinilo, triazinilo, pirimidinilo, picolinilo, isonicotinilo, furanilo, indolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo, tiofenilo e isoxazolilo.

15

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (Ia), en la que:



R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁶, -C(O)O-alquilo C₁₋₆.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (Ia), en la que:

20 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (Ia), en la que:

25 R¹ se selecciona de H, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁶, en el grupo arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁶, en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo,

30 ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo;

R² se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R⁷, en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo,

bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo; y

5 R^8 se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo y ciclopropilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (Ia), en la que:

10 R^6 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(CR'R')$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CR'R')$, $NR^{6a}R^{6a}$, $(CRR)_rOH$, $(CR'R')_rO$, $(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rC(O)H$, $(CR'R')_rS$, $(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)R^{6b}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNR^{6f}C(O)R^{6b}$, $(CR'R')_rC(O)O$, $(CR'R')_rR^{6d}$, $(CR'R')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rOC(O)R^{6b}$, $(CR'R')_rS(O)_p$, $(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$, $(CR'R')_rNR^{6f}S(O)_2$, $(CR'R')_rR^{6b}$, $(CR'R')_rNR^{6f}S(O)_2NR^{6a}R^{6a}$, haloalquilo C_{1-6} y $(CR'R')$ fenilo sustituido con 0-3 R^{6e} , y un $(CH_2)_r$ -sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{6e} ;

15 R^{6a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo;

alternativamente, dos R^{6a} , junto con el N al que están enlazados, se unen para formar un heterociclo de 3-8 miembros que contiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que el heterociclo se selecciona de aziridinilo, azetidínilo, pirrolilo, piperidinilo y morfolinilo;

20 R^{6b} , en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo;

R^{6d} , en cada aparición, se selecciona de metilo, CF_3 , etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo;

R^{6e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(CH_2)_rS$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{6f}R^{6f}$ y $(CH_2)_r$ fenilo;

25 R^{6f} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo;

30 R^7 se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, $(CRR)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CRR)_rNR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rOH$, $(CRR)_rO(CH_2)_rR^{7d}$, $(CRR)_rSH$, $(CRR)_rC(O)H$, $(CRR)_rS(CRR)_rR^{7d}$, $(CRR)_rC(O)OH$, $(CRR)_rC(O)(CRR)_rR^{7b}$, $(CRR)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rNR^{7f}C(O)(CRR)_rR^{7b}$, $(CRR)_rC(O)O(CRR)_rR^{7d}$, $(CRR)_rOC(O)(CRR)_rR^{7b}$, $(CRR)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rNR^{7a}C(O)O(CRR)_rR^{7d}$, $(CRR)_rS(O)_p(CRR)_rR^{7b}$, $(CRR)_rS(O)_2NR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rNR^{7f}S(O)_2$, $(CRR)_rR^{7b}$, haloalquilo C_{1-6} y $(CRR)_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{7e} ;

R^{7a} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, prop-2-enilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, CH_2 ciclopropilo y bencilo;

35 R^{7b} , en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH_2 -ciclohexilo, CF_3 , pirrolidinilo, morfolinilo, piperizeno sustituido con 0-1 R^{7e} y azetidínilo;

R^{7d} , en cada aparición, se selecciona de metilo, CF_3 , CF_2CF_3 , CHF_2 , CH_2F , etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y ciclopropilo;

40 R^{7e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ -alquilo C_{1-5} , OH, SH, $C(O)O$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rS$ -alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{7f}R^{7f}$ y $(CH_2)_r$ fenilo;

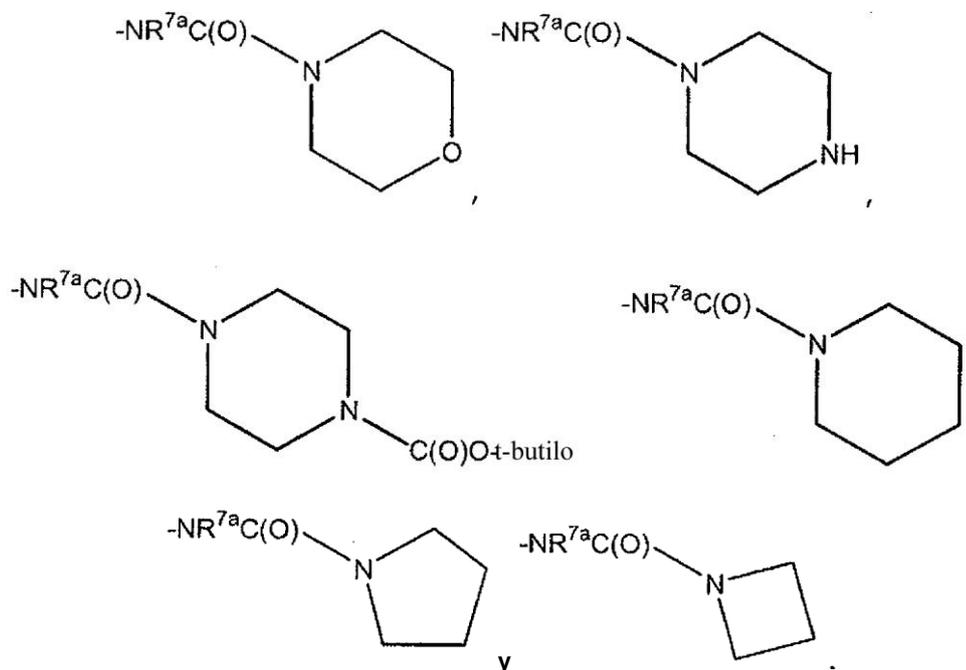
R^{7f} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo; y

45 r es 0 o 1.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (Ia), en la que:

50 R^6 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , (CHR') -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CHR')_rNR^{6a}R^{6a}$, $(CHR')_rOH$, $(CHR')_rOR^{6d}$, $(CHR')_rSH$, $(CHR')_rC(O)H$, $(CHR')_rSR^{6d}$, $(CHR')_rC(O)OH$, $(CHR')_rC(O)R^{6b}$, $(CHR')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}$, $(CHR')_rNR^{6f}C(O)R^{6b}$, $(CHR')_rC(O)OR^{6d}$, $(CHR')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6a}$, $(CHR')_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6a}$, $(CHR')_rOC(O)R^{6b}$, $(CHR')_rS(O)_pR^{6b}$, $(CHR')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$, $(CHR')_rNR^{6f}S(O)_2R^{6b}$, $(CHR')_rNR^{6f}S(O)_2NR^{6a}R^{6a}$, haloalquilo C_{1-6} y (CHR') fenilo sustituido con 0-3 R^{6e} ;

R^7 se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, hexilo, Cl, Br, I, F, CN, NO^2 , $NR^{7a}R^{7a}$, $NHC(O)NHR^{7a}$, $NR^{7a}C(O)R^{7b}$, $NR^{7a}C(O)OR^{7d}$, CF_3 , CF_2CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $C(O)R^{7b}$, $C(O)OR^{7d}$, $NR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}$, $NHS(O)^2R^{7b}$,



5

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (1a), en la que:

R^{5a} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, propargilo, alilo, ciclopropilmetilo y ciclopropilo;

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (1a), en la que:

10 R^7 se selecciona de Cl, Br, $NR^{7a}R^{7a}$, $NR^{7a}C(O)OR^{7d}$, $NHC(O)NHR^{7a}$, OCF^3 y CF^3 ;

R^{6f} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, neio-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

R^{7d} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo y t-butilo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (1a), en la que el compuesto se selecciona de los compuestos de la reivindicación 11.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1a).

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1a) para usar en un procedimiento para la modulación de la actividad de quimiocinas o del receptor de quimiocinas que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1a).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1a) para usar en un procedimiento para la modulación de la actividad del receptor de CCR-2 que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1a).

25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1a) para usar en un procedimiento para la modulación de la actividad de MCP-1, MCP-2, MCP-3 and MCP-4 y MCP-5 que está mediada por el receptor CCR2 que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1a).

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1a) para usar en un procedimiento para la modulación de la actividad de MCP-1 que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1a).

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1a) para usar en la inhibición de la actividad de CCR2 y CCR5 que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia).

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, nefritis glomerular, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.
- 10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos de psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, nefritis glomerular, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.
- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos de alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, nefritis glomerular, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos de asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis y artritis reumatoide.
- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos de reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de artritis reumatoide.
- 25 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de aterosclerosis.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de asma.
- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de reestenosis.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de trasplante de órganos.
- 35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de cáncer.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias que están al menos parcialmente mediadas por CCR-2.
- 40 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en un procedimiento para la modulación de la actividad de CCR2 que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia).
- En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para usar en un procedimiento para la modulación de la actividad de MIP-1 β y RANTES que está mediada por el receptor de CCR5 que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia).
- 45 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, nefritis glomerular, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis y artritis reumatoide.
- 50

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (ia) para usar en terapia.

En otra realización, Z es $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})-$.

En otra realización, Z es $-\text{NR}^9-$.

- 5 En otra realización, Z es un $-\text{NR}^9-$ y R^2 es un sistema heteroarilo de 5-10 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^7 , en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo, triazinilo, picolinilo, isonicotinilo.
- 10 En otra realización, R^{5a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y ciclobutilo.
- En otra realización, R^1 se selecciona de H, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^6 , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^6 , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^6 , grupo arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^6 , en el grupo arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R^6 , en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.
- 15 En otra realización, R^1 se selecciona de H, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^6 , en el que el alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, pentilo y hexilo, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^6 , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^6 .
- En otra realización, R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^6 , $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} .
- En otra realización, R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^6 , en el que el alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, pentilo y hexilo, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^6 , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^6 .
- 25 En otra realización R^2 se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R^7 y un sistema heteroarilo de 5-10 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^7 , en el que el heteroarilo se selecciona de bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.
- 30 En otra realización, R^2 se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R^7 .
- En otra realización, R^2 se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R^7 y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^7 , en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo, naftalenilo, ftalazinilo, cinnolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazolilo y quinazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo y bencisotiazolilo.
- 35 En otra realización, R^2 se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R^7 y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R^7 , en el que el sistema heteroarilo se selecciona de quinazolinilo, triazinilo, pirimidinilo, picolinilo, isonicotinilo, furanilo, indolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo e isoxazolilo.
- 40 En otra realización, R^6 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{6d}$, $(\text{CH}_2)_r\text{SH}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{H}$, $(\text{CH}_2)_r\text{SR}^{6d}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6d}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, haloalquilo C_{1-6} y $(\text{CHR}')_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{6e} ,
- 45 En otra realización, R^6 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ cycloalkyl, Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{6d}$, $(\text{CH}_2)_r\text{SH}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{H}$, $(\text{CH}_2)_r\text{SR}^{6d}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6d}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6b}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$, haloalquilo C_{1-6} y $(\text{CH}^2)_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{6e} , y un $(\text{CH}^2)_r$ -sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e} , en el que el sistema heterocíclico se selecciona de aziridinilo, azetidino, pirrolilo, piperidinilo y morfolinilo;
- 50 R^{6a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo,

pentilo y hexilo;

R^{6b}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo;

R^{6d}, en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo;

5 R^{6e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{6f}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo.

10 En otra realización, R⁷ se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rO(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rSH, (CH₂)_rC(O)H, (CH₂)_rS(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rC(O)O(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rOC(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)O (CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}S(O)₂(CH₂)_rR^{7b}, haloalquilo C₁₋₆ y (CH₂)_rfenilo sustituido con 0-3 R^{7e};

15 R^{7a}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y ciclopropilo;

R^{7b}, en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y ciclopropilo;

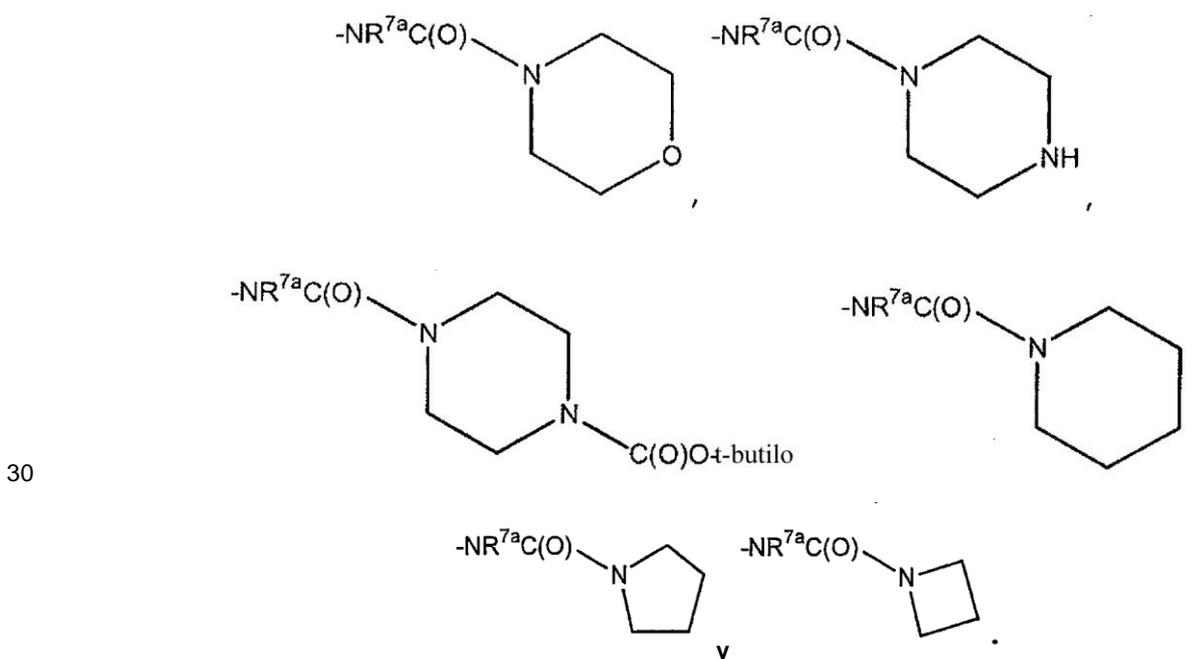
R^{7d}, en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y ciclopropilo;

20 R^{7e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{7f}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo.

25 En otra realización, R⁷ se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, hexilo, Cl, Br, I, F, NO₂, NR^{7a}R^{7a}, NHC(O)NHR^{7a}, NR^{7a}C(O)R^{7b}, NR^{7a}C(O)OR^{7d}, CF₃, CF₂CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, C(O)R^{7b}, C(O)OR^{7d}, NR^{7f}C(O)NHR^{7a}, NHS(O)₂R^{7b}.

En otra realización, R⁷ se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, hexilo, Cl, Br, I, F, NO₂, NR^{7a}R^{7a}, NHC(O)NHR^{7a}, NR^{7a}C(O)R^{7b}, NR^{7a}C(O)OR^{7d}, CF₃, OCF₃, C(O)OR^{7d}, C(O)R^{7b}, NR^{7f}C(O)NHR^{7a}, NHS(O)₂R^{7b}.



En otra realización, R^{7a} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

R^{7b} se selecciona de ciclohexilo y CF₃; y

R^{7d} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo y t-butilo.

5 En otra realización, R⁷ se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rO(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rSH, (CH₂)_rC(O)H, (CH₂)_rS(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rC(O)O(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rOC(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)O (CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}S(O)₂(CH₂)_rR^{7b}, haloalquilo C₁₋₆, adamantilo y (CH₂)_rfenilo
10 seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{7e}, en el que el sistema heterocíclico se selecciona de tienilo, piridinilo, benzotiazolilo y tetrazolilo;

R^{7a}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, prop-2-enilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, CH²ciclopropilo y bencilo;

15 R^{7b}, en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, CH₂-ciclopentilo, ciclohexilo, CH₂-ciclohexilo, CF₃, pirrolidinilo, morfolinilo, piperizenilo sustituido con 0-1 R^{7e} y azetidino;

R^{7d}, en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, CF₂CF₃, CHF₂, CH₂F, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y ciclopropilo;

20 R^{7e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rOH, OH, SH, C(O)OH, C(O)NHR^{7h}, C(O)O-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{7f}R^{7f}, (CH₂)_rC(O)NHSO₂R^{7h}, NHSO₂R^{7h} y (CH₂)_rfenilo, (CH₂)_rtetrazolilo;

R^{7f}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo.

25 En otra realización, R⁷, en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rOR^{7d}, (CH₂)_rSH, (CH₂)_rC(O)H, (CH₂)_rSR^{7d}, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)R^{7b}, (CH₂)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)R^{7b}, (CH₂)_rC(O)OR^{7d}, (CH₂)_rOC(O)R^{7b}, (CH₂)_rOC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)OR^{7d}, (CH₂)_rS(O)_pR^{7b}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}S(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}S(O)₂R^{7b}, haloalquilo C₁₋₂, (CH₂)_radamantilo y (CH₂)_rfenilo
30 seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{7e}, en el que el sistema heterocíclico se selecciona de tiofenilo, piridinilo, benzotiazolilo y tetrazolilo;

En otra realización, R⁸ es H.

35 La invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma tal como se definen en las reivindicaciones. La presente invención también comprende todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención destacadas en el presente documento. Se entiende que todas y cualquiera de las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunción con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se pretende que cualesquiera elementos de una realización se combinen con todos y cualquiera de otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

40 Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares pueden estar presentes también en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan 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 de formas isómeras separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diaestereómeras, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

Un enantiómero de un compuesto de fórmula la puede presentar una actividad superior en comparación con el otro. De este modo, se considera que todas las estereoquímicas son parte de la presente invención. Si se precisa, la separación del material racémico puede realizarse por HPLC usando una columna quiral o mediante una resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico tal como en Young, S.D. y col., Antimicrobial Agents and

Chemotherapy, 1995, 2602-2605.

El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos cualquiera del átomo o del anillo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo de anillo o del átomo designado y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = O), entonces están reemplazados 2 hidrógenos en el átomo.

Cuando una variable 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, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R⁶, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R⁶, y en cada aparición R⁶ se selecciona independientemente de la definición de R⁶. Además, se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "alquilo C₁₋₈" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como de cadena lineal que tengan un número específico de átomos de carbono; los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, ventilo y hexilo. Alquilo C₁₋₈ se pretende que incluya grupos alquilo C¹, C², C³, C⁴, C⁵, C⁶, C⁷ y C⁸. "Alqueno" se pretende que incluya cadenas de hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden estar presentes en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, bien como etenilo, propenilo y similares. "Alquino" se pretende que incluya cadenas de hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces triples carbono-carbono insaturados que pueden estar presentes en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, bien como etinilo, propinilo y similares. "Cicloalquilo C₃₋₆" se pretende que incluya grupos de anillo saturados que tengan el número específico de átomos de carbono en el anillo, incluidos sistemas de anillo mono-, bi- o poli-cíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo en el caso de cicloalquilo C⁷. Cicloalquilo C₃₋₆ se desea que incluya grupos cicloalquilo C³, C⁴, C⁵ y C⁶.

"Halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y se pretende que "haloalquilo" incluya los grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada, por ejemplo, CF₃, que tengan el número específico de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo, -C^vF^w, en la que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cetal cíclico de 5-6 miembros" se pretende que signifique 1,3-dioxolano 2-2-disustituido o 1,3-dioxano 2-2-disustituido y sus derivados.

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" se pretende que signifique cualquier anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico estable, o cualquier anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático. Ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralina).

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclilo" o la expresión "sistema heterocíclico" signifique un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del 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 nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede incluir opcionalmente un - C (O) -, carbonilo. El anillo heterocíclico puede estar unido con su grupo lateral a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento 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. Es preferente que cuando el número total de átomos de S y de O en el heterociclo exceda de 1, estos heteroátomos no sean entonces adyacentes uno a otro. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique un anillo estable aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que consiste en átomos de carbono y en 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, O y S y es de naturaleza aromática.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazol, 2-pirrolidona, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-

5 pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizino, 6H-1,2,5-tiadiazino, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β -carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazino, dihidrofuro [2,3-b]tetrahidrofurano
 10 furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolnilo, indolinilo, indolizino, 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, oxazolidiniloperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo,
 15 piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazino, 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, 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 están incluidos compuestos de anillos condensados y compuestos espiro que
 20 contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazino, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizino, 6H-1,2,5-tiadiazino, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β -carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazino, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, 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, oxazolidiniloperimidinilo, 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, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazino, 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, ejemplos de heteroarilos son indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazalonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo.
 25
 30
 35
 40

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "acetal cíclico" o la frase cuando dos variables "se unen formando un acetal cíclico" se pretende que signifique el sustituyente -O-CH₂-O-.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico cabal, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que corresponda a una relación razonable entre beneficio y riesgo.
 45

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales de ácidos o de bases del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales 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 no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto progenitor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos 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 que se preparan a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.
 50
 55

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto ácido o básico, mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente son preferentes medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o
 60

acetonitrilo. En la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, se encuentran listas de sales adecuadas.

5 Ya que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármaco. Los "profármacos" son cualesquiera vehículos unidos de forma covalente que liberan un fármaco parental activo de la presente invención in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se escindan, bien en una manipulación de rutina o in vivo, dando el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administre a un sujeto mamífero, se escinda formando un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

15 "Compuesto estable" y "estructura estable" se pretende que indiquen un compuesto que sea suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se pretende que la presente invención realice compuestos estables.

20 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 ingredientes activos eficaz para inhibir MCP-1 o eficaz para tratar o prevenir trastornos inflamatorios.

25 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarca el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que el estado patológico tenga lugar en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

Síntesis

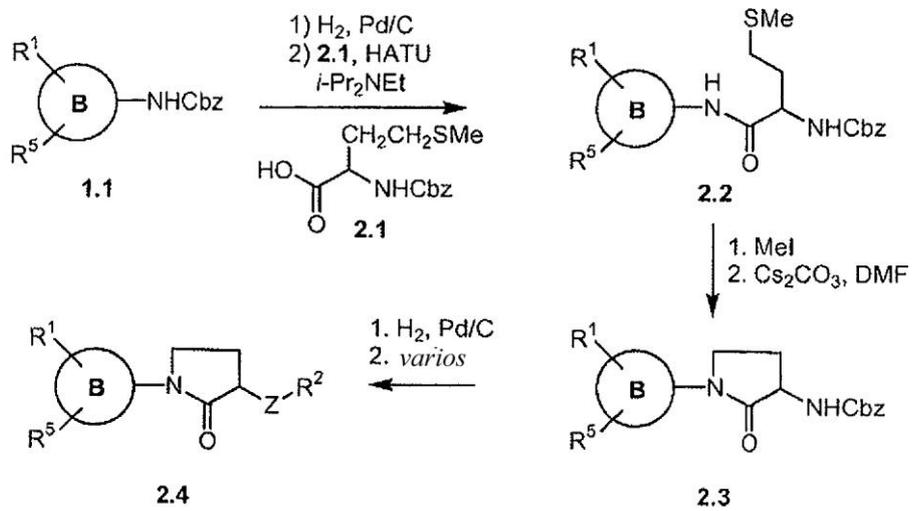
30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de una serie de rutas bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, conjuntamente con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la técnica. Los procedimientos preferentes incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

35 Los compuestos novedosos de esta invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluidas la elección de disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de procesamiento, se eligen por ser las condiciones estándar para esa reacción, lo que debe ser fácilmente reconocible para un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y entonces se deben usar procedimientos alternativos. Esto requerirá algunas veces sentido común para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de procedimiento en particular en vez de otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. Se reconocerá que otra consideración principal reconocida en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para proteger los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una explicación fidedigna que describe las muchas alternativas para el profesional es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999).

45 Los antagonistas de quimicinas pueden derivarse a partir de compuestos de fórmula **1.1**, tal como se muestra en los Esquemas 2 y 4; la síntesis de compuestos de fórmula **1.1** se describe en el Esquema 7 y el texto adjunto.

50 Los compuestos de fórmula **2.4**, que contienen una lactama de cinco miembros, se sintetizan tal como se muestra en el Esquema 2. La eliminación de Boc mediada por ácido, el acoplamiento del péptido con el derivado de metionina conocido **2.1**, la alquilación del azufre, la alquilación de la amida intramolecular en condiciones básicas (también puede usarse NaH, véase Freidinger y col., J. Org. Chem. 1982, 47, 104) proporciona la gamma-lactama **2.3** a partir de carbamato **1.1**. La eliminación del grupo protector proporciona una amina primaria, que puede conjugarse de una diversidad de maneras bien conocidas por el experto en la técnica (véase también el Esquema 4 y texto adjunto).

Esquema 2

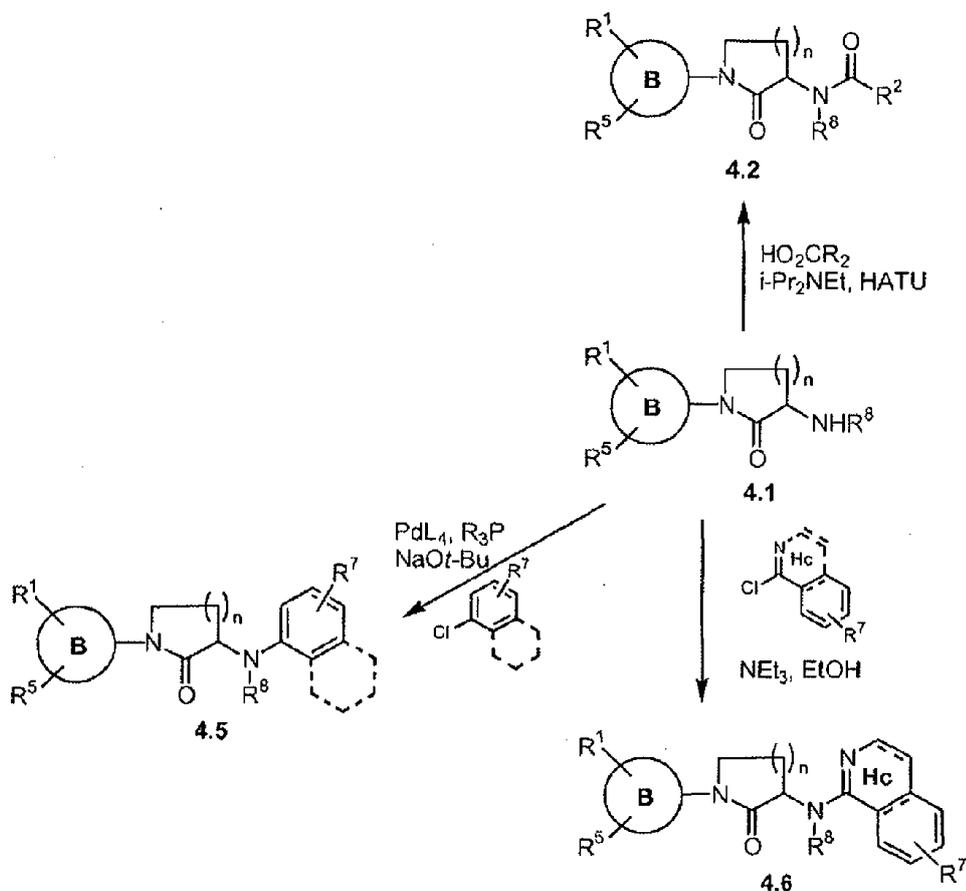


Las lactamas de fórmula 4.1 puede fabricarse a partir de compuestos tales como 2.3 (desprotección y aminación reductora opcional para instalar R8). La derivación de aminas de fórmula 4.1 puede realizarse mediante una serie de procedimientos convencionales para formar antagonistas de receptores de quimiocinas; algunos de estos procedimientos se ilustran en el Esquema 4. Así, la formación de enlace de amina da los compuestos 4.2. Como alternativa, la amina 4.1 puede arilarse (véase D. Zim y S. L. Buchwald, *Organic Letters* 2003, 5, 2413 y T. Wang, D. R. Magnia y L. G. Hamann, *ibid*, 897, y referencias citadas en los mismos) para dar el compuesto 4.5. Como alternative, la amina 4.1 puede arilarse con cloruros de iminoilo para dar 4.6.

10

(Continúa en página siguiente)

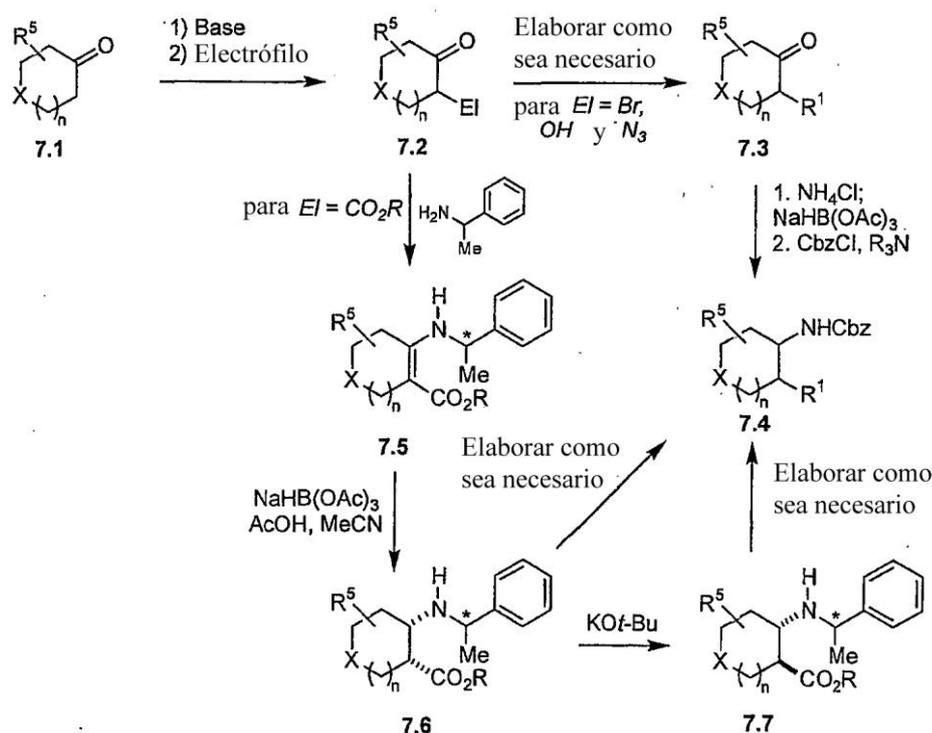
Esquema 4



La combinación de la química ilustrada en los Esquemas 1 – 4 puede producir una gran cantidad de antagonistas de receptores de quimiocinas.

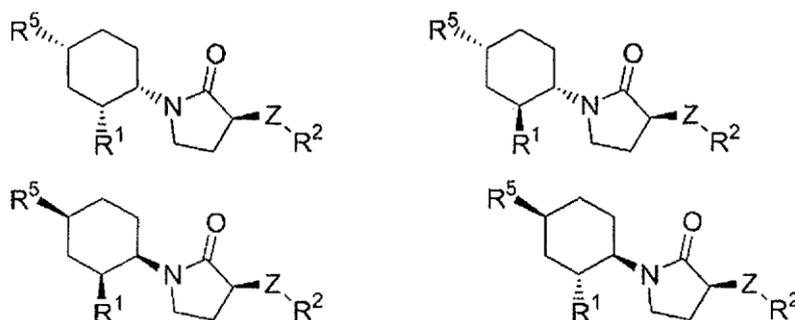
- 5 Dada la disponibilidad de la química descrita anteriormente en los Esquemas 2 y 4, todo lo que queda es describir la síntesis de compuestos de fórmula **1.1**. Los compuestos de fórmula **1.1** pueden derivarse algunas veces de un modo trivial manipulando aminas cíclicas disponibles comercialmente (*nota bene*: aunque las aminas de fórmula **1.1** se muestran con protección con Cbz, pueden sintetizarse con grupos protectores alternativos o en forma no protegida; solo se necesitaría realizar en este caso un ajuste secundario en la química del Ejemplo 2). En otros casos, se derivan fácilmente de cetonas disponibles comercialmente de fórmula general **7.1**, tal como se muestra en el
- 10 Esquema 7. Estas cetonas pueden estar alfa-funcionalizadas (como está documentado en la literatura de síntesis, están disponibles variantes selectivas enantioméricamente de esta alquilación) para dar compuestos de fórmula **7.2**. En algunos casos (Ei = haluro, hidroxilo o azida), estos compuestos pueden elaborarse posteriormente (mediante química de desplazamiento nucleófilo o electrófilo, hechando mano a grupos protectores cuando sea necesario) para dar compuestos de fórmula **7.3**, que pueden transformarse mediante aminación reductora y protección (véase la
- 15 nota anterior) para dar compuestos de fórmula **7.4** (una variante de **1.1**). Si R^1 es un enlazante conectado a un carbono, un procedimiento conveniente para la síntesis del compuesto se muestra en la transformación enantioméricamente selectiva de **7.2** (Ei = CO_2R) para dar **7.6** por medio de enamina **7.5** (C. Cimarelli y col., J. Org. Chem. 1996, 61, 5557 y Y. Hayashi y col., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 5502). La elaboración para dar **7.4** (un
- 20 derivado de fórmula **1.1**) puede realizarse directamente a partir de **7.6** o mediante epimerización inicial para dar **7.7**.

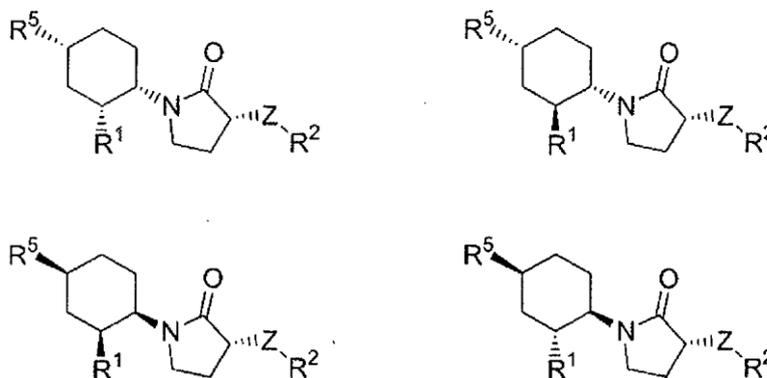
Esquema 7



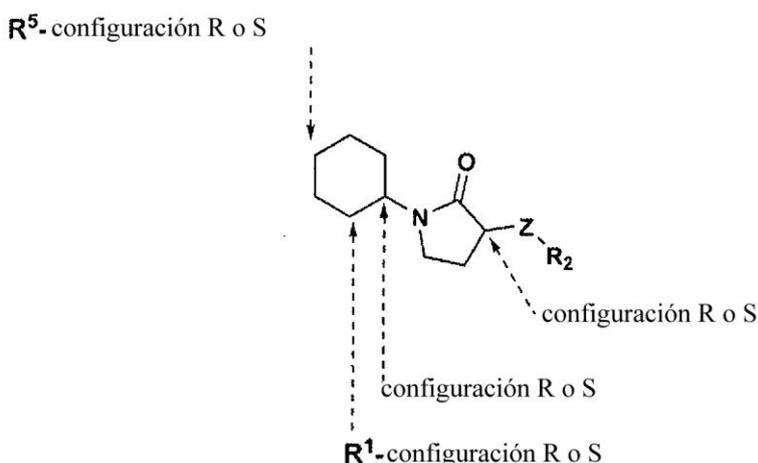
Existen otros procedimientos para la síntesis de 1,2-diaminocarbo- y heterociclos (véase R. Cherney, documento WO-PCT 02/060859) y la síntesis de ácidos 2-aminocicloalcanocarboxílicos (revisados en Ference Fulop, Chem. Rev. 2001, 101, 2181; véase también J. Duan y col. documento WO-01/70673 y Soo S. Ko y col. documento WO-02/02525). En particular, los ácidos 2-aminocicloalcanocarboxílicos (y sus variantes heterocíclicas) son precursores versátiles de compuestos de fórmula 1.1, debido a que el ácido carboxílico pueden derivarse con una amplia diversidad de grupos R^1 mediante reacciones de adición, formación de amida, extensión de Wittig, reducción y derivación de alcohol, reducción y después aminación reductora, reagrupamiento de Curtius, etc. En casos en los que el grupo cicloalquilo contiene una olefina lateral, el ácido carboxílico también puede servir para portar información estereoquímica y permitir una funcionalización posterior del anillo, para proporcionar la instalación estereoselectiva de R^5 . Esta química se ha descrito, en general, en la literatura (Ference Fulop, Chem. Rev. 2001, 101, 2181); ejemplos específicos de este enfoque se describen en la sección de Ejemplos (véase más adelante). Cuando estos procedimientos se consideran junto con los descritos en el Esquema 7, queda patente que puede sintetizarse una amplia serie de compuestos de fórmula 1.1.

Un diastereómero de un compuesto de fórmula I puede presentar una actividad superior en comparación con otros. Por lo tanto, mientras no limiten la invención, las estereoquímicas siguientes son ejemplos de estereoquímicas que se considera que son parte de la presente invención.





Se observan estereoisómeros adicionales en base a los esquemas que se muestran a continuación. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de estereoisómeros adicionales que no se muestran en el presente documento.



5

Quando se requiere, la separación del material racémico puede realizarse mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 1972, página 308 o usando ácidos o bases enantioméricamente puros. También puede sintetizarse directamente un compuesto quiral de fórmula la usando un catalizador quiral o un ligando quiral, por ejemplo Jacobsen, E. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 421-431 o usando otras reacciones enantioméricamente y diastereoméricamente selectivas y reactivos conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis asimétrica. Otras características de la invención se harán patentes en el transcurso de las descripciones de realizaciones ejemplares siguientes que se dan por motivos de ilustración de la invención y no pretenden limitarla.

10

Ejemplos

A menos que se indique lo contrario, debe asumirse que las reacciones se llevan a cabo en atmósfera inerte (gas N₂ o Ar). Las abreviaturas usadas en los Ejemplos se definen como sigue. "1 x" por una vez, "2 x" dos veces, "3 x" por tres veces, "°C" por grados Celsius, "eq" por equivalente o equivalentes, "g" por gramo o gramos, "mg" por miligramo o miligramos, "ml" por mililitro o mililitros, "1H" por protón, "h" por hora u horas, "M" por molar, "min" por minuto o minutos, "MHz" por megahercio, "EM" por espectroscopía de masas, "RMN" por espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "ta" por temperatura ambiente, "CCF" por cromatografía en capa fina, "v/v" por relación volumen/volumen. "α", "β", "R" y "S" son denominaciones estereoquímicas familiares para los expertos en la técnica. "HPLC-FI" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Los procedimientos cromatográficos no se especifican normalmente, dado que se realizarán muchos procedimientos diferentes igualmente bien, se usó normalmente elución de gradiente usando MeOH dopado con ácido/agua o acetonitrilo dopado con ácido/agua. Los productos se obtuvieron a menudo como sales de ácido después de HPLC-FI, si se desea pueden derivarse su base libre parental mediante disolución en base acuosa y extracción con disolventes orgánicos, como será obvio para un experto en la técnica. Las denominaciones químicas se derivaron usando el programa informático ChemDraw Ultra, versión 8.0.8 (mayo de 2004). Cuando no este programa no pudo proporcionar una denominación para la estructura exacta en cuestión, se asignó una denominación apropiada usando la misma metodología que usa el programa.

30

Preparación de reactivos no estándar e intermedios sintéticos usados en los EJEMPLOS**Preparación A1: Síntesis del éster terc-butílico del ácido benciloxycarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico**

5 Preparación A1, etapa 1: Se disolvió ácido (1*S*,2*R*)-cis-2-metoxycarbonil-ciclohex-4-eno-1-carboxílico (66,0 g, véase Bolm y col. J. Org. Chem. 2000, 65, 6984- 6991) en acetona seca (815 ml) antes de la adición de trietilamina (43,4 g). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de etilo (46,7 g). La solución resultante se agitó 1 h antes de añadir NaN₃ (35,0 g). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se calentó a ta durante la noche. Todo el material sólido se retiró por filtración y la solución se concentró parcialmente. Se añadió agua lentamente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, antes de secarlas, filtrarlas y concentrarlas. El aceite resultante (66,1 g) se disolvió en benceno (800 ml) y se calentó a un reflujo suave. Después de 4 h, la reacción se enfrió de nuevo ta. Se añadieron alcohol bencilico (37,5 g) y *p*-TsOH (1,5 g) y la solución se calentó a de nuevo a un reflujo suave durante la noche. Después de enfriar a ta, la reacción se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó, se filtró y se concentró dando el éster metílico del ácido (1*R*,6*S*)-6-benciloxycarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (97,7 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 290,2.

15 Preparación A1, etapa 2: Una muestra del éster metílico del ácido (1*R*,6*S*)-6-benciloxycarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (91,4 g) se disolvió en MeOH (500 ml) antes de la adición gota a gota de NaOH (25,3 g) en agua (95 ml). Después de 3 h, la solución se concentró parcialmente y se añadió una mezcla de Et₂O/agua. La capa acuosa se separó y se acidificó (pH ~ 2) con HCl concentrado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera antes de secarlas, filtrarlas y concentrarlas, dando ácido (1*R*,6*S*)-6-benciloxycarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (72,7 g) . EM hallada: (M + H)⁺ = 276,2.

20 Preparación A1, etapa 3: Una muestra de ácido (1*R*,6*S*)-6-benciloxycarbonilamino-ciclohex-3-enocarboxílico (72 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (750 ml) antes de la adición de CDI (50,9 g). Después de 2,5 h se añadió agua y la solución se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El material resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se borboteó amoniaco gas a través de la solución durante 1,5 h. Después de agitar durante la noche, la mayor parte del disolvente se eliminó y se añadió Et₂O. El producto precipitó como un sólido blanco y se recogió, dando el éster bencilico del ácido (1*R*,6*S*)-6-carbamoil-ciclohex-3-enil)-carbámico (61,5 g) . EM hallada: (M+H)⁺ = 275,3.

25 Preparación A1, etapa 4: Una muestra de éster bencilico del ácido (1*R*,6*S*)-6-carbamoil-ciclohex-3-enil)-carbámico (30,7 g) se disolvió en THF (1100 ml) y NMP (220 ml) . A - 78 °C, se añadió gota a gota *n*-BuLi 2,3 M (96,3 ml). Después de 2 h, se añadió gota a gota una solución de Boc₂O (24,4 g) en THF (40 ml). Esta solución se agitó 1,2 h antes de inactivarla con una solución saturada de NH₄Cl. Se añadieron agua y Et₂O. La capa orgánica se filtró, después se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo resultante dio el éster bencilico del ácido (1*R*,6*S*)-(6-terc-butoxicarbonilaminocarbonil-ciclohex-3-enil)-carbámico (29,2 g) . EM hallada: (M + Na)⁺ = 397,4.

30 Preparación A1, etapa 5: Una muestra de éster bencilico del ácido (1*R*,6*S*)-(6-terc-butoxicarbonil-aminocarbonil-ciclohex-3-enil)-carbámico (29,0 g) se disolvió en THF (1.290 ml). Esta se enfrió en un baño de hielo/salmuera antes de la adición de *n*- BuLi (1,5 ml, 2,4 M). Después de 30 min, se añadió yodo (59,0 g) en una única porción. El baño se retiró y la reacción se calentó a ta durante la noche. La solución resultante se inactivó con solución saturada de tiosulfato. Se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La suspensión resultante se diluyó con Et₂O y se recogió el éster terc-butílico del ácido (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-benciloxycarbonilamino-4-yodo-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (22,8 g) mediante filtración al vacío. EM hallada: (M- C₅H₈O₂ + H)⁺ = 401,1.

35 Preparación A1, etapa 6: Una muestra de éster terc-butílico del ácido (1*R*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-benciloxycarbonilamino-4-yodo-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (43,3 g) se disolvió en benceno (580 ml) antes de la adición de Bu₃SnH (27,8 g) y AIBN (0,7 g) . La mezcla resultante se calentó a un reflujo suave durante 3 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró y se añadió hexano. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración al vacío, dando el compuesto del título, éster terc-butílico del ácido (1*R*,2*S*,5*R*)-benciloxycarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (29.5 g) . EM hallada: (M + Na)⁺ = 397,4.

Preparación A2: Síntesis de éster bencilico del ácido 7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il)-carbámico

40 El compuesto del título se prepare usando el procedimiento de Suga (H. Suga y col., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11197- 98) a partir del ácido 1*S*,2*R*-cis-2-metoxycarbonil-ciclohex-4-eno-1-carboxílico (véase: Bolm y col., J. Org. Chem. 2000, 65, 6984- 6991).

Preparación A3: Síntesis de 2-((*S*)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-terc-butilo

45 Preparación A3, etapa 1: Se cargó 2-benciloxycarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-terc-butilo (4,0 g) en MeOH (30 ml) con Pd al 10 %/C, Degussa (600 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de

H₂ durante 3 h y después se filtró y se concentró, proporcionando (1R,2S,5R)-2-amino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2,5 g). EM (ES⁺) = 241,1 (M + H)⁺.

5 Preparación A3, etapa 2: Una solución de 2-amino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo (2,5 g) se disolvió en DMF (34 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de N-Cbz-metionina (5,3 g), 4-metilmorfolina (3,7 g) y BOP (8,3 g). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y solución 1 N de HCl. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,2S,5R)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (5,1 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 506,2.

10 Preparación A3, etapa 3: Se disolvió 2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo (5,1 g) en yodometano (40 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. Este material se disolvió en DMF (30 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (6,6 g). Después de 12 h, la reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,2S,5R)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2,0 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 458,6.

Preparación B1: Síntesis de ácido 2-(3-etilureido)-5-(trifluorometil)benzoico

20 Preparación B1, etapa 1: Se disolvió ácido N-Boc-2-amino-5-(trifluorometil)benzoico (S. Takagishi y col., *Synlett* **1992**, 360; 5,1 g, 17 mmol) en DMF (42 ml) y la solución se cargó con bromuro de alilo (3,8 ml, 44 mmol) y carbonato de potasio (3,4 g, 25 mmol). La suspensión se agitó durante 14 h a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con salmuera, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el éster alílico como un sólido blanco. Este material se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y TFA (15 ml) y se agitó a TA durante 2 h antes de concentrarlo al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución se concentró al vacío; este procedimiento se repitió dos veces, proporcionando la sal de TFA del 2-amino-5-(trifluorometil)benzoato de alilo presupuesta. EM hallada: (M + H libre)⁺ = 246,29.

30 Preparación B1, etapa 2: El 2-amino-5-(trifluorometil)benzoato de alilo de la etapa 1 (aprox. 15,7 mmol) se disolvió en THF (60 ml) y se añadió gota a gota fosgeno (24,9 ml, 47 mmol) a 0° C. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0° C. Se añadió lentamente trietilamina (13,1 ml, 94 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío proporcionando un sólido amarillo. Una porción (2,4 g, aprox. 7,7 mmol) del sólido amarillo se disolvió en THF (40 ml) y la solución se cargó con etilamina (20 ml de una solución 2,0 M en THF). La reacción se agitó durante 14 h a TA y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N (2 x) y salmuera (1 x) antes de searla (Na₂SO₄), filtrarla y concentrarla al vacío, proporcionando 2-(3-etilureido)-5-(trifluorometil)benzoato de alilo como un sólido blanco (1,8 g). EM hallada: (M + Na)⁺ = 339,29.

35 Preparación B1, etapa 3: El 2-(3-etilureido)-5-(trifluorometil)benzoato de alilo (1,8 g, aprox. 5,7 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml). La solución se cargó con pirrolidina (1,0 ml, 12 mmol) y Ph (PPh₃)₄ (140 mg, 0,17 mmol) y después se agitó durante 2 h a TA antes de concentrarla al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y esto se lavó sucesivamente con HCl 1 N (2 x) y salmuera (1 x) antes de secarlo (Na₂SO₄), filtrarlo y concentrarlo al vacío. El residuo se trituró con cloruro de metileno proporcionando ácido 2-(3-etilureido)-5-(trifluorometil)benzoico puro (0,89 g). RMN de ¹H (300 MHz, d₄-MeOH): δ 8,59 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 8,26 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,72 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,8 Hz), 3,23 (c, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,17 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

Preparación B2: Síntesis de ácido 2-(isopropilureido)-5-(trifluorometil)benzoico

Se siguió el procedimiento de tres etapas completo descrito en la Preparación B1, sustituyendo la etilamina por isopropilamina en la etapa 2, proporcionando el compuesto del título. EM hallada: (M-H)⁻ = 289.

45 Preparación B3: Síntesis de ácido 2-(azetidina-1-carboxamido)-5-(trifluorometil)benzoico

Se siguió el procedimiento de tres etapas completo descrito en la Preparación B1, sustituyendo la etilamina por azetidina en la etapa 2, proporcionando el compuesto del título. EM hallada: (M-H)⁻ = 287.

Preparación B4: Síntesis de ácido 2-(ciclopropilureido)-5-(trifluorometil)benzoico

50 Se siguió el procedimiento de tres etapas completo descrito en la Preparación B1, sustituyendo la etilamina por ciclopropilamina en la etapa 2, proporcionando el compuesto del título. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,56 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,62-2,61 (m, 1H), 0,83 (s, 2H), 0,58 (s, 2H); RMN de ¹⁹F (282 MHz, CD₃OD) δ -61,7.

Preparación B5: Síntesis de ácido 2-(metilsulfonamido)-5-(trifluorometil)benzoico

Preparación B5, etapa 1: A una solución de 4-(trifluorometil)benzenamina (10,0 g, 0,0617 mol) en metanol seco (200 ml) se añadió monocloruro de yodo (10,49 g, 0,148 mol) en MDC seco (40 ml) a TA lentamente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 6 % en éter de petróleo, proporcionando 2-yodo-4-(trifluorometil)benzenamina (12,5 g, 70 %) como un líquido amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,42 (s ancho, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,87 (s, 1H).

Preparación B5, etapa 2: Una mezcla de 2-yodo-4-(trifluorometil)benzenamina (11,0 g, 0,0382 mol), piridina (40 ml), cloruro de metanosulfonilo (5,3 g, 0,046 mol) y DMAP (0,46 g, 0,0038 mol) en un recipiente de fondo redondo de 100 ml se calentó lentamente a 105 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la piridina. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como eluyente, proporcionando (2-yodo-4-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (4,5 g, 32 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (s, 2H), 6,88 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).

Preparación B5, etapa 3: A una mezcla de N-(2-yodo-4-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida (3,5 g, 9,589 mmol), metanol seco (30 ml), DMF (30 ml) se añadió acetato de paladio (II) (0,07 g, 0,35 mmol), 1,1-bis(difenilfosfeno)ferroceno (0,32 g, 0,577 mmol) y TEA (1,96 g, 19,4 mmol) a TA. Esa mezcla de reacción se purgó con monóxido de carbono durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 60°C y se mantuvo a la misma temperatura durante la noche en atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo como eluyente, proporcionando 2-(metilsulfonamido)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,0 g, 70 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,14 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,75 (s ancho, 1H).

Preparación B5, etapa 4: A una mezcla de 2-(metilsulfonamido)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,0 g, 3,367 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) se añadió hidróxido de litio (0,4242 g, 10,10 mmol) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El sólido se filtró y se secó al vacío, proporcionando ácido 2-(metilsulfonamido)-5-(trifluorometil)benzoico (0,7 g, 73 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,31 (s, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,13 (s ancho, 1H); RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 40,74, 116,5, 118,3, 122,8 (m), 128,8, 131,6, 144,3, 169,1. EM hallada: (M-H)⁻ = 282.

Preparación B6: Síntesis de ácido 5-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzoico

Preparación B6, etapa 1: A una solución de 4-trifluorometilanimina (5 g, 0,031 mol) en 50 ml de benceno seco se añadió trietilamina (6,26 g, 8,63 ml, 0,06 mol) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de pivaloilo (4,5 g, 0,04 mol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El sólido se trituró con éter de petróleo y se filtró dando N-(4-(trifluorometil)fenil)-pivalamida (6,7 g) como un sólido blanco.

Preparación B6, etapa 2: A una solución de N-(4-(trifluorometil)fenil)pivalamida (1 g, 4,08 mmol) en 20 ml de THF seca en atmósfera de nitrógeno se añadió n-butil-litio (0,65 g, 4,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 3 h y se vertió sobre hielo seco y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto sólido obtenido se disolvió en 25 ml de metanol seco y se purgó con HCl gas durante 30 min a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y se calentó a 55 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dando 2-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,55 g) como un sólido blanco.

Preparación B6, etapa 3: A una solución de 2-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,25 g, 1,141 mmol) y trietilamina (0,115 g, 0,16 ml, 1,14 mmol) en 3 ml de diclorometano seco se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,64 g, 2,28 mmol) a -78 °C. La mezcla se mantuvo por debajo de -40 °C durante 3 h y se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dando 0,3 g (75 %) de 5-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzoato de metilo como un sólido blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 352.

Preparación B6, etapa 4: A una solución de 5-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzoato de metilo (2,7 g, 7,7 mmol) en 55 ml de THF se añadió hidróxido de litio (0,97 g, 23,1 mmol) en 55 ml de agua y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró dando ácido 5-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzoico (2 g) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,77 (m, 2H), 8,18 (s, 1H). EM hallada: (M-H)⁻ = 336.

Preparación B7: Síntesis de ácido 5-isopropil-2-(trifluorometilsulfonamido)benzoico

Se siguió el procedimiento de tres etapas completo descrito en la Preparación B6, sustituyendo 4-trifluorometilanilina por 4-isopropilanilina en la etapa, proporcionando el compuesto del título. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,19 (d, 6H), 2,92 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,77 (s, 1H). EM hallada: (M-H) $^-$ = 310.

Preparación C1: Síntesis de ácido 2-terc-butilpirimidina-4-carboxílico

5 Preparación C1, etapa 1: Una solución al 22 % de etóxido de sodio en etanol (53 ml, 165 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión agitada magnéticamente de clorhidrato de terc-butilcarbamida (20,0 g, 146 mmol) en etanol (100 ml). Cuando se completó la adición, la suspensión amarilla se calentó a 50° C, se retiró el manto de calentamiento y se añadió gota a gota una solución de ácido mucobromico (15,7 g, 61 mmol) en etanol (50 ml) a una
10 gota una solución al 22 % de etóxido de sodio en etanol (32 ml, 98 mmol), después la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, los sólidos se enjuagaron con etanol (2 x 20 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo obtenido de este modo se agitó en HCl acuoso 2 N (30 ml). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se enjuagaron con agua helada con hielo (2 x 20 ml) y se secaron al
15 aire, proporcionando 12,1 g de ácido 5-bromo-2-terc-butilpirimidina-4-carboxílico como un polvo beis. EM (ES+) = 259, 261 (M + H) $^+$.

Preparación C1, etapa 2: Una mezcla de ácido 5-bromo-2-terc-butilpirimidina-4-carboxílico (1,65 g, 6,37 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1,0 N, 19,1 ml, 19,1 mmol) en metanol (100 ml) se trató con una cantidad catalítica de paladio al 10 % sobre carbono. La mezcla se desgasificó al vacío/nitrógeno, después se hidrogenó a 50 psi (345 kPa) durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración, el metanol se eliminó al vacío y la porción acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 N (40 ml). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, proporcionando 1,06 g de ácido 2-terc-butilpirimidina-4-carboxílico como un polvo blanco. EM (ES+) = 181 (M + H) $^+$.

Preparación C2: Síntesis de ácido 3-terc-butilbenzoico

25 Preparación C2, etapa 1: Una mezcla de 3-bromo-5-terc-butilbenzoato de metilo (700 mg, 2,58 mmol) disponible comercialmente, NaOH acuoso (1 N, 7,75 ml, 7,75 mmol) y catalizador de Pearlman (100 mg) en metanol (20 ml) se hidrogenó a 50 psi (345 kPa) durante 22 horas. El catalizador se eliminó por filtración y se enjuagó con una cantidad pequeña de metanol. El filtrado se concentró al vacío para eliminar el metanol y la mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 N (10 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, después se concentraron al vacío. El análisis del material resultante por CL/EM mostró que el éster se había hidrolizado dando ácido carboxílico, pero que el bromuro estaba aún presente. El material se disolvió en metanol (20 ml) y se hidrogenó durante la noche a 50 psi (345 kPa) en presencia de NaOH acuoso 1 N (5,2 ml, 5,2 mmol) y de paladio al 10 % sobre carbono activado (50 mg). El análisis de la mezcla de reacción bruta por LC/MS mostró que el bromo estaba aún presente, por lo que se añadió catalizador de Pearlman (200 mg) y se
35 continuó con la hidrogenación a 50 psi (345 kPa) durante 23 horas. El EM mostró que ahora la reacción se había completado, por lo que la reacción se procesó tal como se ha descrito previamente en este ejemplo, proporcionando 376 mg (81 % de rendimiento) de un polvo blanco como producto. EM (AP-) = 177 (M + H).

Preparación C3: Síntesis de sal HCl del ácido 6-terc-butilpicolínico.

40 Preparación C3, etapa 1: Se disolvió 2-terc-butilpiridina (2,00 g, 14,8 mmol, 1 eq.) en HOAc (10 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % (1,68 ml, 14,8 mmol, 1 eq.) a temperatura ambiente; después la reacción se sometió a reflujo durante 20 horas. La reacción se sometió a destilación por arrastre de vapor obteniéndose un aceite ámbar que se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se sometió a destilación por arrastre de vapor obteniéndose el N-óxido de 2-terc-butilpiridina (1,60 g) como un aceite ámbar. Rendimiento = 71,5 %. CL-EM detecta (M+H) $^+$ = 152,09.

45 Preparación C3, etapa 2: Se disolvió N-óxido de 2-terc-butilpiridina (1,60 g, 10,6 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (25 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se añadió cianuro de trimetilsililo (1,79 ml, 13,4 mmol, 1,27 eq.) seguido por la adición gota a gota de cloruro de dimetilcarbamil (1,24 ml, 13,4 mmol, 1,27 eq.) en un periodo de 3 minutos. Se agitó durante 20 horas. Se procesó añadiendo carbonato de potasio al 10 % (acuoso) (25 ml). Tuvo lugar una espumación. Se agitó 10 minutos y después se extrajo 3 veces con cloruro de metileno (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y después se destilaron por arrastre de vapor dando un aceite ámbar. Se purificó con gel de sílico en 3: 1 hexano/acetato de etilo. Se obtuvo 6-terc-butilpicolinonitrilo (1,08 g) como un aceite ámbar. Rendimiento = 59 %. CL-EM detecta (M+H) $^+$ = 161,14.

55 Preparación C3, etapa 3: Se disolvió 6-terc-butilpicolinonitrilo (1,05 g) en HCl 6 N (acuoso) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 20 horas. El procesamiento se realizó mediante destilación por arrastre de vapor 3 veces a partir de acetonitrilo. Se obtuvieron sólidos. Los sólidos se sometieron a reflujo en 10 ml de acetonitrilo. Los sólidos que no se disolvieron se retiraron por filtración. El filtrado se destiló por arrastre de vapor dando la sal HCl del ácido 6-terc-butilpicolínico (680 mg) como un aceite incoloro. Rendimiento = 48 %. CL-EM

detecta (M+H)⁺ = 180,16.

Preparación C4: Síntesis de ácido 6-(trifluorometil)picolínico

Preparación C4, etapa 1: Se disolvió 2-bromo-6-(trifluorometil)-piridina (100 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) en dietiléter a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se enfrió a -70 °C. Se añadió n-butil-litio 1,6 M en hexanos (0,28 ml, 0,44 mmol, 1 eq.) gota a gota mediante un embudo de adición. Se agitó a -40 °C durante 15 minutos, después se enfrió a -70 °C y se borboteó CO₂ gas durante 10 minutos. Se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua y después se enjuagó 3 veces con dietiléter. El pH de la capa acuosa se ajustó a = 3 con HCl conc. Se extrajo la capa acuosa acidificada 3 veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando ácido 6-(trifluorometil)picolínico (30 mg) como un sólido blanco. Rendimiento = 35 %. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 192,06.

Preparación C5: Síntesis de ácido 3-(adamant-1-il)-pirrol-5-carboxílico

Preparación C5, etapa 1: Se añadió pirrol-2-carboxilato de etilo (2,09 g, 15 mmol, 1 eq) a una mezcla de cloruro de galio (III) (2,90 g, 16,5 mmol, 1,1 eq) en disulfuro de carbono (40 ml) y el contenido se calentó a 40 °C durante 30 min. Después de ello, se añadió a la misma 1-cloroadamantano (2,82 g, 16,5 mmol, 1,1 eq) y el contenido se calentó durante 40 minutos. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y HCl 1,0 N y se extrajo con cloroformo. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se destiló por arrastre de vapor proporcionando un sólido bruto. La recristalización (a partir de EtOAc proporcionó 2 cosechas de 3-(adamant-1-il)-pirrol-5-carboxilato de etilo. 1ª cosecha en peso = 0,67 gramos. 2ª cosecha en peso = 1,10 gramos. EM hallada: (M + H)⁺ = 274,44 y 274,45, respectivamente.

Preparación C5, etapa 2: Se mezclaron 3-(adamant-1-il)-pirrol-5-carboxilato de etilo (0,29 g, 1,1 mmol, 1 eq), NaOH 1,000 N (2,20 ml, 2,2 mmol, 2 eq) y MeOH (15 ml) y se agitaron durante la noche. Después de solo una reacción parcial, se añadió más NaOH 1,000 N (21 ml) junto con más MeOH para disolver y el contenido se sometió a reflujo durante 4 horas. El contenido se acidificó a pH = 1 con HCl 1,0 N. El MeOH se eliminó por evaporación con arrastre de vapor proporcionando sólidos y una capa acuosa. La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se destilaron por arrastre de vapor proporcionando 250 mg de ácido 3-(adamant-1-il)-pirrol-5-carboxílico como un polvo blanco. EM hallada: (M+H)⁺ = 246,44

Preparación C6: Síntesis de ácido 3-(adamant-1-il)-metilpirrol-5-carboxílico

Preparación C6, etapa 1: Se disolvió 3-(adamant-1-il)-pirrol-5-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,7 mmol, 1 eq) en THF (20 ml). Se añadió al mismo bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M en tolueno, 1,62 ml, 0,81 mmol, 1,1 eq) seguido por yodometano (0,102 ml, 1,6 mmol, 2,2 eq). Al día siguiente, se añadieron de nuevo las mismas cantidades de bis(trimetilsilil)amida de potasio y yodometano para que la reacción se completara. En 4 h, la reacción se terminó. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2x), salmuera, se secó (MgSO₄) y se destiló por arrastre de vapor, proporcionando 60,0 mg de 3-(adamant-1-il)-1-metilpirrol-5-carboxilato de etilo, que se usó como estaba en la etapa siguiente. EM hallada: (M+H)⁺ = 288,16.

Preparación C6, etapa 2: La saponificación de 3-(adamant-1-il)-1-metilpirrol-5-carboxilato de etilo (contenido total de la etapa 1) mediante el procedimiento de Preparación C5, etapa 2 proporcionó 160 mg de ácido 3-(adamant-1-il)-1-metilpirrol-5-carboxílico. EM hallada: (M-H)⁺ = 258,10.

Preparación C7: Síntesis de 6-terc-butil-4-cloro-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina

Preparación C7, etapa 1: Se mezclaron pirrol-2-carboxilato de etilo (7,24 g, 52 mmol, 1 eq), 2-cloro-2-metilpropano (6,18 ml, 57 mmol, 1,1 eq), tricloruro de galio (10,0 g, 57 mmol, 1,1 eq) y disulfuro de carbono (200 ml) y se sometieron a reflujo durante 45 min. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y HCl 1,0 N. La mezcla acuosa se extrajo con cloroformo, la capa de cloroformo se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló por arrastre de vapor, proporcionando 9,78 g de un aceite dorado, que eventualmente cristalizó. La cromatografía sobre gel de sílice en 9: 1 hexano/acetato de etilo proporcionó 3,62 g de 4-terc-butil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo. EM hallada: (M-H)⁺ = 196,28.

Preparación C7, etapa 2: Preparación de monocloramina por el procedimiento de John Hynes, Jr. y col., J. Org. Chem., 2004, 69, 1368: NH₄Cl (3 g, 56 mmol) se mezcló en éter (110 ml) y se enfrió a -5 °C. Después se añadió NH₄OH concentrado (4,7 ml) seguido por la adición gota a gota de lejía (Chlorox, 72 ml) en un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre CaCl₂ en polvo en el refrigerador durante 1 h y se usó inmediatamente en la etapa subsiguiente. Se disolvió 4-terc-butil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (1,67 g, 8,6 mmol, 1 eq) en DMF. Después se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite) (0,41 g, 10 mmol, 1,2 eq) al mismo cuidadosamente y se agitó durante 45 minutos a TA en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió monocloramina (0,15 M en éter, 68,4 ml, 10 mmol, 1,2 eq). La mañana siguiente, la reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, se diluyó con agua y se extrajo en éter. La capa de éter se secó, se filtró y se destiló por arrastre de vapor, proporcionando 3,19 g de 3-terc-butil-1-aminopirrol-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo que eventualmente cristalizó en forma de agujas largas. EM hallada: (M+H)⁺ = 211,34.

Preparación C7, etapa 3: Se mezclaron 3-terc-butil-1-aminopirrol-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,76 mmol, 1 eq), acetato de formamida (1,46 g, 14,3 mmol, 3 eq.) y 2-etoxietanol (10 ml) y se sometieron a reflujo durante 3 horas. El disolvente se destiló por arrastre de vapor y después se volvió a evaporar por arrastre de vapor a partir de cloroformo (3X), proporcionando un sólido. Este sólido se agitó en 5 ml de MeOH, se filtró y los sólidos recogidos se enjuagaron con Et₂O y se secaron, proporcionando 233 mg de 6-terc-butil-pirrol[2,1-f][1, 2, 4]triazin-4-ol como un sólido blanco. CL-EM encontrada: (M+H)⁺ = 191.

Preparación C7, etapa 4: Se mezclaron 6-terc-butil-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ol (0,43 mg, 2,26 mmol, 1 eq.) y POCl₃ (4,21 ml, 45,2 mmol, 20 eq.) y se sometieron a reflujo durante 4 horas. La mezcla se destiló por arrastre de vapor y después se volvió a evaporar por arrastre de vapor 3X a partir de cloruro de metileno y se enjuagó 3X con NaHCO₃ saturado, 1X con salmuera. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron y se destilaron por arrastre de vapor al vacío, proporcionando 490 mg de 6-terc-butil-4-cloro-pirrol[2,1-f][1,2,4]triazina como un aceite ámbar. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 210.

Preparación C8: Síntesis de ácido 3-(terc-butil)-pirrol-5-carboxílico

Preparación C8, etapa 1: Se mezclaron 4-terc-butil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (de C7, etapa 1) (38 mg, 1,95 mmol, 1 eq), NaOH 1,000 N (39 ml, 39 mmol, 20 eq) y MeOH (50 ml) y se sometieron a reflujo durante 1 hora. La mezcla se acidificó con HCl 1,0 N, (1,0 N), el MeOH se destiló por arrastre de vapor y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se destilaron por arrastre de vapor, proporcionando 290 mg de un sólido blancuzco. RMN (CDCl₃ + 2 gotas de DMSO-D₆) δ 6,50 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 0,95 (s, 9H).

Preparación C9: Síntesis de ácido 3-(terc-butil)-1-metilpirrol-5-carboxílico

Preparación C9, etapa 1: En primer lugar se metiló 4-terc-butil-1H-pirrol-2-carboxilato mediante el procedimiento de C6, etapa 1 y después se saponificó mediante el procedimiento de C8, etapa 1 (reflujo que duró 4 horas), proporcionando ácido 3-(terc-butil)-1-metilpirrol-5-carboxílico. EM hallada: (M+H)⁺ = 182,10.

Preparación C10: Síntesis de 2-terc-butil-1-oxo-pirimidina-4-carboxilato de litio

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-terc-butilpirimidina-4-carboxílico usando los procedimientos usados para sintetizar N-óxido de 2-fenilisonicotinato de litio (Preparación H1). La síntesis proporcionó una mezcla 3: 1 del producto deseado, 2-terc-butil-1-oxo-pirimidina-4-carboxilato de litio, y del derivado des-oxo, 2-terc-butilpirimidina-4-carboxilato de litio. El producto se usó tal como está. EM hallada: (M + H)⁺ = 197,24.

Preparación D1: Síntesis de 6-cloroquinazolin-4-ol

Preparación D1, etapa 1: Se mezclaron ácido 2-amino-5-clorobenzoico (1,00 g, 5,86 mmol, 1 eq.) y ácido fórmico (3,94 ml, 104 mmol, 17,8 eq.) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 15 ml de agua. Precipitaron sólidos. Los sólidos se agitaron durante 10 minutos. Los sólidos se filtraron, se volvieron a enjuagar 2 veces con agua (5 ml). Los sólidos se filtraron y después se agitaron en acetato de etilo (10 ml) durante 5 minutos. Los sólidos se filtraron, proporcionando 6-cloroquinazolin-4-ol (800 mg) como sólidos pardos. Rendimiento = 75 %. La espectroscopia de masas (ESI) detecta (M+H)⁺ = 180,8.

Preparación D1, etapa 2: Se mezclaron 6-cloroquinazolin-4-ol (400 mg, 2,21 mmol, 1 eq.), oxidocloruro de fósforo (1,99 ml, 21,4 mmol, 9,64 eq.) y trietilamina (0,99 ml, 7,11 mmol, 3,21 eq.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se sometieron a reflujo durante 2,5 horas. Se procesó evaporando por arrastre de vapor la reacción, después sometiéndola al evaporador rotatorio de nuevo el residuo 2 veces a partir de tolueno, obteniéndose sólidos marrones. Se añadió cloruro de metileno (25 ml) para disolver los sólidos. Después, la mezcla orgánica se enjuagó 2 veces con cloruro de amonio saturado (25 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se destiló por arrastre de vapor, dando sólidos marrones. Los sólidos se purificaron sobre gel de sílice en 9: 1 a 3: 1 hexanos/acetato de etilo. Se obtuvo 4,6-dicloroquinazolina (300 mg) como un sólido blancuzco. Rendimiento = 68 %. RMN de ¹H (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (t aparente, 2H, J = 7 Hz).

Preparación D2: Síntesis de 6-fluoroquinazolin-4-ol

Preparación D2, etapa 1: Se mezclaron ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (2,00 g, 13,0 mmol, 1 eq.) y ácido fórmico (8,72 ml, 231 mmol, 17,8 eq.) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 25 ml de agua. Precipitaron sólidos. Los sólidos se agitaron durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y después se agitaron con hexanos (20 ml). Los sólidos se filtraron y se secaron a 110 °C al vacío durante 4 horas dando 6-fluoroquinazolin-4-ol (1,66 g) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz) (CD₃OD) δ 8,07(s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,74 (t, 1H); 7,62 (m, 1H).

Preparación D2, etapa 2: Se mezclaron 6-fluoroquinazolin-4-ol (1,00 g, 6,09 mmol, 1 eq.), oxidocloruro de fósforo (3,41 ml, 36,6 mmol, 6 eq.) y trietilamina (5,09 ml, 36,6 mmol, 6 eq.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se sometieron a reflujo durante 2 horas. El procesamiento se realizó mediante destilación por arrastre de

vapor 3 veces a partir de cloruro de metileno. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (25 ml) y se enjuagó 3 veces con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y 1X con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se destiló por arrastre de vapor, dando un aceite bruto. Se purificó con gel de sílice en 9: 1 a 3: 1 hexanos/acetato de etilo. Se obtuvo 4-cloro-6-fluoroquinazolina (0,96 g) como un sólido pardo. Rendimiento = 86 %.

5

Preparación D3: Síntesis de 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina

Preparación D3, etapa 1: Una suspensión de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(trifluorometil)benzoico (56,34 g, 185 mmol, véase: S. Takagishi y col., *Synlett* **1992**) en dioxano (100 ml) se trató con la adición gota a gota de solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (250 ml, 1,0 mol) y la mezcla se agitó durante 4 h. El análisis por CL/EM indicó que la reacción no se había completado, por lo que se añadió solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano adicional (250 ml, 1,0 mol) y la mezcla se agitó durante la noche. El análisis por CL/EM indicó que la reacción contenía aún aprox. el 5 % de material de partida, por lo que se añadió solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (100 ml, 0,4 mol) y la mezcla se agitó durante 4 h. El análisis por CL/EM indicó que ahora la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se destiló por arrastre de vapor 2 x a partir de cloruro de metileno para eliminar el HCl remanente. El clorhidrato de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico obtenido de este modo se usó inmediatamente en la etapa siguiente. EM (ES+) = 206 (M + H)⁺.

10

15

Preparación D3, etapa 2: Una suspensión de clorhidrato de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico (44,7 g, 185 mmol) y acetato de formamidina (38,52 g, 370 mmol) en 2-etoxietanol (200 ml) se calentó a reflujo durante la noche, tiempo durante el cual se observó una solución transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se enjuagaron con una pequeña cantidad de 2-etoxietanol seguida por dietiléter y se secaron al vacío, proporcionando 9,7 g de un sólido blancuzco que no era el producto deseado por RMN. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se cristalizó a partir de metanol, proporcionando 31,07 g de 6-(trifluorometil)quinazolin-4-ol como placas blancuzcas en dos cosechas. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 12,60 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,24 (d, J=4,83 Hz, 1 H), 8,13-8,09 (m, 1 H), 7,85 (dd, J=8,35, 4,39 Hz, 1 H). EM (ES+) = 215 (M + H)⁺.

20

25

Preparación D3, etapa 3: Una suspensión de 6-(trifluorometil)quinazolin-4-ol (10,41 g, 48,4 mmol) en oxiclورو de fósforo (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, tiempo durante el cual se observó una solución transparente ámbar. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se destiló por arrastre de vapor 3 x a partir de 150 ml de cloruro de metileno para eliminar el oxiclورو de fósforo remanente. El residuo se repartió entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturada (1: 1, 300 ml) y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, las fases orgánicas combinadas se extrajeron con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25 %/heptano, proporcionando 8,14 g de 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina como un sólido blanco. EM (ES+) = 233, 235 (M + H)⁺.

30

35

Preparación D4: Síntesis de 4-cloro-6-trifluorometoxiquinazolina

Preparación D4, etapa 1 (Síntesis del éster terc-butílico del ácido (4-trifluorometoxi-fenil)-carbámico):

Una solución de isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (9,75 g, 48,0 mmol) en THF (100 ml) se recogió a 0° C y se añadió gota a gota una solución 1,0 M en THF de terc-butóxido de potasio (53 ml, 53 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. La solución se vertió en una mezcla de solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y dietiléter (200 ml). Se añadió agua suficiente para redissolver el cloruro de amonio que había precipitado, la mezcla se agitó en un embudo de separación y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 %/heptano, proporcionando 11,7 g de sólidos blancos como producto. RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,54 (s, 1 H), 7,54 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8 Hz), 1,45 (s, 9H). Rendimiento = 88 %.

40

45

Preparación D4, etapa 2 (Síntesis del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-trifluorometoxi-benzoico): Una solución de éster terc-butílico del ácido (4-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (2,31 g, 8,33 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78 °C se trató con una solución 1,4 M de sec-butil-litio en ciclohexano (13 ml, 18,33 mmol), a una velocidad que no permitiera que la temperatura interior excediera -60 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se dejó calentar a -40 °C y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se trató con CO₂ gaseoso, se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba a -20 °C, después se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con heptano caliente, proporcionando 1,9 g de polvo blanco como producto. RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,24 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 7 Hz), 1,51 (s, 9 Hz). Rendimiento = 72 %.

50

55

Preparación D4, etapa 3 (Síntesis de la sal HCl del ácido 2-amino-5-trifluorometoxi-benzoico): Se disolvió ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-trifluorometoxi-benzoico (1,9 g, 5,91 mmol) en una solución 4 N de HCl en dioxano (15

ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El análisis por CL/EM mostró que la reacción no se había completado, por lo que se añadió HCl (1 ml), seguido por cloruro de metileno (20 ml) para disolver los sólidos y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, después se destiló por arrastre de vapor a partir de metanol (3 x 50 ml) para eliminar el exceso de HCl. Los sólidos resultantes se usaron en la etapa siguiente tal como estaban. EM (ES+) = 222 (M + H)⁺.

Preparación D4, etapa 4 (Síntesis de 6-trifluorometoxi-quinazolin-4-ol): Una mezcla de la sal HCl del ácido 2-amino-5-trifluorometoxi-benzoico (1,52 g, 5,91 mmol) y acetato de formamidina (1,84 g, 17,73 mmol) en 2-etoxietanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 %/heptano – acetato de etilo al 100 %, proporcionando 1,1 g de sólidos blancos como producto. EM (ES+) = 231 (M + H)⁺. Rendimiento = 82 %.

Preparación D4, etapa 5: Una suspensión de 6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ol (515 mg, 2,23 mmol) en oxiclورو de fósforo (1,9 ml) se trató con trietilamina (3 ml, 21,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se destiló por arrastre de vapor 3 x a partir de cloruro de metileno para eliminar el oxiclورو de fósforo residual. El residuo se volvió a disolver en 100 ml de cloruro de metileno, se añadieron cuidadosamente 100 ml de bicarbonato de sodio saturado, provocando una evolución vigorosa de gas, y la mezcla se agitó durante 100 min, hasta que hubo cesado la evolución de gas. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 30), seguido por salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40 %/heptano, proporcionando 377 mg de 4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinazolina como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,10 (s, 1 H), 8,16 (d, J=9,23 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,83 (dd, J=9,23, 2,20 Hz, 1 H). EM (ES+) = 249 (M + H)⁺.

Preparación D5: Síntesis de 2-terc-butil-8-cloro-pirimido[5,4-d]pirimidina

Preparación D5, etapa 1 (Síntesis del éster metílico del ácido 5-bromo-2-terc-butil-pirimidina-4-carboxílico): Una solución 2,0 M en hexanos de trimetilsilildiazometano (11,8 ml, 23,62 mmol) se añadió gota a gota a una solución en agitación de ácido 5-bromo-2-terc-butil-pirimidina-4-carboxílico (6,12 g, 23,62 mmol) en 9 : 1 benceno/metanol (100 ml) y la reacción se agitó durante 2 días. El análisis por CCF mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío. Se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 %/hexanos, proporcionando 5,2 g de un aceite incoloro como producto. EM (ES+) = 273, 275 (M + H)⁺. Rendimiento = 81 %.

Preparación D5, etapa 2 (Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-2-terc-butil-pirimidina-4-carboxílico): Un tubo de reacción secado a la llama con carbamato de terc-butilo (140 mg, 1,2 mmol), carbonato de cesio (456 mg, 1,4 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano (18 mg, 0,03 mmol) y tris(dibencilidina)acetato de paladio (0) (19 mg, 0,02 mmol) se evacuó al vacío, después se volvió a llenar con argón. Se añadieron dioxano (2 ml) y éster metílico del ácido 5-bromo-2-terc-butil-pirimidina-4-carboxílico (273 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se desgasificó al vacío. Después el tubo se volvió a llenar con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante 2 horas. El análisis por CL/EM mostró el consumo completo del bromuro de partida. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se filtró para eliminar sólidos y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 %/heptano, proporcionando 152 mg de sólidos blancos como producto. EM (ES+) = 310 (M + H)⁺. Rendimiento = 50 %.

Preparación D5, etapa 3 (Síntesis de la sal HCl del éster metílico del ácido 5-amino-2-terc-butil-pirimidina-4-carboxílico): Se disolvió éster metílico del ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-2-terc-butilpirimidina-4-carboxílico (2,4 g, 7,75 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (30 ml). Después de 10 minutos de agitación, precipitó un sólido blanco espeso. La reacción se dejó en agitación durante la noche, tiempo durante el cual la mezcla se volvió una solución ámbar homogénea. Se concentró al vacío y el residuo se destiló por arrastre de vapor a partir de tolueno (2 x 50 ml) seguido por cloruro de metileno (3 x 50 ml) para eliminar el exceso de HCl. Los 1,85 g resultantes de sólidos amarillos se usaron sin purificación adicional en la etapa siguiente. EM (ES+) = 210 (M + H)⁺.

Preparación D5, etapa 4 (Síntesis de 6-terc-butil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-ol): Una mezcla de la sal HCl del éster metílico del ácido 5-amino-2-terc-butil-pirimidina-4-carboxílico (1,1 g, 4,48 mmol) y acetato de formamidina (1,86 g, 17,90 mmol) en 2-etoxietanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. El análisis por CL/EM mostró que la reacción se había completado esencialmente, por lo que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, metanol al 1 %/acetato de etilo, después metanol al 2 %/acetato de etilo, proporcionando 1,06 g de un sólido beis como producto. EM (ES+) = 205 (M + H)⁺. Rendimiento = 94 %.

Preparación D5, etapa 5 (Síntesis de 2-terc-butil-8-cloro-pirimido[5,4-d]pirimidina): Se disolvió 6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ol (210 mg, 1,03 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se concentró al vacío, después se destiló por arrastre de vapor a partir de cloruro de metileno (3 x 50 ml) para eliminar el exceso de oxiclورو de fósforo. El residuo se destiló por arrastre de vapor durante 10 minutos en

bicarbonato de sodio saturado (50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), seguida por salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, después se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50%/heptano, proporcionando 150 mg de un sólido blanco como producto. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

Preparación D6: Síntesis de 4-cloro-6-(2-metoxifetil)quinazolina

Preparación D6, etapa 1: Una suspensión de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (2,00 g, 9,26 mmol) y acetato de formamida (3,86 g, 37,0 mmol) en 2-etoxietanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, tiempo durante el cual se observó una solución transparente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, tiempo durante el cual precipitaron sólidos. El precipitado se recogió por filtración y se enjuagó con dietiléter, proporcionando material que contenía el producto deseado, pero que no era puro por análisis de RMN. Los sólidos se repartieron entre acetato de etilo y agua, una pequeña cantidad de material que no se disolvió se eliminó por filtración y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, proporcionando 690 mg de 6-bromoquinazolin-4-ol como un sólido pardo. El filtrado orgánico inicial se concentró dando sólidos que se agitaron en dietiléter, se recogieron por filtración y se secaron al aire, proporcionando 430 mg de 6-bromoquinazolin-4-ol como un sólido pardo. EM (ES+) = 225, 227 (M + H)⁺.

Preparación D6, etapa 2: Una mezcla de 6-bromoquinazolin-4-ol (227 mg, 1,01 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (307 mg, 2,02 mmol), fosfato de potasio 2,0 M (ac) (1,5 ml, 3,0 mmol) y DMF (3 ml) en un tubo de microondas de 5 ml se desgasificó al vacío/atmósfera de Ar. Se añadió al tubo una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), la mezcla se desgasificó de nuevo, el tubo se selló y la reacción se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla negra resultante se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se recogió en 9: 1 acetato de etilo/heptano (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), después con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 1: 1 acetato de etilo/ heptano, acetato de etilo al 100 %, después 9: 1 acetato de etilo/ metanol, proporcionando 250 mg de 6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ol como un polvo blanco. EM (ES+) = 253 (M + H)⁺.

Preparación D6, etapa 3. Una suspensión de 6-(2-metoxifetil)quinazolin-4-ol (250 mg, 0,99 mmol) en POCl₃ (10 ml) se calentó a reflujo durante 1h, tiempo durante el cual se observó una solución transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, después se concentró a partir de cloruro de metileno (3 x 100 ml) para eliminar el POCl₃ remanente. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y NaHCO₃ saturado (30 ml) y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas (10 min). Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 1: 3 acetato de etilo/heptano, proporcionando 217 mg de 4-cloro-6-(2-metoxifenil)quinazolina como un sólido blanco. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,03 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,19 (d, J=7,15 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,10 (t, J=7,42 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 3,86 (m, 3 H).

Preparación D7: Síntesis de 3-(4-cloroquinazolin-6-il)benzonitrilo

Se siguió el procedimiento descrito en la preparación D6, sustituyendo el ácido 2-metoxifenilborónico por ácido 3-cianobencenoborónico en la preparación D6, etapa 2. EM (ES+) = 266/268 (M+H⁺).

Preparación E1: ácido 4-terc-butiltiazol-2-carboxílico

Una solución de tiooxamato de etilo (0,75 g, 5,6 mol) y 1-bromopinacolona (1,0 g, 5,6 mol) en etanol se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera, se concentró y el residuo se cromatógrafa en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano) dando 0,8 g de 4-terc-butiltiazol-2-carboxilato de etilo como un aceite. El éster se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con NaOH 1 N (30 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se acidificó con HCl 1 N y se extrajo en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Los disolventes se eliminaron al vacío dando 0,55 g de ácido 4-terc-butiltiazol-2-carboxílico como un sólido blancuzco. EM hallada: (M + H)⁺ = 186,24

Preparación E2: ácido 4-(perfluoroetil)tiazol-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: (M + H)⁺ = 248

Preparación E3: ácido 4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: (M + H)⁺ = 274,3

Preparación E4: ácido 4-feniltiazol-2-carboxílico,

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: (M + H)⁺ = 206,17

Preparación E5: ácido 4-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: $(M + H)^+ = 240,14$

Preparación E6: ácido 4-(benzo[d]tiazol-2-il)tiazol-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: $(M + H)^+ = 263,13$

Preparación E7: ácido 4-(1-adamantil)tiazol-2-carboxílico

5 Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: $(M - H)^- = 262,25$

Preparación E8: ácido 4-(piridin-2-il)tiazol-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: $(M + H)^+ = 207,22$

Preparación E9: ácido 4-(tiofen-2-il)tiazol-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: $(M + H)^+ = 212,05$

Preparación E10: ácido 4-(tiofen-3-il)tiazol-2-carboxílico

10 Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación E1. EM hallada: $(M + H)^+ = 212,05$

Preparación F1: ácido 4-fenilfuran-2-carboxílico,

15 Preparación F1, etapa 1: Síntesis de ácido 4-bromofuran-2-carboxílico: Se suspendió ácido 4,5-dibromofuran-2-carboxílico (6,1 g, 22,6 mol) en 100 ml de hidróxido de amonio y se trató en porciones con cinc en polvo (1,48 g, 22,6 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó con HCl 5 N y se extrajo varias veces con cloruro de metileno. El extracto se lavó con salmuera y se concentró, dando 2,93 g de un sólido blanco que consistía principalmente en ácido 4-bromofuran-2-carboxílico. EM (ES⁻) hallada: $(M-H)^- = 190,95$ y $188,95$. RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13,3 (s ancho, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H). El producto estaba contaminado con el 25 % del subproducto ácido furan-2-carboxílico. RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13,3 (s ancho, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,64 (m, 1 H).

20 Preparación F1, etapa 2: Síntesis de ácido 4-fenilfuran-2-carboxílico: Una solución de ácido 4-bromofuran-2-carboxílico (380 mg, 2 mmol), ácido fenilborónico (488 mg, 4 mmol) en DMF (3 ml) se dispuso en un tubo de reacción de microondas y se trató con K₃PO₄ 2 M (ac) (2 ml, 4 mmol). La solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadir catalizador Pd(PPh₃)₄ (1,5 mg). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos antes de sellar el tubo de reacción. La reacción se calentó en un horno de microondas a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en HCl 1 N (100 ml) con agitación. El precipitado se filtró y se secó al aire, dando 190 mg de ácido 4-fenilfuran-2-carboxílico. EM (ES⁻) hallada: $(M-H)^- = 187,07$.

Preparación F2: ácido 4-(4-metoxifenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación F1. EM (ES⁻) hallada: $(M - H)^- = 217,12$

Preparación F3: ácido 4-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-carboxílico

30 Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación F1. EM (ES⁻) hallada: $(M - H)^- = 255,14$

Preparación G1: Síntesis de ácido 5-fenilfuran-2-carboxílico:

35 Una solución de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (381 mg, 2 mmol), ácido fenilborónico (488 mg, 4 mmol) en DMF (3 ml) se dispuso en un tubo de reacción de microondas y se trató con K₃PO₄ 2 M (ac) (2 ml, 4 mmol). La solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadir catalizador Pd(PPh₃)₄ (1,5 mg). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos antes de sellar el tubo de reacción. La reacción se calentó en un horno de microondas a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en HCl 1 N (100 ml) con agitación. El precipitado se filtró y se secó al aire, dando 209 mg de ácido 5-fenilfuran-2-carboxílico. EM (ES⁻) hallada: $(M-H)^- = 187,13$.

Preparación G2: ácido 5-(4-(trifluorometil)fenil)furan-2-carboxílico

40 Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: $(M - H)^- = 255,11$

Preparación G3: Síntesis de ácido 5-(4-trifluorofenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: $(M - H)^- = 205,10$

Preparación G4: Síntesis de ácido 5-(3-trifluorofenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: (M - H)⁻ = 205,10

Preparación G5: Síntesis de ácido 5-(3,4-difluorofenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: (M - H)⁻ = 223,09

Preparación G6: Síntesis de ácido 5-(4-isopropilfenil)furan-2-carboxílico

5 Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: (M - H)⁻ = 229,15

Preparación G7: Síntesis de ácido 5-(3-metoxifenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: (M - H)⁻ = 217,13

Preparación G8: Síntesis de ácido 5-(3-cianofenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: (M - H)⁻ = 212,12

10 Preparación G9: Síntesis de ácido 5-(4-cianofenil)furan-2-carboxílico

Este se sintetizó usando el procedimiento descrito para la preparación G1. EM (ES⁻) hallada: (M - H)⁻ = 212,12

Preparación H1: Síntesis del N-óxido de 2-fenilisonicotinato de litio

Preparación H1, etapa 1: Una mezcla de ácido 2-bromo-4-piridinacarboxílico (1,1 g, 5,45 mmol), ácido fenilborónico (1,3 g, 2,02 mmol), fosfato de potasio 2,0 M (ac) (8,2 ml, 16,34 mmol) y DMF (10 ml) en un tubo de microondas de 20 ml se desgasificó al vacío/atmósfera de Ar. Se añadió al tubo una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), la mezcla se desgasificó de nuevo, el tubo se selló y la reacción se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La mezcla se acidificó a pH = 6 con la adición de HCl 1,0 N y el precipitado resultante se recogió por filtración, se enjuagó con dos porciones de agua enfriada con hielo, se secó al aire, proporcionando 575 mg de ácido 2-fenilisonicotínico como un sólido blanco. EM (ES⁺) = 200 (M + H)⁺.

Preparación H1, etapa 2: Una solución de ácido 2-fenilisonicotínico (459 mg, 2,30 mmol) en 9:1 benceno/metanol (20 ml) se enfrió a 0° C y se trató con la adición gota a gota de una solución 2 M en hexano de (trimetilsilil)diazometano (1,15 ml, 2,30 mmol). La mezcla se dejó que alcanzará la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. El análisis por CCF indicó una reacción incompleta, por lo que la mezcla se trató con solución adicional de (trimetilsilil)diazometano (230 µl, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h adicionales. La CCF de la mezcla permaneció invariable. El disolvente se destiló por arrastre de vapor y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó 2X con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, las fases orgánicas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 %/heptano, proporcionando 372 mg de 2-fenilisonicotinato de metilo como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,83 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,04 (d, J=7,03 Hz, 2 H), 7,77 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 7,51-7,42 (m, 3 H), 3,98 (s, 3 H).

Preparación H1, etapa 3: Se preparó el N-óxido de 2-fenilisonicotinato de metilo mediante el procedimiento de Sharpless y col., (J. Org. Chem. 1998, 63, 1740). Una solución de 2-fenilisonicotinato de metilo (370 mg, 1,73 mmol) y metiltrióxido-renio (VII) (3 mg, 0,01 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (347 µl, 3,47 mmol), haciendo que la solución incolora virase a amarillo y la mezcla se agitó durante la noche. El análisis por CL/EM indicó una mezcla 8:2 del producto deseado y el material de partida, por lo que se añadió metiltrióxido-renio(VII) (30 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 6 h. Se añadió una cantidad catalítica de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas (30 min). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, después se concentraron al vacío dando 397 mg de un vidrio incoloro. El análisis por CL/EM indicó una relación 95:5 de N-óxido de 2-fenilisonicotinato de metilo/2-fenilisonicotinato de metilo. Este material se usó en la etapa siguiente como estaba. EM (ES⁺) = 230 (M + H)⁺.

Preparación H1, etapa 4: Una solución de N-óxido de 2-fenilisonicotinato (397 mg, 1,73 mmol) en THF (6 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso 0,5 N (3,65 ml, 1,81 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El THF se destiló por arrastre de vapor y la solución acuosa se liofilizó proporcionando N-óxido de 2-fenilisonicotinato de litio, un vidrio incoloro, que se usó en la etapa siguiente como estaba.

Preparación H2: Síntesis de ácido 5-fenilnicotínico

Preparación H2, etapa 1: Se mezclaron ácido 5-bromonicotínico (500 mg, 2,48 mmol, 1 eq.), ácido fenilborónico (454 mg, 3,71 mmol, 1,5 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (143 mg, 0,124 mmol, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (787 mg, 7,43 mmol, 3 eq.) en etanol (5 ml), tolueno (25 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 horas. Se procesó añadiendo agua y después se evaporó el etanol por arrastre de vapor. La capa acuosa se enjuagó 2 veces con dietiléter. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 3 con HCl conc. La capa acuosa acidificada se extrajo 3 veces con acetato de etilo y un poco de THF. Las capas de acetato de etilo/THF se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando ácido 5-fenilnicotínico (332 mg) como un sólido blanco. Rendimiento = 67 %. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 198,1.

Preparación H3: Síntesis de ácido 3'-trifluorometilsulfonamido-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

Preparación H3, etapa 1: Se disolvieron ácido 3-yodobenzoato de etilo (0,92 g, 3,34 mmol, 1 eq.), ácido fenilborónico (0,87 g, 5,02 mmol, 1,5 eq.), acetato de paladio (37 mg, 0,167 mmol, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (706 mg, 6,66 mmol, 2 eq.) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. Se procesó añadiendo acetato de etilo y se enjuagó 4 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se destiló por arrastre de vapor, dando un aceite oscuro. Se purificó con gel de sílice en 9: 1 a 1-1 hexanos/acetato de etilo, obteniéndose el éster etílico del ácido 3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (420 mg) como un aceite. Rendimiento = 55 %. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 242,41.

Preparación H3, etapa 2: Se disolvió 3-(3-aminofenil)benzoato de etilo (100 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió carbonato de potasio (91 mg, 0,66 mmol, 1,5 eq.). Se enfrió a -70 °C y después se añadió anhídrido trifílico (74 µl, 0,44 mmol, 1 eq.) gota a gota mediante un embudo de adición. Después de 1 hora se añadieron 0,2 eq. más de cada uno de los reactivos anteriores. Después de 1 hora, la reacción se destiló por arrastre de vapor, obteniéndose el éster etílico del ácido 3'-trifluorometilsulfonamido-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (150 mg) como un aceite. Rendimiento = 91 %. La espectroscopia de masas (ESI) detecta (M+H)⁺ = 372,1.

Preparación H3, etapa 3: Se disolvieron el éster etílico del ácido 3'-trifluorometilsulfonamido-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (150 mg, 0,40 mmol, 1 eq.) y NaOH 1,000 N (0,80 ml, 0,80 mmol, 2 eq.) en THF (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron durante 20 horas. Reacción pequeña. Se añadieron 100 mg de NaOH y se calentó a 50 °C durante 20 horas. Se procesó añadiendo agua y después se enjuagó 2 veces con dietiléter. El pH de la capa acuosa se ajustó a 3 con HCl 1 N. La fase acuosa ácida se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando ácido 3'-trifluorometilsulfonamido-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (90 mg) como un sólido ámbar. Rendimiento = 65 %. La espectroscopia de masas (ESI) detecta (M+H)⁺ = 344,0.

Preparación H4: Síntesis de ácido 3-fenil-4-hidroxibenzoico

Preparación H4, etapa 1: Se disolvieron ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (500 mg, 2,30 mmol, 1 eq.), ácido fenilborónico (281 mg, 2,30 mmol, 1 eq.), acetato de paladio (II) (16 mg, 0,069 mmol, 0,03 eq.) y carbonato de cesio 1,5 M (acuoso) (4,61 ml) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se calentaron a 45 °C durante 20 horas. Se procesó añadiendo agua (10 ml) y después se ajustó el pH = 3 con HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa ácida 3 veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se enjuagaron 3 veces con agua (10 ml). La capa de acetato de etilo se secó después sobre sulfato de sodio y se destiló por arrastre de vapor hasta obtener un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice en 1: 1 hexanos/acetato de etilo. Se obtuvo ácido 3-fenil-4-hidroxibenzoico (330 mg) como un aceite que eventualmente solidificó. Rendimiento = 67 %. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 257,23.

Preparación H5: Síntesis de ácido 2-fenilpirazina-6-carboxílico:

Preparación H5, etapa 1: Se sintetizó el ácido 2-fenilpirazina-6-carboxílico mediante el procedimiento de E. Felder, D. Pitre, S. Boveri y E. B. Grabitz, Chem. Ber. 100 (1967) 555-559. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 201,29.

Preparación H6: Síntesis de ácido 3-terc-butil-5-(2H-tetrazol-5-il)benzoico

Preparación H6, etapa 1: A una solución de 5-terc-butilisofalato de dimetilo (2,5 g, 10 mmol) en 20 ml de THF enfriado a 0 °C se añadió gota a gota una solución de monohidrato de hidróxido de litio (168 mg, 7 mmol) en 5,0 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El THF se eliminó a presión reducida dando un aceite amarillo que se diluyó con 10 ml de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando 700 mg de ácido 3-terc-butil-5-(metoxicarbonil)benzoico. EM hallada: (M + H)⁺ = 237.

Preparación H6, etapa 2: A una solución de ácido 3-terc-butil-5-(metoxicarbonil)benzoico (700 mg) en DMF (15 ml) a ta se añadió HATU (1,2 eq), 3-aminopropanonitrilo (1,2 eq) y iPr₂NEt (1,2 eq). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de añadir agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se volvió a lavar dos veces antes de recogerla, secarla

sobre Na₂SO₄ y concentrarla, proporcionando 3-terc-butil-5-((2-cianoetil)carbamoil)benzoato de metilo como un sólido vidrioso (520 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 289.

5 Preparación H6, etapa 3: A una solución de 5-((2-cianoetil)carbamoil)benzoato de 3-terc-butilo (520 mg, 1,8 mmol) en MeCN (15 ml) a 0 °C se añadió NaN₃ (117 mg, 1,8 mmol) y Tf₂O (0,3 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de añadir NaHCO₃ ac. y EtOAc. La capa orgánica se separó y se volvió a lavar dos veces antes de recogerla, secarla sobre Na₂SO₄ y concentrarla, proporcionando 3-terc-butil-5-(2-(2-cianoetil)-2H-tetrazol-5-il)benzoato de metilo como un aceite (450 mg, 80 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 314.

10 Preparación H6, etapa 4: A una solución de 3-terc-butil-5-(2-(2-cianoetil)-2H-tetrazol-5-il)benzoato de metilo (500 mg) en 20 ml de THF enfriado a 0 °C se añadió gota a gota una solución de monohidrato de hidróxido de litio (76 mg) en 5,0 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El THF se eliminó a presión reducida dando un aceite Amarillo que se diluyó con 10 ml de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando ácido 3-terc-butil-5-(2H-tetrazol-5-il)benzoico. EM hallada: (M + H)⁺ = 247.

Preparación H7: Síntesis de ácido 3-(1H-tetrazol-il)benzoico

15 Preparación H7, etapa 1: A una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (800 mg, 4,4 mmol) en DMF (15 ml) a ta se añadió HATU (2 g, 5,3 mmol), 3-aminopropanonitrilo (0,33 ml, 4,4 mmol) y iPr₂NEt (0,92 ml, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de añadir agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se volvió a lavar dos veces antes de recogerla, secarla sobre Na₂SO₄ y concentrarla, proporcionando 3-((2-cianoetil)carbamoil)benzoato de metilo como un sólido vidrioso (900 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 233.

20 Preparación H7, etapa 2: A una solución de 3-((2-cianoetil)carbamoil)benzoato de metilo (400 mg, 1,7 mmol) en MeCN (15 ml) a 0 °C se añadió NaN₃ (111 mg, 1,7 mmol) y Tf₂O (0,3 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de añadir NaHCO₃ ac. y EtOAc. La capa orgánica se separó y se volvió a lavar dos veces antes de recogerla, secarla sobre Na₂SO₄ y concentrarla, proporcionando 3-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)benzoato de metilo como un aceite (180 mg, 41 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 258.

25 Preparación H7, etapa 3: A una solución de 3-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)benzoato de metilo (180 mg, 0,7 mmol) en 20 ml de THF enfriado a 0 °C se añadió gota a gota una solución de monohidrato de hidróxido de litio (50 mg, 2,1 mmol) en 5,0 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El THF se eliminó a presión reducida dando un aceite amarillo que se diluyó con 10 ml de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando 100 mg (58 % de rendimiento) de ácido 3-(1H-tetrazol-5-il)benzoico. EM hallada: (M + H)⁺ = 191.

Preparación H8: Síntesis de ácido 3-(4-metiltiazol-2-il)benzoico

El compuesto del título se sintetizó siguiendo procedimientos de la literatura descritos en la publicación Bioorg. Med. Chem. 1999, 8, 7, 1559-1566. EM hallada: (M + H)⁺ = 220.

Preparación H9: Síntesis de ácido 6-fenilpicolínico

35 Preparación H9, etapa 1: Se disolvió ácido 6-bromopicolínico (1,0 g) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) antes de la adición de tetraquistrifenilfosfina de paladio (572 mg), Na₂CO₃ 2 M (5 ml) y ácido fenilborónico (905 mg). La solución resultante se calentó a reflujo durante 48 h. Después de enfriar se añadió HCl 1 N para ajustar el pH < 4. Se formó un precipitado blanco y se eliminó por filtración. Una pequeña porción del filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de elución: agua/acetonitrilo/TFA) proporcionó ácido 6-fenilpicolínico (25 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 200,1.

Preparación H10: Síntesis del N-óxido del ácido 5-fenilisonicotínico

45 Preparación H10, etapa 1: Se disolvió ácido 5-fenilnicotínico (50 mg) en dicloroetano (2 ml) antes de la adición de mCPBA al 77 % (250 mg). La reacción se agitó durante 15 h y después se concentró, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de elución: agua/acetonitrilo/TFA) proporcionando el N-óxido del ácido 5-fenilnicotínico (20 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 216,1.

Preparación H11: Síntesis de ácido 3-(tiazol-2-il)benzoico

50 Preparación H11, etapa 1: Se recogieron 10 g (0,068 mol) de ácido 3-cianobenzoico en 150 ml de diclorometano seco y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron 50 ml de cloruro de oxalilo gota a gota seguidos por 5 gotas de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. El diclorometano se eliminó y se añadió metanol seco (50 ml) y se agitó a ta durante 2 h. El exceso de metano se eliminó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con e 10 % de bicarbonato de sodio, salmuera y se concentró dando 3-cianobenzoato de metilo (7 g) como de sólido blanco.

Preparación H11, etapa 2: Una solución de 2 g (0,01 mol) de 3-cianobenzoato de metilo en 32 ml de THF y 8 ml de agua se cargó con 2,3 g (0,012 mol) de ditiofosfato de dietilo y se calentó a 80 °C durante 24 h. El THF se eliminó y

el residuo se recogió en acetato de etilo. El residuo se lavó con agua y se concentró proporcionando 3-carbamotioilbenzoato de metilo (2,0 g) como un sólido amarillo pálido.

5 Preparación H11, etapa 3: Una solución de 0,6 g (0,003 mol) de 3-carbamotioilbenzoato de metilo en 6 ml de ácido acético se cargó con 1,15 g (0,009 mol) de cloroacetaldéhid-dimetilacetal y una cantidad catalítica de PTSA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. El ácido acético se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice 60-120 usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo como eluyente, proporcionando 3-(tiazol-2-il)benzoato de metilo (0,5 g) como un sólido blanco.

10 Preparación H11, etapa 4: Una solución de 0,6 g (0,0027 mol) de 3-(tiazol-2-il)benzoato en 6 ml de THF y 1,2 ml de agua se cargó con 0,11 g (0,0046 mol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. El THF se eliminó y la capa acuosa se lavó con éter y se acidificó con HCl 1,5 N. El producto sólido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró, proporcionando ácido 3-(tiazol-2-il)benzoico (0,4 g) como un sólido blancuzco obtenido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,45 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EM hallada: (M-H)⁻ = 204.

Ejemplos 1a - 1j

15 **Ejemplo 1a: Síntesis de cis- y trans-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona**

20 Ejemplo 1a, etapa 1: Se mezclaron 1,4-ciclohexanediona-etilencetal (5,00 g, 32,0 mmol, 1 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (8,14 g, 38,4 mmol, 1,2 eq.) y bencilamina (3,50 ml, 32,0 mmol, 1 eq.) en cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó durante 20 horas. Se añadieron 50 ml de NaOH 1,0 N. Se agitó durante 10 minutos. Se extrajo 3 veces con cloruro de metileno (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando N-(fenilmetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (7,91 g) de un aceite ámbar claro como producto. Rendimiento = 100 %. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 248,26.

25 Ejemplo 1a, etapa 2: Se humedeció cuidadosamente en atmósfera de nitrógeno hidróxido de paladio al 20 % (1,00 g) con metanol (50 ml) y después se añadió N-(fenilmetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (7,91 g) en metanol (50 ml). La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr durante 20 horas. Se procesó eliminando el catalizador por filtración en atmósfera de nitrógeno a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se destiló por arrastre de vapor dando 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (6,40 g) como un sólido aceitoso. Rendimiento = 100 %. CL-EM detecta (M+H)⁺ = 158,1.

30 Ejemplo 1a, etapa 3: Se agitaron 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (5,03 g, 32,0 mmol, 1 eq.), CBZ-L-metionina (10,90, 38,4 mmol, 1,2 eq.), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (5,19 g, 38,4 mmol, 1,2 eq.), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI) (7,36 g, 38,4 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (8,92 ml, 64,0 mmol, 2 eq.) y cloruro de metileno (150 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. Se procesó enjuagando 3 veces con bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se destiló por arrastre de vapor, dando un aceite ámbar que solidificó. Los sólidos se trituraron con dietiléter (100 ml) y se agitaron durante la noche. Los sólidos se filtraron dando 8-((2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (8,75 g) como un sólido blanco. Rendimiento = 64 %. La espectroscopia de masas (ESI) detecta (M+H)⁺ = 423,22.

35 Ejemplo 1a, etapa 4a: Se agitó 8-((2S)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanamido)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (8,75 g, 20,7 mmol, 1 eq.) en yodometano (38,76 ml, 621,0 mmol, 30 eq.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La reacción se destiló por arrastre de vapor a partir de cloruro de metileno (50 ml), después 2 veces a partir de cloroformo (50 ml). Se obtuvo la sal de sulfonio correspondiente (12,0 g) como un sólido amorfo pardo. CL-EM detecta (M+)⁺ = 437,06. Esta sal de sulfonio (11,7 g, 20,7 mmol, 1 eq.) y carbonato de cesio (33,7 g, 103,5 mmol, 5 eq.) se agitaron en DMF (75 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se enjuagó la capa orgánica 4 veces con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se destiló por arrastre de vapor, dando un aceite. Se purificó con gel de sílice en 3: 1 a 1: 1 hexanos/acetato de etilo a 100 % de acetato de etilo. Se obtuvo 8-((3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (2,70 g) como un cristal pardo. Rendimiento = 35 %. CL-EM detecta (M+)⁺ = 375,14.

40 Ejemplo 1a, etapa 4b: La sal de sulfonio de 1a, etapa 4a, (1,00 g, 1,77 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se añadió hidruro de sodio al 60 % (370 mg, 9,30 mmol, 5 eq.) en 5 porciones. Se agitó durante 20 horas. Se procesó añadiendo cloruro de amonio saturado (20 ml), después se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando un aceite. Se purificó con gel de sílice en 3: 1 a 1: 1 hexanos/acetato de etilo a 100 % de acetato de etilo. Se obtuvo 8-((3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (460 mg) como un aceite casi incoloro como producto. Rendimiento = 69 %. CL-EM detecta (M+)⁺ = 375,14.

55 Ejemplo 1a, etapa 5: Se disolvieron 8-((3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (2,70 g, 7,21 mmol, 1 eq.) y ácido p-toluenosulfónico (0,14 g, 0,721 mmol, 0,1 eq.) en

acetona (20 ml) a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo durante 4 horas. La reacción no se había completado por CCF. Se añadió HCl 1 N (10 ml). Se sometió a reflujo durante 10 minutos. La acetona se eliminó por destilación por arrastre de vapor. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (25 ml). Se extrajo 3 veces con cloruro de metileno (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando (3S)-2-oxo-1-(4-oxociclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (2,40 g) como un cristal ámbar. Rendimiento = 95 %. CL-EM detecta $(M+)^+ = 375,14$.

Ejemplo 1a, etapa 6: Se mezclaron (3S)-2-oxo-1-(4-oxociclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (2,40 g, 7,26 mmol, 1 eq.), terc-butilamina (0,84 ml, 7,99 mmol, 1,1 eq.) e isopropóxido de titanio (4,68 ml, 16,0 mmol, 2,2 eq.) y se agitaron a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se procesó añadiendo metanol (50 ml) y se agitó durante 1 hora, después se añadió borohidruro de sodio (aglomerados) (0,27 g, 7,26 mmol, 1 eq.). Después de 1 hora, se añadieron 50 ml de NaOH 1,0 N y se agitó. Después de 20 minutos se extrajo 3 veces con cloruro de metileno (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron por arrastre de vapor dando un aceite ámbar. Se purificó sobre gel de sílice en acetato de etilo al 100 % a 4: 1 cloruro de metileno/metanol. Se obtuvo una mezcla de isómeros *cis* y *trans* de (3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (700 mg) como un aceite ámbar. Rendimiento = 25 %. CL-EM detecta $(M+H)^+ = 388,2$.

Ejemplo 1a, etapa 7: Se humedeció cuidadosamente hidróxido de paladio al 20 % (150 mg) en atmósfera de nitrógeno con metanol (10 ml), después se añadió la mezcla de isómeros *cis* y *trans* de (3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (700 mg) disueltos en metanol. La mezcla se hidrogenó en un agitador Parr durante 20 horas. Se procesó eliminando el catalizador por filtración en atmósfera de nitrógeno a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se destiló por arrastre de vapor dando *cis*- y *trans*-(3S)-3-amino-1-(4-(terc-butilamino)-ciclohexil)pirrolidin-2-ona (450 mg) como un aceite. Rendimiento = 98 %. CL-EM detecta $(M+H)^+ = 254,26$.

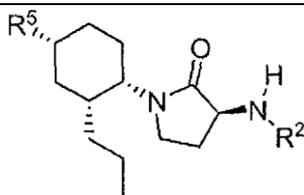
Ejemplo 1a y 1b, etapa 8: La mezcla de isómeros *cis* y *trans* de (3S)-3-amino-1-(4-(terc-butilamino)-ciclohexil)pirrolidin-2-ona (60 mg, 0,237 mmol, 1 eq.), 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (72 mg, 0,308 mmol, 1,3 eq.) y trietilamina (0,13 ml, 0,947 mmol, 4 eq.) se disolvieron en etanol a temperatura ambiente, después se sometieron a microondas a 100 °C durante 1 hora. Se purificó por HPLC. Se aislaron dos fracciones: la primera fracción proporcionó una mezcla 1:1 de *cis:trans* (3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, sal de TFA (25 mg) como un sólido blanco. CL-EM detecta $(M+H)^+ = 450,17$. La segunda fracción proporcionó el isómero *trans* de (3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, sal de TFA (27 mg) al 100 % como un sólido blanco. CL-EM detecta $(M+H)^+ = 450,17$.

Ejemplos 1e y 1f: Síntesis de *cis*- y *trans*-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida

Ejemplos 1e y 1f, etapa 1: Se agitaron la mezcla de isómeros *cis* y *trans* de (3S)-3-amino-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (60 mg, 0,237 mmol, 1 eq.), ácido terc-butil-4-hidroxibenzoico (55 mg, 0,248 mmol, 1,2 eq.), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (38 mg, 0,284 mmol, 1,2 eq.), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI) (54 mg, 0,284 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (66 ul, 0,474 mmol, 2 eq.) y cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se purificó por HPLC. Se aislaron dos fracciones: la primera fracción proporcionó una mezcla 3: 1 de *cis*- y *trans*-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida, sal TFA (10 mg) como un sólido blanco. CL-EM detecta $(M+H)^+ = 430,23$. La segunda fracción proporcionó *trans*-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida, sal TFA (20 mg) al 100 % como un sólido blanco. CL-EM detecta $(M+H)^+ = 430,23$.

Tabla 1-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Los sustituyentes enumerados en cada tabla deben emparejarse con la estructura introducida en el encabezado de la tabla. En la síntesis de determinados compuestos de ejemplo, se realizan sustituciones en reactivos clave para proporcionar un compuesto diferente y el punto o los puntos de variación se indican en la columna "etapa modificada". Algunas de estas modificaciones requieren agentes que no están disponibles comercialmente y las síntesis de dichos reactivos especializados se han descrito anteriormente en la sección titulada "Preparación de reactivos no estándar e intermedios sintéticos usados en los EJEMPLOS." La naturaleza de cualquier modificación dada será obvia para un experto en la técnica, dada la gran cantidad de enseñanzas proporcionadas en los EJEMPLOS que preceden y siguen a esta tabla. La referencia "n/a" en la columna de "etapa alterada" indica "no aplicable," cuando el procedimiento se ha llevado a cabo tal como está escrito sin modificación. Los datos en las columnas "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en los experimentos por espectroscopia de masas por electropulverización.



Ejemplo	R5	R2	Etapas modificadas	Datos de EM
1a	t-Bu-NH mezcla 1:1 de cis y trans		n/a	450,2
1b	t-Bu-NH 100% trans		n/a	450,2
1c	t-Bu-NH mezcla 2:3 de cis y trans		1a, Etapa 7	427,2
1d	t-Bu-NH 100% trans 1a,		Etapa 7	427,2
1e	t-Bu-NH mezcla 3:1 de cis y trans		n/a	430,2

(continuación)

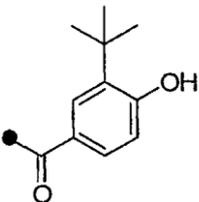
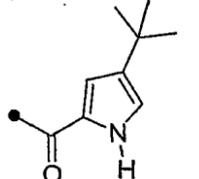
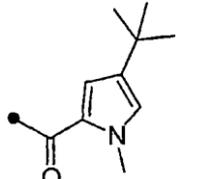
Ejemplo	R5	R2	Etapas modificadas	Datos de EM
1f	t-Bu-NH 100% trans		n/a	430,2
1g	t-Bu-NH mezcla 1:1 de cis y trans		1e, Etapa 1	403,3
1h	t-Bu-NH mezcla 1:1 de cis y trans		1e, Etapa 1	417,2

Tabla 1-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 1-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
1a	cis-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
1b	trans-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
1c	cis-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-terc-butilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
1d	trans-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-terc-butilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
1e	cis-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida
1f	trans-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida
1g	cis- y trans-(3S)-4-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida

5 **Ejemplos 2a - 2bc****Ejemplo 2a: Síntesis de N-((3S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(isopropil-metil-amino)-2-propil-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-il)-2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometil-benzamida**

Ejemplo 2a, etapa 1: A una solución enfriada (0 °C) del éster terc-butílico del ácido (1R, 2S, 5R)-2-benciloxicarbonilamino-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (4,6 g, 12,3 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió DIBAL-H (37 ml de una solución 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 105 minutos. El residuo se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (1R,2S,5R,7R/S)-2-(benciloxicarbonilamino)-7-hidroxi-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo como una mezcla de diastereómeros. EM hallada: (M-H₂O+H)⁺ = 359,2. Este material se disolvió en THF (20 ml) y se añadió con una cánula (6 ml, enjuague con THF) a una solución premezclada (15 min), preenfriada (0 °C) de yoduro de etiltrifenilfosfonio (6,4 g, 14,8 mmol) y KHMDS (31 ml de una solución 0,5 M en tolueno). La reacción se agitó durante 25 min a 0 °C antes de inactivarla con la adición de NH₄Cl sat. La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó el éster terc-butílico del ácido [(1R,3R,4S)-(4-benciloxicarbonilamino-3-propenil-ciclohexil)-carbámico como un aceite incoloro (3,44 g, 72 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 389,3.

Ejemplo 2a, etapa 2: Una solución de éster terc-butílico del ácido [(1*R*, 3*R*, 4*S*)-(4-benciloxicarbonil-amino-3-propenil-ciclohexil)-carbámico (3,44 g) en MeOH (50 ml) se cargó con Pd al 5 %/C, Degussa (1 g). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró al vacío proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1*R*, 3*R*, 4*S*)-(4-amino-3-propil-ciclohexil)-carbámico (cuantitativo). EM hallada: (M + H)⁺ = 257,3.

Ejemplo 2a, etapa 3: Una muestra del éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-(4-amino-3-propil-ciclohexil)-carbámico (1,9 mmol) se disolvió en 1: 1 CH₂Cl₂/DMF (40 ml) y la solución resultante se cargó con N-Cbz-metionina (591 mg, 2,1 mmol), N,N-dietilisopropilamina (1 ml, 5,7 mmol) y BOP (1,0 g, 2,3 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat.; la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-((2*S*)-2-benciloxicarbonil-amino-4-metilsulfanil-butiril-amino)-3-propil-ciclohexil]-carbámico (375 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 522,3.

Ejemplo 2a, etapa 4: El compuesto éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-((2*S*)-2-benciloxicarbonil-amino-4-metilsulfanil-butiril-amino)-3-propil-ciclohexil]-carbámico (375 mg) se "humedeció" con EtOAc y después la mayor parte del EtOAc se eliminó con corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en yodometano (6 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 48 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. EM hallada: (M + H)⁺ = 536,3. Este material se disolvió en DMF (12 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (470 mg, 1,4 mmol) y se agitó durante 12 h a TA antes de repartirla entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando el éster bencilico del ácido {(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-terc-butoxicarbonil-amino-2-propil-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (185 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 474,3.

Ejemplo 2a, etapa 5: Una solución del éster bencilico del ácido {(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-terc-butoxicarbonil-amino-2-propil-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (185 mg, 0,54 mmol) en MeOH (8 ml) se cargó con Pd al 5 %/C, Degussa (180 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 12 h y después se filtró y se concentró al vacío proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-[(3*S*)-3-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-propil-ciclohexil]-carbámico. EM hallada: (M + H)⁺ = 340,3.

Ejemplo 2a, etapa 6: Una solución del éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-[(3*S*)-3-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-propil-ciclohexil]-carbámico (0,27 mmol asumidos) en DMF (4 ml) se cargó con ácido 2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometil-benzoico (82 mg, 0,3 mmol), N,N-dietilisopropilamina (0,19 ml, 1,1 mmol) y BOP (142 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a TA y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat.; la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-[(3*S*)-3-[2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometilbenzoylamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-propil-ciclohexil]-carbámico. EM hallada: (M + H)⁺ = 612,3.

Ejemplo 2a, etapa 7: Una solución del éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-[(3*S*)-3-[2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometilbenzoylamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-propil-ciclohexil]-carbámico en CH₂Cl₂ (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4 ml) y se mezcló. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (6 ml) y se cargó de nuevo con ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío y, a continuación, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando la amina. EM hallada: (M + H)⁺ = 512,3. La amina se disolvió en MeOH (6 ml) y se cargó con acetona (~0,75 ml); la mezcla se agitó durante 5 minutos antes de cargarla con NaCNBH₃ (~100 mg). La reacción se agitó durante 4 h a TA y después se cargó con formaldehído (~0,3 ml de una solución ac. al 30 %). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa proporcionando la sal TFA del compuesto del título, N-[(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil-metil-amino)-2-propil-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]-2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometil-benzamida (también conocido como 1-{2-[(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenil}-3-etilurea), como un polvo blanco (9 mg) después de liofilización. EM hallada: (M + H libre)⁺ = 568,3.

Ejemplo 2c: Síntesis de 1-{2-[(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamoil]-4-(trifluorometil)fenil}-3-etilurea

Ejemplo 2c, etapa 1: A una solución del éster bencilico del ácido {(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-terc-butoxicarbonil-amino-2-propil-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (3,88 g, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) se añadió TFA (45 min) a TA. La reacción se agitó durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1*N* (100 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío dando (S)-1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-propilciclohexil]-oxopirrolidin-3-ilcarbamoato de bencilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 374,3.

Ejemplo 2c, etapa 2: La totalidad del (S)-1-[(1S,2R,4R)-4-amino-2-propilciclohexil]-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo preparado en la etapa 1 (asumidos 8,2 mmol) se disolvió en metanol (40 ml). La solución resultante se cargó con acetona (6 ml, 82 mmol) y se agitó a TA durante 10 min antes de añadir cianoborohidruro de sodio (2,6 g, 41 mmol) en una porción. La reacción se agitó a TA durante 10 h y después se cargó sucesivamente con formaldehído (3,0 ml de solución acuosa al 37 % en peso, 41 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0,52 g, 8,2 mmol). La reacción se agitó durante otras 9 h a TA y después se inactivó con NaHCO₃ sat. (150 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2, después 2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Después, el aceite resultante se dejó en reposo, solidicaron algunos productos relacionados con el paraformaldehído, estos se eliminaron disolviendo la mezcla en un volumen mínimo de EtOAc y se filtraron. La concentración subsiguiente proporcionó (S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 430,5.

Ejemplo 2c, etapa 3: La totalidad del (S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo preparado en la etapa 2 (asumidos 8,2 mmol) se humedeció con 3 ml de EtOAc y después se cargaron con HBr al 30 %/AcOH (3 ml). El recipiente de reacción se calienta y tiene lugar una evolución vigorosa de gas. La mezcla se agitó durante 25 min a TA y después el recipiente se dispuso en un baño de agua fría antes de la adición de 150 ml de 1: 1 Et₂O/H₂O. La mezcla se mezcla y se separa y la fase acuosa se extrajo una vez con Et₂O. La fase acuosa se basificó a pH 14 mediante la adición de NaOH sólido (la temperatura de este procedimiento exotérmico se controló mediante el uso intermitente de un baño de hielo externo) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (75 ml, después 2 x 35 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite naranja, contaminado con algo de sólido blanco en polvo (se presume que es un producto relacionado con formaldehído). La mezcla se disolvió en un volumen mínimo de EtOAc, se filtró y se concentró, proporcionando (S)-3-amino-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]pirrolidin-2-ona (2,31 g; la RMN de ¹H muestra el 30 % de EtOAc, indicando una cantidad estimada de 7,0 mmol de producto de las etapas 1-3). EM hallada: (M + H)⁺ = 296,6.

Ejemplo 2c, etapa 4: A una solución de (S)-3-amino-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]pirrolidin-2-ona (77 mg, 0,26 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,32 ml), ácido 2-(3-etilureido)-5-(trifluorometil)benzoico (80 mg) y HATU (129 mg). La reacción se agitó a TA durante 14 h, se diluyó con agua, se filtró y se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando 1-{2-[[[(S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamoi]-4-(trifluorometil)fenil]-3-etilurea. EM hallada: (M + H)⁺ = 554,4. [Nota: para preparaciones a gran escala, la reacción se lleva a cabo frecuentemente con CH₂Cl₂ como codisolvente y el procesamiento acuoso siguiente se usó antes de la purificación por HPLC-FI. Los compuestos volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., water, HCl 1 N, NaCl sat, y después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío.

Ejemplo 2i: Síntesis de 6-terc-butil-N-((3S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida

Ejemplo 2i, etapa 1: Se agitaron (3S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona (41,7 mg, 0,14 mmol, 1 eq.), sal HCl de ácido 6-terc-butilpicolínico (37 mg, 0,168 mmol, 1,2 eq.), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (19 mg, 0,168 mmol, 1,2 eq.), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI) (28 mg, 0,168 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (24 ul, 0,282 mmol, 2 eq.) y THF (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se purificó por HPLC-FI. Se obtuvieron 41 mg de la sal TFA de 6-terc-butil-N-((3S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida, sal bis TFA, como un sólido blanco después de liofilización. EM hallada: (M+H)⁺ = 457,4.

Ejemplo 2k: Síntesis de (S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplo 2k, etapa 1: A una solución de (S)-3-amino-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]pirrolidin-2-ona (7,0 mmol) en EtOH (23 ml) se añadió trietilamina (2,5 ml, 17,5 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (2,03 g, 8,75 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 14 h y después se concentró al vacío. [Nota: a escalas de reacción más pequeñas, este residuo podría diluirse en agua/acetonitrilo, filtrarse y purificarse directamente por HPLC-FI.] El residuo se disolvió en 60 ml de 2: 1 H₂O/ AcOH y extraerse con Et₂O dos veces. La fase acuosa se basificó a pH 14 con NaOH sólido (la temperatura de este procedimiento exotérmico se controló mediante el uso intermitente de un baño de hielo externo) y después se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido. El material se recrystalizó a partir de EtOAc dos veces proporcionando el compuesto del título, (S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, como un sólido microcristalino blanco (1,83 g, 52 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 492,4. [Nota: La purificación de los licores madre usando HPLC-FI proporcionó más del compuesto del título como su sal de bis-TFA.]

Ejemplo 2p: Síntesis de (3S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplo 2p, etapa 1: Una solución de (3S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona (38 mg, 0,13 mmol), 4-cloro-6-(2-metoxifenil)quinazolina (42 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,39 mmol) en etanol (2 ml) en un tubo de microondas sellado de 5 ml se calentó en una microondas a 100 °C durante 60 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC-FI proporcionando la sal TFA del compuesto del título como un polvo blanco después de liofilización (38 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 530$.

Ejemplos 2r y 2s: Síntesis de (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropilamino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona y (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona

Ejemplos 2r y 2s, etapa 1: Una solución del éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-4-[(3S)-3-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-propilciclohexil-carbámico (0,66 mmol) en EtOH (8 ml) se cargó con trietilamina (0,5 ml, 3,3 mmol) y 4,6-dicloroquinazolina (200 mg, 1,0 mmol) antes de calentarla a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-propilciclohexilcarbamato de terc-butilo. EM hallada: $(M + H)^+ = 502,2$.

Ejemplos 2r y 2s, etapa 2: Una porción de (1R,3R,4S)-4-((S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-propilciclohexilcarbamato de terc-butilo se llevó a cabo mediante el procedimiento representado en el ejemplo 2a, etapa 7, sustituyendo el formaldehído por acetaldehído. La purificación por HPLC-FI proporcionó dos productos: la sal TFA de (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropilamino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona [EM hallada: $(M + H)^+ = 444$], la sal TFA de (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropilo)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona [EM hallada: $(M + H)^+ = 472$].

Ejemplos 2t y 2u: Síntesis de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona y (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplos 2t y 2u, etapa 1: Una solución del éster bencílico del ácido 7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il-carbámico (2,2 g, 8,2 mmol) en tolueno (80 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con DIBAL-H (15 ml de una solución 1,5 M en tolueno). La reacción se agitó durante 4 h a -78 °C y se inactivó con solución 1 N de HCl. La mezcla se calentó a TA y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y se añadió a una solución premezclada (30 min), preenfriada (0 °C) de yoduro de etiltripenilfosfonio (3,6 g, 9,8 mmol) y KHMDS (20,6 ml de una solución 0,5 M en tolueno). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min antes de inactivarla con cloruro de amonio sat. La capa orgánica se separó y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-((Z)-prop-1-enil)ciclohexilcarbamato de bencilo, contaminado con pequeñas cantidades de su isómero (E) (1,2 g). EM hallada: $(M + H)^+ = 290$.

Ejemplos 2t y 2u, etapa 2: Una solución de (1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-((Z)-prop-1-enil)ciclohexilcarbamato de bencilo (6,0 g, 20,7 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) se trató con imidazol (2,1 g) y se enfrió a 0 °C. La solución resultante se cargó con terc-butilclorodimetilsilano (3,4 g, 22,8 mmol) y después se agitó durante 18 h a 30 °C antes de inactivarla con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-((Z)-prop-1-enil)ciclohexilcarbamato de bencilo (6,0 g). EM hallada: $(M + H)^+ = 404$.

Ejemplos 2t y 2u, etapa 3: Una solución de (1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-((Z)-prop-1-enil)ciclohexilcarbamato de bencilo (0,3 g, 0,74 mmol) en 10 ml de 7: 3 EtOH: EtOAc se cargó con hidróxido de paladio y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 22 h. El paladio se eliminó por filtración y la solución se cargó con hidróxido de paladio nuevo antes de disponerla en atmósfera de hidrógeno (5 kg de presión). Después de 3 h, la mezcla se filtró a través de celite con lavados de EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (3 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C antes de cargarla sucesivamente con (S)-Cbz-metionina (0,31 g, 1,1 mmol), N-metilmorfolina (0,24 ml, 2,2 mmol) y reactivo BOP (0,48 g, 1,1 mmol). La reacción se calentó lentamente a 30 °C y después se agitó durante 12 h antes de inactivarla con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-propilciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (0,25 g). EM hallada: $(M + H)^+ = 537$.

Ejemplos 2t y 2u, etapa 4: Una muestra de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-propilciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (4,0 g, 7,45 mmol) se disolvió en yodometano (8 ml) y se agitó a 30 °C durante 3 días. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró al vacío de nuevo; este procedimiento se repitió dos veces antes de que el residuo se

dispusiera a alto vacío durante 4 h. El sólido espumoso amarillo pálido resultante se disolvió en THF (40 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C antes de tratarla con hidruro de sodio (0,9 g, 37 mmol) en una porción. La mezcla se calentó lentamente a 30 °C y se agitó durante 12 h antes de inactivarla con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,9 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 489,2.

Ejemplos 2t y 2u, etapa 5: Una muestra de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,4 g, 0,82 mmol) se disolvió en 36 ml de 4: 1: 1 HOAc/THF/agua y se agitó a TA durante 5 días. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (4 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C y se cargó con peryodinano de Dess-Marti (0,54 g, 1,27 mmol). Después de agitar durante 2 h a TA, la solución se enfrió a de nuevo a °C y se cargó con peryodanano de Dess-Martin (0,27 g). La reacción se agitó a TA durante 14 h y se trató con Et₂O. La suspensión resultante se lavó con NaOH 1 N, Na₂S₂O₃ sat. y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío proporcionando (S)-2-oxo-1-((1S,2R)-4-oxo-2-propilciclohexil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (114 mg). EM hallada: (M + Na)⁺ = 395,4.

Ejemplos 2t y 2u, etapa 6: Una muestra de (S)-2-oxo-1-((1S,2R)-4-oxo-2-propilciclohexil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (114 mg) se disolvió en Ti(OiPr)₄ (1,5 ml, 5,0 mmol) y terc-butilamina (0,14 ml, 1,8 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h antes de enfriarla a 0 °C y se cargó sucesivamente con MeOH (2 ml) y NaBH₄ (22,8 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante 90 min mientras la solución se calentó lentamente a TA. La solución se diluyó con cloruro de metileno (10 ml) y se añadió NaOH 0,5 N. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de celite con lavados de EtOAc y el filtrado se secó, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R/S)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo como una mezcla no separable de diastereómeros. EM hallada: (M + H)⁺ = 430,5.

Ejemplos 2t y 2u, etapa 7: Una muestra de (S)-1-((1S,2R,4R/S)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato (110 mg) se disolvió en MeOH y la solución resultante se cargó con Pd al 10 %/C, estilo Degussa (22 mg) antes de evacuarla y cargarla con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 14 h en 1 atm de hidrógeno antes de filtrarla a través de celite con lavados de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío proporcionando un residuo (41 mg), que se disolvió en EtOH. La solución resultante se cargó con trietilamina (0,15 ml) y 4-cloro-6-trifluorometilquinazolina antes de calentarla a 80 °C durante 14 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y NaCl sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC-FI proporcionando la sal TFA de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona como un polvo blanco después de liofilización. EM hallada: (M + H)⁺ = 492,4. El diastereómero de este producto, (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, también se aisló a partir de la HPLC-FI. EM hallada: (M + H)⁺ = 492,4.

Ejemplos 2a1 y 2a2: Síntesis de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona y (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

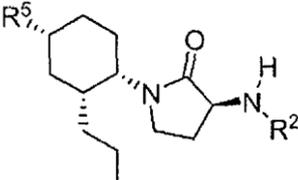
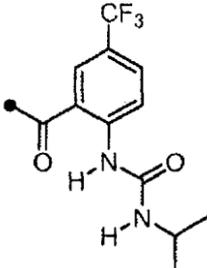
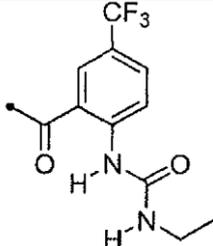
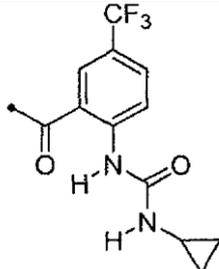
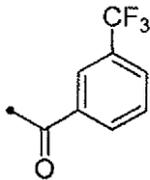
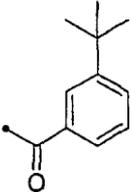
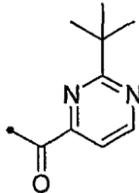
Ejemplos 2a1 y 2a2, etapa 1: A una solución de (S)-3-amino-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]pirrolidin-2-ona (100 mg) en tolueno (2 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (42 mg), acetato(2'-di-t-butilfosfino-1,1'-difeníl-2-il)paladio (II) (7,8mg) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinolina (102,3 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 14 h antes de filtrarla y concentrarla al vacío. El residuo se purificó por cromatografía quiral (columna OD, 80/20/0,1 hexano/iPrOH/Et₂NH como fase móvil) proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona [8 mg; EM hallada: (M + H)⁺ = 491,3], y (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona [18 mg, EM hallada: (M + H)⁺ = 491,3].

Ejemplo 2bb: Síntesis de ácido 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-t-butilbenzoico

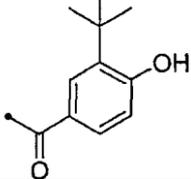
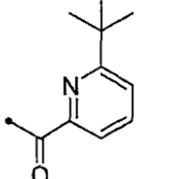
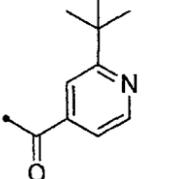
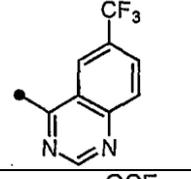
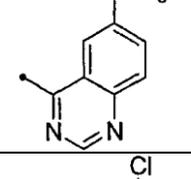
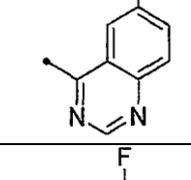
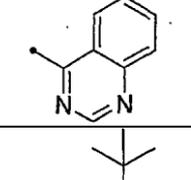
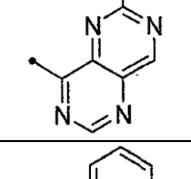
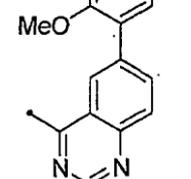
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2c, etapa 4, se acopló (S)-3-amino-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]pirrolidin-2-ona (223 mg) con ácido 3-terc-butílo-5-(metoxicarbonil)benzoico (165 mg, véase la Preparación H6, etapa 1) en 8 ml de DMF. Después de 14 h, se retiraron 2 ml de esta mezcla de reacción y se purificaron proporcionando el Ejemplo 2ba. La porción remanente de la mezcla de reacción se cargó sucesivamente con LiOH ac. (48 mg en 2 ml de agua) y MeOH (1 ml) antes de agitarla a TA durante 14 h. La mezcla se diluyó con TFA al 2 %/agua, se filtró y se purificó directamente por HPLC-FI, proporcionando el compuesto del título. EM hallada: (M + H)⁺ = 500,4.

Tabla 2-A

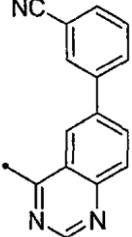
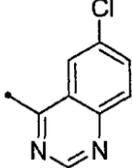
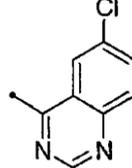
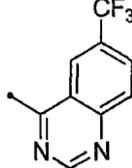
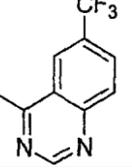
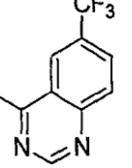
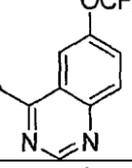
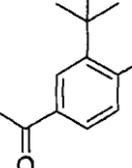
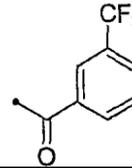
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.

				
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
2a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	568,3
2c	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	554,4
2d	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	566,4
2e	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	468,3
2f	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	456,4
2g	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	458,4

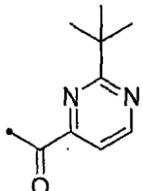
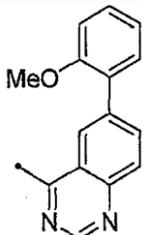
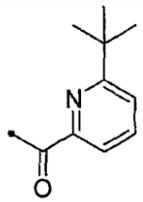
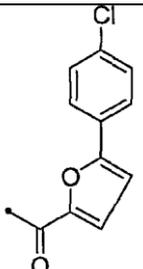
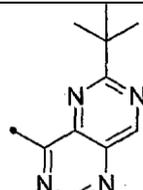
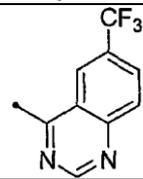
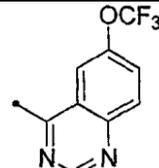
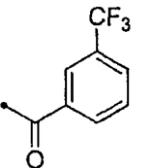
(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
2h	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	472,4
2i	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	4577,4
2j	<i>i</i> -Pr (Me) N		2i, Etapa 1	457,4
2k	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	492,4
2l	<i>i</i> -Pr (Me) N		2k, Etapa 1	508,3
2m	<i>i</i> -Pr (Me) N		2k, Etapa 1	458,3
2n	<i>i</i> -Pr (Me) N		2k, Etapa 1	442,4
2o	<i>i</i> -Pr (Me) N		2k, Etapa 1	482
2p	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	530

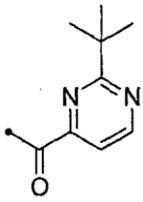
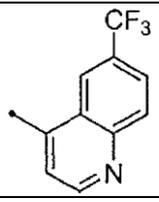
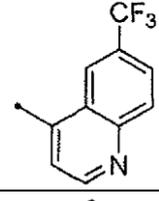
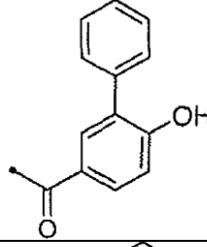
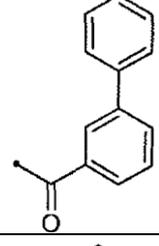
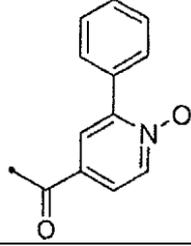
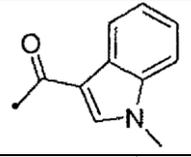
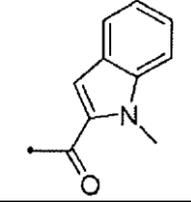
(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
2q	<i>i</i> -Pr (Me) N		2p, Etapa 1	525
2r	<i>i</i> -Pr (H) N		n/a	444
2s	<i>i</i> -Pr (Et) N		n/a	472
2t	<i>t</i> -Bu (H) N		n/a	492,4
2u	<i>t</i> -Bu (H) N [config. (S)]		n/a	492,4
2v	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4 (véase 2k)	464,3
2w	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4 (véase 2k)	480,3
2x	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	444,3
2y	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	440,2

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
2z	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	430,3
2aa	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4 (véase 2p)	502,3
2ab	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	429,3
2ac	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	472,2
2ad	Me ₂ N		2c, Etapas 2 y 4 (véase 2k)	454,3
2ae	Et ₂ N		2c, Etapas 2 y 4 (véase 2k)	492,5
2af	Et ₂ N		2c, Etapas 2 y 4 (véase 2k)	508,5
2ag	Et ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	468,3

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
2ah	Et ₂ N		2c, Etapas 2 y 4	458,4
2al	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	491,3
2am (isómero de 1a)	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	491,3
2ao	<i>i</i> -Pr (Me) N		2i, Etapa 1	492,4
2ap	<i>i</i> -Pr (Me) N		2i, Etapa 1	475,7
2aq	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	493,4
2ar	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	453
2as	2-Pr (Me) N		2c, Etapa 4	453

(continuación)

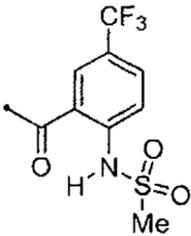
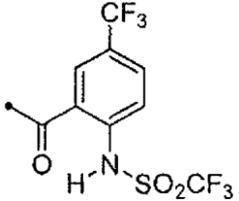
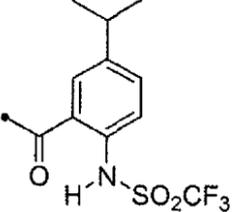
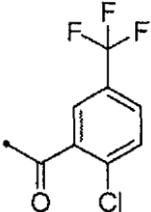
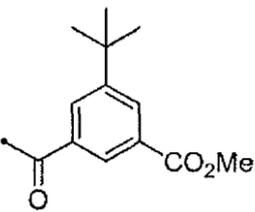
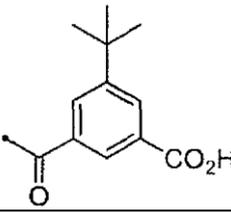
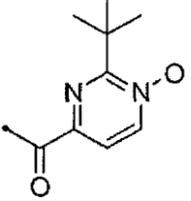
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
2at	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	561
2aw	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	615
2ax	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	589
2ay	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	503
2ba	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	514,5
2bb	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	500,4
2bc	<i>i</i> -Pr (Me) N		2c, Etapa 4	474,4

Tabla 2-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 2-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
2a	N-((3S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil-metil-amino)-2-propil-ciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometil-benzamida
2c	1-{2-[[[(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil]-4-(trifluorometil)fenil]-3-etilurea
2d	1-(2-[[[(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil]-4-(trifluorometil)fenil]-3-ciclopropilurea
2e	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
2f	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
2g	2-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)pirimidina-4-carboxamida
2h	3-terc-butil-4-hidroxi-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
2i	6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida
2j	2-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)isonicotinamida
2k	(S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2l	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2m	(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona
2n	(S)-3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona
2o	(S)-3-(6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona
2p	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2q	3-(4-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilamino)quinazolin-6-il)benzonitrilo
2r	(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropilamino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona
2s	(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4S)-4-(etil(isopropil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona
2t	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2u	(S)-1-((1S,2R,4S)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2v	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2w	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2x	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida
2i	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
2z	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxamida
2aa	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2ab	6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida
2ac	5-(4-clorofenil)-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida
2ad	(S)-3-(6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona

(continuación)

Ejemplo	Denominación
2ae	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2af	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2ag	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
2ah	2-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)pirimidina-4-carboxamida
2al	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2am	(R)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
2ao	4-hidroxi-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-fenil-benzamida
2ap	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-fenil-benzamida
2aq	N-óxido de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-fenil-isonicotinamida
2ar	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxamida
2as	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida
2at	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(metilsulfonamido)-5-(trifluorometil)benzamida
2aw	N-(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzamida
2ax	5-isopropil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzamida
2ai	2-cloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida
2ba	3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-terc-butylbenzoato de metilo
2bb	ácido 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-terc-butylbenzoico
2bc	2-terc-butyl-1-oxo-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)pirimidina-4-carboxamida

Ejemplos 3a - 3e

5 **Ejemplo 3a: Síntesis de (S)-1-((2S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona y su diastereómero (S)-1-((1S,2S,4S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona**

10 Ejemplo 3a, etapa 1: Se suspendió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,7 g) en CH₂Cl₂ (80 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de AlMe₃ 2 M (29,1 ml) en hexano. La mezcla se calentó a ta durante 1 h, después se enfrió a 0 °C antes de la adición de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]octan-2-ilcarbamato de bencilo (8,0 g) en CH₂Cl₂ (80 ml). Después de 5 h a 0 °C, la reacción se inactivó con una solución al 10 % de sal de Rochelle y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en DMF (100 ml) antes de la adición de imidazol (1,97 g) y TBSCl (4,4 g). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y una solución saturada de salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1S,2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexilcarbamato de bencilo (11,2 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 451,3.

20 Ejemplo 3a, etapa 2: Se disolvió (1S,2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexilcarbamato de bencilo (4,0 g) en THF (40 ml) y se enfrió a -22 °C antes de la adición de MeLi 1,6 M (14,5 ml) en Et₂O. Después de 40 min a 22 °C, la reacción se inactivó con una solución de HCl 0,5 M y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1S,2R,4R)-2-acetil-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexilcarbamato de bencilo (5,7 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 406,3.

Ejemplo 3a, etapa 3: Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,2 g) en tolueno (16 ml) antes de la adición de bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M (5,8 ml) en tolueno. Después de 1 h, esta solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de (1S,2R,4R)-2-acetil-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexilcarbamato de bencilo (660 mg) en tolueno (5,4 ml). Después de 20 min a 0 °C, la reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexilcarbamato de bencilo (380 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 404,2.

Ejemplo 3a, etapa 4: Se cargó (1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(prop-1-en-2-il)ciclohexilcarbamato de bencilo (4,8 g) en MeOH (40 ml) con Pd al 10 %/C, Degussa (600 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró, proporcionando (1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-isopropilciclohexanamina (2,9 g). EM (ES+) = 272,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 3a, etapa 5: Se disolvió (1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-isopropilciclohexanamina (2,9 g) en DMF (36 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de N-Cbz-metionina (5,5 g), 4-metilmorfolina (3,8 g) y BOP (8,7 g). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y solución 1 N de HCl. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-isopropilciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (5,3 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 537,3.

Ejemplo 3a, etapa 6: Se disolvió (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-isopropilciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (5,3 g) en yodometano (90 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 72 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. EM hallada: (M + H)⁺ = 586,5. Este material se disolvió en DMSO (30 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (12,7 g). Después de 6 h, la reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (S)-1-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-(isopropilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo [580 mg; EM hallada: (M + H)⁺ = 375,3] y (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-isopropilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo [1,0 g; EM hallada: (M + H)⁺ = 489,4].

Ejemplo 3a, etapa 7: Se disolvió (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-isopropilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,0 g) en una mezcla 4/1/1 de AcOH/THF/H₂O (60 ml). Después de 72 h, se añadió mezcla 4/1/1 de AcOH/THF/H₂O (30 ml) adicional. La solución se agitó 24 h adicionales antes de concentrarla. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando (S)-1-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-isopropilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (750 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 375,3.

Ejemplo 3a, etapa 8: Se disolvió (S)-1-((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-isopropilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (333 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de reactivo de Dess-Martin (678,9 mg). Esta solución se calentó a ta durante 1 h y después se enfrió a 0 °C antes de la adición de más reactivo de Dess-Martin (260 mg). Después de 1 h a ta, la reacción se inactivó con Et₂O y NaOH 1 N. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con soluciones saturadas de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando (S)-1-((1S,2S)-2-isopropil-4-oxociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (350 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 373,4.

Ejemplo 3a, etapa 9: Se disolvió (S)-1-((1S,2S)-2-isopropil-4-oxociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (350 mg) en Ti (Oi-Pr)₄ (2 ml) antes de la adición de reactivo de iPr(Me)NH (642 mg). Después de 3 h, esta solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de MeOH (3 ml) y NaBH₄ (66,8 mg). Después de 1 h a ta, la reacción se inactivó con solución 0,5 N de NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron dando una mezcla de diastereómeros de (S)-1-((1S,2S,4R/S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (162,4 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 430,5.

Ejemplo 3a, etapa 10: Se disolvió (S)-1-((1S,2S,4R/S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (160 mg) en MeOH (6 ml) antes de la adición de Pd(OH)₂ al 20 % (50 mg) en una botella de Parr. La botella se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 60 psi (413,6 kPa) de H₂ durante 5 h y después se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH (6 ml) antes de la adición de Pd(OH)₂ al 20 % (75 mg) en una botella de Parr. La botella se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 50 psi (345 kPa) de H₂ durante 24 h y después se filtró y se concentró, proporcionando (S)-3-amino-1-((1S,2S,4R/S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (101 mg). EM (ES+) = 296,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 3a, etapa 11: A una solución de (S)-3-amino-1-((1S,2S,4R/S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (85 mg) en EtOH (2,5 ml) se añadió trietilamina (0,2 ml) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (100,1 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 14 h antes de filtrarla y concentrarla al vacío. El residuo se purificó por cromatografía quiral (columna OD, EtOH como fase móvil) proporcionando (S)-1-

((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona [52 mg; EM hallada: $(M + H)^+ = 492,4$], y (S)-1-(((1S,2S,4S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona [8 mg, EM hallada: $(M + H)^+ = 492,4$].

Tabla 3-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.				
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
3a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	492
3b	<i>i</i> -Pr (Me) N de configuración (S),		Véase 3a	492
3c	<i>i</i> -Pr (Me) N		3a, Etapa 11	508
3d	<i>i</i> -Pr (Me) N		3a, Etapa 11	458
3e	<i>i</i> -Pr (Me) N		3a, Etapa 11	457

Tabla 3-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 3-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
3a	(S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
3b	(S)-1-((1S,2S,4S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
3c	(S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
3d	(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona
3e	6-terc-butyl-N-((S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il
3a	(S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplos 4a - 4d

Ejemplo 4a: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Ejemplo 4a, etapa 1:** Se disolvió (1R,2S,5R)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) en THF (50 ml) y agua (15 ml) antes de la adición de NaBH₄ (827 mg). Después de 5 h, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (2,1 g). EM (ES+) = 462,5 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 4a, etapa 2:** Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (2,0 g) en THF (50 ml) antes de la adición de disulfuro de fenilo (190 mg) y n-Bu₃P (0,16 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(feniltiometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (200 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 554,4.

20 **Ejemplo 4a, etapa 3:** Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(feniltiometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (150 mg) en THF (2 ml) antes de la adición de níquel Raney 2800 (100 mg) en agua. La reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metilciclohexilcarbamato de terc-butilo (64 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 446,4.

25 **Ejemplo 4a, etapa 4:** Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metilciclohexilcarbamato de terc-butilo (91 mg) en CH₂Cl₂ (3 ml) antes de la adición de ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 hora, la reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (3 ml) y se cargó con acetona (0,15 ml). La mezcla se agitó durante 5 min antes de cargarla con NaCNBH₃ (68 mg). La reacción se agitó durante 4 h y después se cargó con formaldehído (0,5 ml de una solución ac. al 37 %). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de elución: agua/acetoneitrilo/TFA) proporcionando la sal TFA de (S)-3-benciloxicarbonilamino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)pirrolidin-2-ona (81 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 388,3.

35 **Ejemplo 4a, etapa 5:** Se cargó (S)-3-benciloxicarbonilamino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)pirrolidin-2-ona (47 mg) en MeOH (5 ml) con Pd(OH)₂ al 20 % (70 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró, proporcionando (S)-3-amino-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)pirrolidin-2-ona (30 mg). EM (ES+) = 268,3 (M + H)⁺.

40 **Ejemplo 4a, etapa 6:** Se disolvió ((S)-3-amino-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)pirrolidin-2-ona (28 mg) en DMF (1 ml) antes de la adición de ácido 3-(trifluorometil)benzoico (37 mg), 4-metilmorfolina (0,07 ml) y BOP (86 mg). La reacción se agitó durante 1 h antes de purificarla directamente mediante HPLC en fase inversa (gradiente de elución: agua/acetoneitrilo/TFA) proporcionando la sal TFA de N-(S)-1-((1S,2R,4R)-4-

(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (6 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 440,4$.

Ejemplo 4d: Síntesis de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)-ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

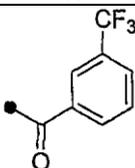
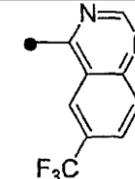
5 Ejemplo 4d, etapa 1: Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2a, etapas 1-4, y sustituyendo yoduro de metiltrifenilfosfonio en la etapa 1, se convirtió el éster terc-butílico del ácido (1R,2S,5R)-2-benciloxicarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico en éster bencilico del ácido {(3S)-1-[(1S,2R,4R)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etilciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il)-carbámico. Una porción de este material (995 mg, 2,2 mmol) se disolvió en 20 ml de 4: 1 CH₂Cl₂/TFA. La solución resultante se agitó a TA durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se concentró al vacío; este procedimiento se repitió dos veces más, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-etilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. EM hallada: $(M + H)^+ = 360,2$.

15 Ejemplo 4d, etapa 2: El (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-etilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (2,2 mmol asumidos) se disolvió en 1,2-dicloroetano (27 ml) y la solución resultante se cargó sucesivamente con ácido acético (0,27 ml), acetona y NaHB(OAc)₃ (1,15 g) antes de calentarla a 50 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo. La solución resultante se cargó sucesivamente con formaldehído y cianoborohidruro de sodio. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (607 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 416,3$.

20 Ejemplo 4d, etapa 3: Una muestra de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato (100 mg) se disolvió en 2,5 ml de HBr al 33 %/AcOH y se agitó durante 25 min antes de tratarla con Et₂O. Apareció un material sólido. El éter se decantó y el sólido remanente se secó al vacío, proporcionando (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona, sal bis-HBr, como un sólido blanco (43 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 283,2$.

25 Ejemplo 4d, etapa 4: Una muestra de la sal bis-HBr de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (147 mg) se disolvió en EtOH (5 ml) y la solución resultante se cargó con trietilamina (0,55 ml) y 4-cloro-6-trifluorometilquinazolina (183 mg) antes de calentarla a 80 °C durante 14 h. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre dietiléter y agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con agua. Los extractos acuosos combinados se liofilizaron y el polvo resultante se purificó por HPLC-FI, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)-ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona. EM hallada: $(M + H)^+ = 478,4$.

Tabla 4-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.				
Ejemplo	R ¹	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
4a	Me		n/a	440
4b	Me		4a, Etapa 6	464

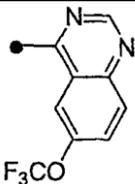
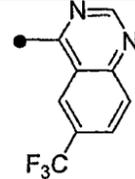
4c	Me		4a, Etapa 6	480
4d	Et		n/a	478

Tabla 4-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 4-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
4a	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
4b	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
4c	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
4d	(S)-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)-ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplos 5a - 51**5 Ejemplo 5a: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida**

Ejemplo 5a, etapa 1: Una solución de éster terc-butílico del ácido (1R,2S,5R)-2-benciloxicarbonil-amino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico (2,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se trató con agua (8 ml) y después con borohidruro de sodio (1,01 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se trató con hidróxido de sodio acuoso (1,0 M, 100 ml) y se agitó durante 60 min. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo-hexano, proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-(4-benciloxicarbonilamino-3-hidroximetil-ciclohexil)-carbámico como un sólido blanco (1,44 g). EM hallada: $(M + H)^+ = 379,28$.

Ejemplo 5a, etapa 2: Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-(4-benciloxicarbonilamino-3-hidroximetil-ciclohexil)-carbámico (1,8 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml). Se añadió yodometano (50 ml), seguido por óxido de plata (5,52 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-(4-benciloxicarbonilamino-3-metoximetilciclohexil)carbámico como una goma incolora (1,78 g). EM hallada: $(M + H)^+ = 393$.

Ejemplo 5a, etapa 3: Una solución del éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-(4-benciloxicarbonilamino-3-metoximetilciclohexil)carbámico (1,24 g) se disolvió en MeOH (20 ml) y la solución resultante se cargó con Pd(OH)₂ al 20 % en peso/C (300 mg) antes de evacuarla y purgarla con hidrógeno. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 3 h y después se filtró a través de celite con lavados de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-(4-amino-3-metoximetil-ciclohexil)-carbámico (815 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 259,2$.

Ejemplo 5a, etapa 4: Una solución del éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-(4-amino-3-metoximetil-ciclohexil)-carbámico (1,6 g, 6,2 mmol) en MeCN (30 ml) se cargó secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (2,2 ml, 12,4 mmol), N-Cbz-metionina (1,75 g, 6,2 mmol) y HATU (2,59 g, 6,82 mmol). La reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió, proporcionando el éster terc-butílico del ácido (1R,3R,4S)-[4-(2S)-(2-benciloxi-carbonilamino-4-metilsulfanilbutirilamino)-3-metoximetilciclohexil]carbámico (1,74 g) como una espuma blanca. EM hallada: $(M + H)^+ = 524,6$.

Ejemplo 5a, etapa 5: Una muestra del éster terc-butílico del ácido (1*R*,3*R*,4*S*)-[4-(2*S*)-(2-benciloxi-carbonilamino-4-metilsulfanilbutirilamino)-3-metoxi-metilciclohexil]carbámico (0,95 g, 1,82 mmol) se disolvió en yodometano (50 ml) con acción mecánica vigorosa y la solución resultante se agitó a TA durante aprox. 20 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; este procedimiento se repitió dos veces más antes de que el material se dispusiera a alto vacío durante 12 h. El producto sólido se disolvió en THF (50 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C y se cargó con hidruro de sodio (218 mg, 9,1 mmol) en una porción. La reacción se dejó proceder durante 2,5 h antes de inactivarla con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando el éster bencilico del ácido (3*S*)-[1-(1*S*,2*R*,4*R*)-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-metoximetilciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (570 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 476,3.

Ejemplo 5a, etapa 6: Una muestra de éster bencilico del ácido (3*S*)-[1-(1*S*,2*R*,4*R*)-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-metoximetilciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (0,57 g) se sometió a los procedimientos descritos en el Ejemplo 2c, etapas 1 y 2, proporcionando un producto bruto. Este se purificó mediante HPLC-FI, proporcionando la sal TFA de (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo como un polvo blanco (415 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 432,4.

Ejemplo 5a, etapa 7: Una muestra de la sal TFA de (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (75 mg) se convirtió en (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (57 mg) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5a, etapa 3 (sustituyendo EtOH por MeOH como disolvente). EM hallada: (M + H)⁺ = 298,3.

Ejemplo 5a, etapa 8: Siguiendo el procedimiento descrito en 2c, etapa 4, una muestra de (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona se convirtió en el compuesto del título. La purificación mediante HPLC-FI proporcionó la sal TFA de N-(S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un polvo blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 470,3.

Ejemplo 5j: Síntesis de N-((S)-1-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 5j, etapa 1: Siguiendo el protocolo descrito anteriormente en el Ejemplo 2a, etapa 1, se combinaron 1,3 g de (1*R*,2*S*,5*R*,7*R*/1*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-7-hidroxi-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo con una solución de iluso formada a partir de 1,7 g de yoduro de metiltrifenilfosfonio y 8,5 ml de KHMDS 0,5 M, proporcionando el éster bencilico del ácido [(1*S*,2*R*,4*R*)-[4-terc-butoxicarbonilamino-2-(vinil)-ciclohexil]-carbámico después de cromatografía en gel de sílice (0,50 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 375,2.

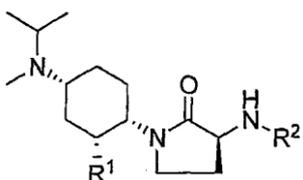
Ejemplo 5j, etapa 2: El compuesto éster bencilico del ácido [(1*S*,2*R*,4*R*)-[4-terc-butoxicarbonilamino-2-(vinil)-ciclohexil]-carbámico (0,82 g, 2,2 mmol) se disolvió en THF (15 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se cargó con 9-BBN (11 ml de una solución 0,5 M en THF). La mezcla se agitó durante 20 h a TA y después se inactivó secuencialmente con acetato de sodio acuoso (0,6 g en 1,5 ml de agua) y peróxido de hidrógeno al 30 % (1,5 ml). Este se agitó a TA durante 14 h y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La fase acuosa se extrajo con EtOH y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando el éster bencilico del ácido [(1*S*,2*R*,4*R*)-[4-terc-butoxicarbonilamino-2-(hidroxietil)-ciclohexil]-carbámico (0,42 g) como una espuma blanca. EM hallada: (M + H)⁺ = 393.

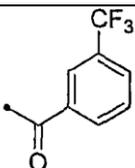
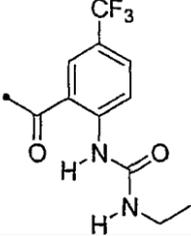
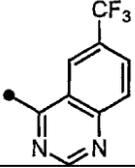
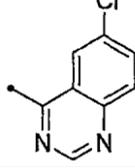
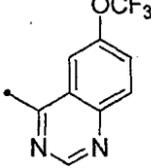
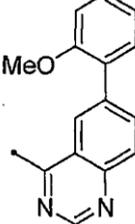
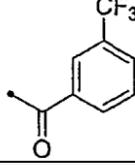
Ejemplo 5j, etapa 3: Una solución del éster bencilico del ácido [(1*S*,2*R*,4*R*)-[4-terc-butoxicarbonilamino-2-(hidroxietil)-ciclohexil]-carbámico (0,42 g, 1,07 mmol) en DMF (4 ml) se cargó con yodometano (20 ml) y Ag₂O (1,24 g, 5,35 mmol) y se agitó a TA durante 14 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con NaHCO₃ sat. y un mínimo de EtOAc. La mezcla se separó (capa orgánica en el fondo). La fase acuosa se extrajo con EtOH y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando el éster bencilico del ácido [(1*S*,2*R*,4*R*)-[4-terc-butoxicarbonilamino-2-(metoxietil)-ciclohexil]-carbámico (0,255 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 429,2.

Ejemplo 5j, etapa 4: Una muestra del éster bencilico del ácido [(1*S*,2*R*,4*R*)-[4-terc-butoxicarbonilamino-2-(metoxietil)-ciclohexil]-carbámico se procesó mediante los procedimientos detallados en 5, etapas 3-8 proporcionando el compuesto del título, N-((S)-1-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida, como un polvo blanco después de purificación por HPLC-FI y liofilización. EM hallada: (M + H)⁺ = 484,4.

Tabla 5-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.



Ejemplo	R ¹	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
5a	MeOCH ₂		n/a	470,3
5b	MeOCH ₂		5a, Etapa 8	556,4
5c	MeOCH ₂		5a, Etapa 8 (Véase 2k)	494,3
5d	MeOCH ₂		5a, Etapa 8 (Véase 2k)	460,3
5e	MeOCH ₂		5a, Etapa 8 (Véase 2k)	510,3
5f	MeOCH ₂		5a, Etapa 8 (Véase 2k)	532,5
5g	EtOCH ₂		5a, Etapas 2 y 8	484,4

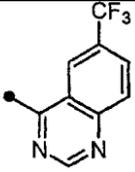
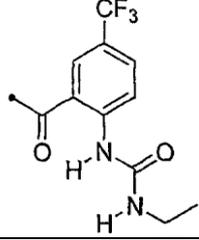
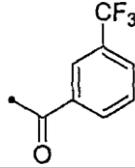
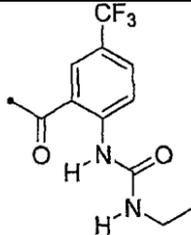
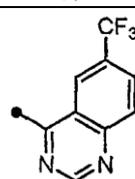
5h	EtOCH ₂		5a, Etapas 2 y 8 (Véase 2k)	508,4
5i	EtOCH ₂		5a, Etapas 2 y 8	570,5
5j	MeOCH ₂ CH ₂		n/a	484,4
5k	MeOCH ₂ CH ₂		5j, etapa final	570,5
5l	MeOCH ₂ CH ₂		5j, etapa final (véase 2k)	508,4

Tabla 5-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 5-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
5a	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
5b	1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-etilurea
5c	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
5d	(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona
5e	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
5f	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
5g	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etoximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
5h	(S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etoximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
5i	1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etoximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-etilurea
5j	N-((S)-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
5k	(S)-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-3-(6-

	(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
5l	1-(2-(((S)-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-etilurea

Ejemplos 6a – 6k**Ejemplo 6a: Síntesis de 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona**

5 Ejemplo 6a, etapa 1: A una solución agitada de (1R,2S,5R)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 1,14 mmol) en THF (16 ml) a 0 °C se añadió cloruro de etilmagnesio en THF (1,7 ml, 3,4 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C y durante 30 min a ta. Después de enfriar 0 °C la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el hemi-aminal como un aceite. EM hallada: (M+H)⁺ = 488,1.

10 Ejemplo 6a, etapa 2: A la solución de hemi-aminal (1,27 mmol) de la etapa 1 en THF (12 ml) y agua (6 ml) se añadió NaBH₄ (85 mg, 2,25 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C y durante 40 min a ta. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución con 6: 4, 7: 3, después 8: 2 de EtOAc y hexano proporcionó dos diastereómeros (-1: 5 isómeros rápido y lento) del ester terc-butílico del ácido ((1R,3R,4S)-4-((S)-3-(benciloxicarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)carbámico deseado como aceites. EM hallada: (M+H)⁺ = 490,3.

15 Ejemplo 6a, etapa 3: A una solución del isómero lento del compuesto de hidroxipropilo (419 mg, 0,86 mmol) de la etapa 2 en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,66 ml, 8,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 75 min. El ácido y el disolvente se eliminaron por evaporación y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La solución se lavó con Na₂CO₃ sat., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamoilato de bencilo deseado como un aceite. EM hallada: (M+H)⁺ = 390,2.

20 Ejemplo 6a, etapa 4: A una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamoilato de bencilo (0,86 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió acetona (0,6 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (544 mg, 2,58 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Al finalizar la agitación se añadió HCHO ac. al 37 % (0,4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Finalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (181 mg, 0,86 mmol) adicional y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ sat. y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución con 1: 9: 90 NH₄OHc-MeOH-CH₂Cl₂, proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropilo(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamoilato de bencilo deseado como un aceite.

25 Ejemplo 6a, etapa 5: Una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropilo(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamoilato de bencilo (267 mg) en MeOH (15 ml) se cargó con Pd al 10 %/C, Degussa (~100 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió dos veces más. La reacción se agitó en 60 psi (413,6 kPa) de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró al vacío, proporcionando la (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (190 mg) deseada como un aceite.

30 Ejemplo 6a, etapa 6: Una solución de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (47,6 mg, 0,153 mmol) en EtOH (3 ml) se cargó con 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (46,3 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (0,064 ml, 0,46 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min a 100 °C en el horno microondas. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con elución mediante 0,8: 7.2: 92 NH₄OHc-MeOH-CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título, 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona como un sólido. EM hallada: (M+H)⁺ = 508,3

Ejemplo 6b: Síntesis de 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

35 El isómero lento del compuesto de hidroxipropilo del Ejemplo 6a, etapa 2 se convirtió en el compuesto del título 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, que es isómero al Ejemplo 6a en el grupo hidroxilo de la cadena de propilo, mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6a, etapas 3-6. EM hallada: (M+H)⁺ = 508,3

Ejemplo 6c: Síntesis de N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

A una solución de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (47,6 mg, 0,153 mmol) en CH₃CN (2 ml) se añadió trietilamina (0,08 ml, 0,46 mmol), ácido 3-trifluorometilbenzoico (38 mg, 0,2 mmol) y TBTU (73,7 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1N y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución con 0,8: 7,2: 92 NH₄OHc-MeOH-CH₂Cl₂, proporcionando N-(1-((1S,2R,4R)-2-((R)-1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (38,5 mg) como un sólido. EM hallada: (M+H)⁺ = 484,3.

Ejemplo 6f: Síntesis de 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxietil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

El compuesto del título 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxietil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6a, etapas 1-6 partiendo de 2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de (1R,2S,5R)-terc-butilo usando bromuro de metilmagnesio en vez de cloruro de etilmagnesio en la etapa 1. EM hallado: (M+H)⁺ = 494,3.

Ejemplo 6g: Síntesis de N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxietil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

El compuesto del título N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxietil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6c usando (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxietil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona, que se preparó en la etapa 5 del Ejemplo 6f. EM hallada: (M+H)⁺ = 470,3.

Ejemplo 6h: Síntesis de 1-((1S,2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

A una solución de isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo (Ejemplo 7a, 4 mg) en MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 9 h a ta. Después de neutralización con NH₄Cl sat., se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución con 0,8: 7,2: 92 NH₄OHc-MeOH-CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título, 1-((1S,2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona. EM hallada: (M+H)⁺ = 480,2.

Ejemplo 6i: Síntesis de 1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplo 6i, etapa 1: A bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (1,1 ml, 3,3 mmol) a 0 °C se añadió una solución de 2-((S)-3-(benciloxicarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de (1R,2S,5R)-metilo (295 mg, 0,66 mmol) en THF gota a gota y la mezcla se agitó durante 2,5 h a 0 ~ 10 °C y durante 40 min a 10 ~ 25 °C. La reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl sat. y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución con 0,8: 7,2: 92 NH₄OHc-MeOH-CH₂Cl₂, proporcionando el producto deseado (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (164mg) y el material de partida recuperado (119 mg).

Ejemplo 6i, etapa 2: Una solución de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (224 mg) en MeOH (15 ml) se cargó con Pd al 10 %/C, Degussa (~100 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió dos veces más. La reacción se agitó en 60 psi (413,6 kPa) de H₂ durante 7 h y después se filtró y se concentró al vacío, proporcionando la (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona deseada como un aceite. EM hallada: (M+H)⁺ = 312,2.

Ejemplo 6i, etapa 3: Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6a, etapa 6, (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona se convirtió en la 1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona deseada. EM hallada: (M+H)⁺ = 508,3.

Ejemplo 6j: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)aminociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6c, la (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona se convirtió en la N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-

(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida deseada. EM hallada: (M+H)⁺ = 484,4.

Tabla 6-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.

Ejemplo	R ^{6'}	R ^{6''}	R ²	Etapas modificadas	Datos de EM
6a	H	Et		n/a	508,3
6b	H	Et		n/a	508,3
6c	H	Et		n/a	484,3
6d	H	Et		6c, Etapa 6	474,4
6e	H	Et		6c, Etapa 6	516,3
6f	H	Me		n/a	494,3
6g	H	Me		n/a	470,3
6h	H	H		n/a	480,2
6i	Me	Me		n/a	508,3
6j	Me	Me		n/a	484,4

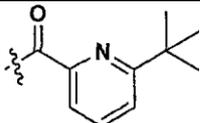
6k	Me	Me		6j, Etapa 3	474,4
----	----	----	--	-------------	-------

Tabla 6-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 6-A se tabulan a continuación.	
Ejemplo	Denominación
6a	1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
6b(diastereómero de 6a)	1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
6c	N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
6d	N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(terc-butil)pirimidina-4-carboxamida
6e	5-(4-clorofenil)-N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida
6f	2-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
6g	N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
6h	1-((1S,2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
6i	1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
6j	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
6k	6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida

Ejemplos 7a – 7f**5 Ejemplo 7a: Síntesis de (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilisobutirato de metilo**

Ejemplo 7a, etapa 1: A una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (4,55 g, 9,94 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se añadió NaBH₄ y la mezcla se agitó durante 5 h a ta. Después de inactivar la reacción con Na₂CO₃ sat., el producto se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un residuo aceitoso, que cristalizó después de la trituración con EtOAc y hexano 4:6, proporcionando el éster terc-butílico del ácido ((1R,3R,4S)-4-((S)-3-(benciloxicarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(1-hidroximetil)ciclohexil)carbámico (2,61 g) puro.

Ejemplo 7a, etapa 2: A una solución del compuesto de hidroximetilo (2,61 g, 5,66 mmol) de la etapa 1 en CH₂Cl₂ (22 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,36 ml, 56,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. El ácido y el disolvente se eliminaron por evaporación y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se eliminaron EtOAc y agua por evaporación al vacío. El residuo sólido se trató en MeOH y se filtró. El filtrado se evaporó, dando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo deseado como un sólido ceroso.

Ejemplo 7a, etapa 3: A una solución del producto bruto de la etapa 2 en dicloroetano (52 ml) se añadió acetona (4,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,9 g, 18,4 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Una cantidad grande de sólido se quedó fuera de la solución. Al finalizar la agitación se añadió HCHO ac. al 37 % (2,9 ml) y también se añadió MeOH (20 ml) haciendo la solución homogénea. Después de agitar durante 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 g, 9,4 mmol) adicional y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después se añadieron otros 2 g de una porción de triacetoxiborohidruro (9,4 mmol) y se continuó agitando durante 20 h. La reacción se inactivó mediante la adición de Na₂CO₃ sat. y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con 1: 9: 90 NH₄OAc-MeOH-CH₂Cl₂, proporcionando 0,8 g de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo, EM hallada: (M + H)⁺ = 418,2, y 1,1 g de (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo, EM hallada:

(M+H)⁺ = 390,2, como cristales.

Ejemplo 7a, etapa 4: A una solución agitada de (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato (300 mg, 0,77 mmol) en piridina (3 ml) se añadieron cloruro de isobutirilo (0,16 ml, 1,54 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (20 mg) y la mezcla se agitó durante 4 h a ta. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (varias gotas) y agitación durante 30 min. Después, los materiales volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acosa se extrajo con EtOAc (6x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo como un aceite.

Ejemplo 7a, etapa 5: Una solución del producto bruto de la etapa 4 isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo (0,77 mmol) en MeOH (15 ml) se cargó con Pd al 10 %/C, Degussa (~ 100 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió dos veces más. La reacción se agitó en 60 psi (413, 6 kPa) de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo deseado como un aceite.

Ejemplo 7a, etapa 6: Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6a, etapa 6, se convirtió isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo en el isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo deseado. EM hallada: (M+H)⁺ = 550,4.

Ejemplo 7b: Síntesis de isobutirato de (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo

Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6c, se convirtió isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo en el isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo deseado. EM hallada: (M+H)⁺ = 526,3.

Ejemplo 7d: Síntesis de isobutirato de (1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolina-4-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo

Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 7a, etapas 4-6, se convirtió (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato, un producto del Ejemplo 7a, etapa 3, en el isobutirato de (1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolina-4-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo deseado. EM hallada: (M+H)⁺ = 522,3.

Ejemplo 7e: Síntesis de isobutirato de (1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo

Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6c, se convirtió (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(dimetilamino)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato, un producto del Ejemplo 7a, etapa 3, en el isobutirato de (1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo deseado. EM hallada: (M+H)⁺ = 498,3.

Tabla 7-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.					
Ejemplo	R5	R6	R2	Etapas modificadas	Datos de EM
7a	iPr	iPr		n/a	550,4

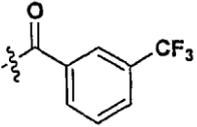
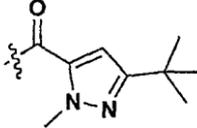
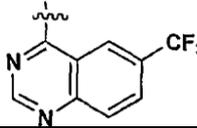
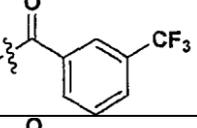
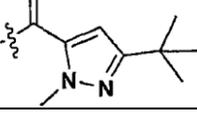
7b	iPr	iPr		n/a	526,3
7c	iPr	iPr		7b, Etapa 6	518,4
7d	Me	iPr		n/a	522,3
7e	Me	iPr		n/a	498,3
7f	Me	iPr		7e, Etapa 6	490,4

Tabla 7-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 7-A se tabulan a continuación.

Ejemplo	Denominación
7a	isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo
7b	isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo
7c	isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-(3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo
7d	isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolina-4-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo
7e	isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo
7f	isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-(3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexil)metilo

Ejemplos 8a - 8s

5 Ejemplo 8a: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Ejemplo 8a, etapa 1: Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1R,2S,5R)-2-benciloxycarbonilamino-7-oxo-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxílico de (500 mg, 1,3 mmol) en THF (10 ml) y agua (2,2 ml) antes de la adición de NaBH₄ (252,4 mg). Después de 5 h, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (1R,3R,4S)-4-benciloxycarbonilamino-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (505 mg). EM (ES+) = 375,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 8a, etapa 2: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-benciloxycarbonilamino-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) antes de la adición de Et₃N (186,9 mg). Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (196,7 mg). La solución se calentó a ta durante 1 h antes de inactivarla con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando metanosulfonato de ((1R,2S,5R)-2-benciloxycarbonilamino-5-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)metilo (EM (ES+) = 457,4 (M + H)⁺) como una espuma. Este se disolvió inmediatamente en DMF y se añadió gota a gota a un recipiente que contenía tiometóxido de sodio (370 mg) en DMF (7 ml) y agua (0,5 ml) a 10 °C. Después de 20 min, la reacción se inactivó con solución saturada de

NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en MeOH (15 ml) y agua (4 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió oxona (2,1 g). Esto se agitó durante 5 h antes de filtrarlo y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-3-

(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (348 mg). EM (ES+) = 441,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 8a, etapa 3: Una solución de (1R,3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (5,5 g) en MeOH (40 ml) se cargó con Pd al 10%/C, Degussa (800 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 3 h y después se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (41 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de N-Cbz-metionina (6,35 g), 4-metilmorfolina (4,4 g) y BOP (9,92 g). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y solución 1 N de HCl. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(metiltio)butanamido)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,9 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 572,4.

Ejemplo 8a, etapa 4: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(metiltio)butanamido)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,9 g) en yodometano (100 ml) y la solución resultante se agitó a ta durante 72 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. EM hallada: (M + H)⁺ = 586,5. Este material se disolvió en DMF (20 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (12,0 g). Después de 12 h, la reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (2,4 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 524,3.

Ejemplo 8a, etapa 5: Una solución de (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (835 mg) en MeOH (5 ml) se cargó con Pd al 10 %/C, Degussa (800 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 2 h y después se filtró y se concentró proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (566 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 390,3.

Ejemplo 8a, etapa 6: Se disolvió ácido 3-(trifluorometil)benzoico (252,4 mg) en DMF (5 ml) y se añadió 4-metilmorfolina (0,42 ml) antes de la adición de BOP (511 mg). Después de 10 min, se añadió (1R,3R,4S)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (300 mg). La reacción se agitó durante 1 h antes de repartirla entre EtOAc y solución 1 N de HCl. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-3-(metilsulfonilmetil)-4-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (560 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 562,2.

Ejemplo 8a, etapa 7: Una solución de (1R,3R,4S)-3-(metilsulfonilmetil)-4-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) antes de la adición de ácido trifluoroacético (5 ml). Después de 1 hora, la reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó con acetona (0,6 ml) y NaOAc (316 mg). La mezcla se agitó durante 5 min antes de cargarla con NaCNBH₃ (261 mg). La reacción se agitó durante 4 h y después se cargó con formaldehído (~ 0,3 ml de una solución ac. al 37 %). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de elución: agua/acetonitrilo/TFA) proporcionando la sal TFA de N-(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (347 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 504,2.

Ejemplo 8p: Síntesis de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplo 8p, etapa 1: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(metilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (714 mg) en CH₂Cl₂ (15 ml) antes de la adición de ácido trifluoroacético (7 ml). Después de 1 h a ta, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (15 ml) y se cargó con acetona (1,0 ml) y NaOAc (558 mg). La mezcla se agitó durante 5 min antes de cargarla con NaCNBH₃ (461 mg). La reacción se agitó durante 2 h y después se cargó con formaldehído (0,5 ml de una solución ac. al 37 %) y NaCNBH₃ (461 mg). La mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,5 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 466,4.

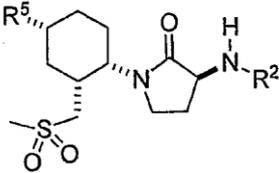
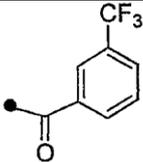
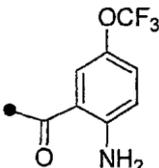
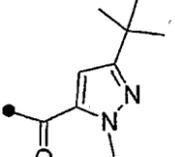
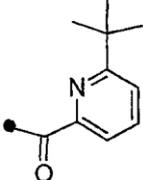
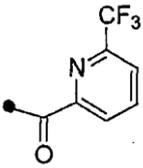
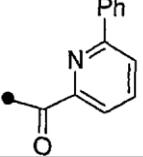
Ejemplo 8p, etapa 2: El material anterior, (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (600 mg) se disolvió en HBr al 33%/AcOH (10 ml) a ta. La solución se agitó

durante 30 min antes de añadir Et₂O. Esto dio como resultado un precipitado que se aisló, proporcionando la sal de bromuro de bis-hidrógeno de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (525 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 346,5.

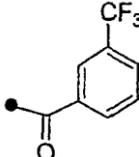
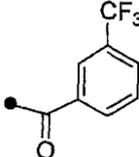
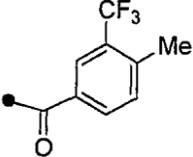
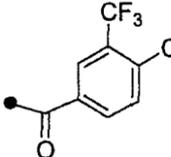
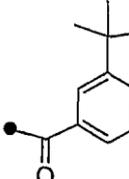
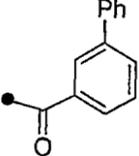
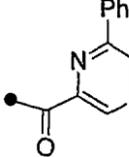
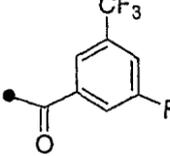
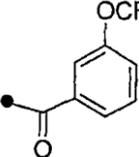
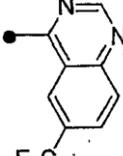
5 Ejemplo 8p, etapa 3: A una solución de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (100 mg) en EtOH (5 ml) se añadió trietilamina (0,14 ml) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (68,7 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 14 h antes de filtrarla y concentrarla al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de elución: agua/acetonitrilo/TFA) proporcionando la sal TFA de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (30 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 542,6.

10

Tabla 8-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla				
				
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapla modificada	Datos de EM
8a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	518
8b	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	549
8c	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	510
8d	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	507
8e	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	519
8f	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	527

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
8g	<i>i</i> -Pr (Et) N		8a, Etapa 7	532
8h	terc-BuCH ₂ (H) N		8a, Etapa 7	532
8i	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	532
8j	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	552
8k	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	506
8l	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	526
8m	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	528
8n	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	536
8o	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	534
8p	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	542

(continuación)

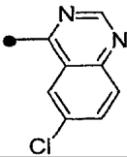
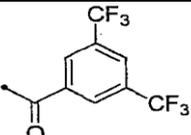
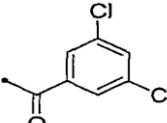
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
8q	<i>i</i> -Pr (Me) N		8p, Etapa 3	508
8r	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	586
8s	<i>i</i> -Pr (Me) N		8a, Etapa 6	518

Tabla 8-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 8-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
8a	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
8b	2-amino-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida
8c	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1Hpirazol-5-carboxamida
8d	6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida
8e	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida
8f	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-fenilpicolinamida
8g	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
8h	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(metilsulfonilmetil)-4-(neopentilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
8i	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)benzamida
8j	4-cloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
8k	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
8l	3-fenil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
8m	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-fenilpirazina-2-carboxamida
8n	3-fluoro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida
8o	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida
8p	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
8q	(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona
8r	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida
8s	3,5-dicloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida

Ejemplos 9a – 9m**Ejemplo 9a: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida**

5 Ejemplo 9a, etapa 1: Se disolvió metanosulfonato de ((1R,2S,5R)-2-benciloxicarbonilamino-5-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)metilo (12,1 g) en DMF (50 ml) y HMPA (25 ml) a 0 °C antes de la adición de 2-metil-2-propanotiolato de sodio (6,3 g) en DMF (50 ml). Después de calentar a ta, la reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-3-(terc-butiltiometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (13,0 g). EM (ES+) = 451,4 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 9a, etapa 2: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-3-(terc-butiltiometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (12,1 g) en MeOH (120 ml) y agua (60 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió oxona (41,0 g). Esto se agitó durante 5 h antes de filtrarlo y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-3-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (7,35 g). EM (ES+) = 483,3 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 9a, etapa 3: Una solución de (1R,3R,4S)-4-benciloxicarbonilamino-3-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (7,3 g) en MeOH (80 ml) se cargó con Pd al 10%/C, Degussa (5,0 g). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 3 h y después se filtró y se concentró, proporcionando (1R,3R,4S)-4-amino-3-(terc-butiltiometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (5,0 g). EM (ES+) = 349,3 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 9a, etapa 4: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-amino-3-(terc-butiltiometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (4,8 g) en DMF (40 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de N-Cbz-metionina (4,3 g), 4-metilmorfolina (7,6 g) y BOP (7,9 g). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y solución 1 N de HCl. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(metiltio)butanamido)-3-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (8,4 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 614,4.

30 Ejemplo 9a, etapa 5: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-2-benciloxicarbonilamino-4-(metiltio)butanamido)-3-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (6,2 g) en yodometano (60 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 72 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. Este material se disolvió en DMF (60 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (13,2 g). Después de 12 h, la reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (5,5 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 566,5.

35 Ejemplo 9a, etapa 6: Se disolvió (1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (880 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C antes de la adición de ácido trifluoroacético (10 ml). Después de 1 h a ta, la reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Este residuo se disolvió en diclorometano (6 ml) y acetona (6 ml) antes de la adición de NaBH(OAc)₃ (637,6 mg). Después de 2 h, se añadió formaldehído (6,0 ml de una solución ac. al 37 %) junto con NaBH(OAc)₃ (310 mg). La mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con Na₂CO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron proporcionando (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 522,5.

40 Ejemplo 9a, etapa 7: El material anterior, (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 g) se disolvió en HBr al 33%/AcOH (5 ml) a ta. La solución se agitó durante 30 min antes de añadir Et₂O. Esto dio como resultado un precipitado que se aisló. El sólido se disolvió en EtOH y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (250 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 388,4.

50 Ejemplo 9a, etapa 8: Se disolvió (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (23 mg) en DMF (1,5 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (23 mg), 4-metilmorfolina (0,02 ml) y BOP (49 mg). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y solución saturada de Na₂CO₃. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de elución: agua/acetonitrilo/TFA) proporcionando la sal TFA de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (8 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 578,3.

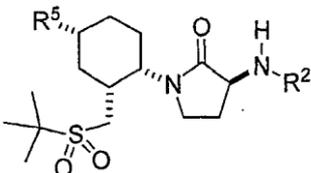
55

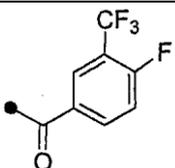
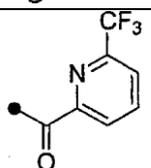
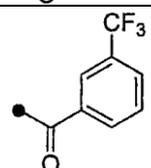
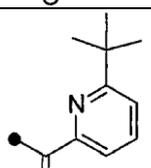
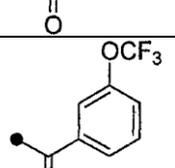
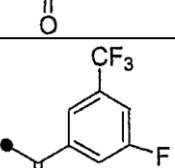
Ejemplo 9j: Síntesis de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

5 Ejemplo 9j, etapa 1: A una solución de bromuro de bis-hidrógeno de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (100 mg) en EtOH (2 ml) se añadió trietilamina (0,076 ml) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (63 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h antes de filtrarla y concentrarla al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (gradiente de elución: agua/acetronitrilo/TFA) proporcionando la sal TFA de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(terc-butilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (63 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 584,6.

Tabla 9-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.



Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
9a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	578
9b	<i>i</i> -Pr (Me) N		9a, Etapa 8	561
9c	<i>i</i> -Pr (Me) N		9a, Etapa 8	560
9d	<i>i</i> -Pr (Me) N		9a, Etapa 8	549
9e	<i>i</i> -Pr (Me) N		9a, Etapa 8	576
9f	<i>i</i> -Pr (Me) N		9a, Etapa 8	578

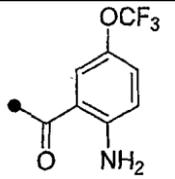
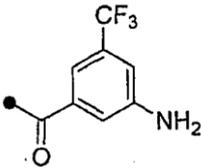
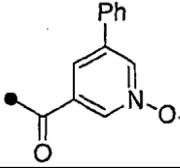
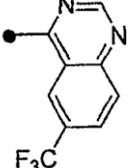
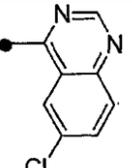
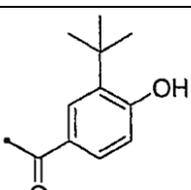
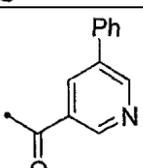
9g	<i>i-Pr</i> (Me) N		9a, Etapa 8	591
9h	<i>i-Pr</i> (Me) N		9a, Etapa 8	575
9i	<i>i-Pr</i> (Me) N		9a, Etapa 8	585
9j	<i>i-Pr</i> (Me) N		n/a	584
9k	<i>i-Pr</i> (Me) N		9j, Etapa 1	550
9l	<i>i-Pr</i> (Me) N		9a, Etapa 8	564
9m	<i>i-Pr</i> (Me) N		9a, Etapa 8	569,5

Tabla 9-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 9-A se tabulan a continuación	
Ejemplo	Denominación
9a	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
9b	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida
9c	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
9d	6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida
9e	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida
9f	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-

	oxopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida
9g	2-amino-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida
9h	3-amino-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida
9i	N-óxido de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida
9j	(S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
9k	(S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
9l	3-terc-butyl-N-((S)-2-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxi-benzamida
9m	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida

Ejemplos 10a - 10l

Ejemplo 10a: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Ejemplo 10a, etapa 1: A una solución del éster terc-butílico del ácido N-(1S,2R,4R)-4-(benciloxicarbonilamino-3-hidroximetil-ciclohexil)-carbámico (440 mg, 1,16 mmol, véase el Ejemplo 5a, etapa 1) en 20 ml de CH₂Cl₂ enfriados a 0 °C se añadió Et₃N (0,3 ml, 2 mmol) y MsCl (0,1 ml, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h antes de añadir agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y se concentró hasta dar un aceite para su uso posterior. En un recipiente aparte, se disolvió propano-2-tiol (0,22 ml, 2,3 mmol) en 10 ml de DMF, enfriada a 0 °C y se siguió con NaH (93 mg, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h antes de añadir lentamente una solución del aceite recién preparado en 10 ml de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de añadir agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc: hexano (30:70) dando el éster terc-butílico del ácido N-(1S,2R,4R)-4-benciloxicarbonilamino-3-isopropilsulfonilmetilciclohexil)-carbámico (160 mg, 33 %). EM [M+H]⁺ = 437.

10 Ejemplo 10a, etapa 2: A una solución éster terc-butílico del ácido N-(1S,2R,4R)-4-benciloxicarbonilamino-3-isopropilsulfonilmetilciclohexil)-carbámico (1 g, 2,3 mmol) en iPrOH (20 ml) a ta se añadió oxona (2,8 g, 4,6 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de añadir agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el éster terc-butílico del ácido N-[(1S,2R,4R)-4-benciloxicarbonilamino-3-(propano-2-sulfonilmetil)-ciclohexil]-carbámico bruto (900 mg, 90 %). EM [M + H]⁺ 469.

15 Ejemplo 10a, etapa 3: Una solución de éster terc-butílico del ácido N-[(1S,2R,4R)-4-benciloxicarbonil-amino-3-(propano-2-sulfonilmetil)-ciclohexil]-carbámico (2 g) en MeOH (50 ml) se cargó con Pd al 10%/C, Degussa (1,5 g). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró al vacío proporcionando (1R,3R,4S)-4-amino-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 335.

20 Ejemplo 10a, etapa 4: Una muestra de (1R,3R,4S)-4-amino-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1 g, 2,9 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y la solución resultante se cargó con N-Cbz-metionina (850 mg, 2,9 mmol), N,N-dietilisopropilamina (0,5 ml, 2,9 mmol) y HATU (1,1 g, 2,9 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat.; la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamido)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1,4 g, 82 %). EM hallada: (M + H)⁺ = 599.

25 Ejemplo 10a, etapa 5: El compuesto (1R,3R,4S)-4-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamido)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1,4 g) se "humedeció" con EtOAc y después la mayor parte del EtOAc se eliminó con corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en yodometano (20 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 48 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. EM hallada: (M + H)⁺ = 616. Este material se disolvió en DMF (20 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (2,2 g) y se agitó durante 12 h a TA antes de repartirla entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (185 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 552.

Ejemplo 10a, etapa 6: Una solución de (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxycarbonil-terc-butilo (1 g) en MeOH (20 ml) se cargó con Pd al 10 %/C, Degussa (250 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 12 h y después se filtró y se concentró al vacío proporcionando (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 418.

Ejemplo 10a, etapa 7: Una muestra de (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,47 mmol) en DMF (10 ml) se cargó con ácido 3-(trifluorometil)benzoico (109 mg, 0,57 mmol), N,N-dietilisopropilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y HATU (216 mg, 0,57 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a TA y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat.; la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(isopropilsulfonilmetil)-4-((*S*)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 590.

Ejemplo 10a, etapa 8: Una solución de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(isopropilsulfonilmetil)-4-((*S*)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío y, a continuación, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando la amina. EM hallada: (M + H)⁺ = 490. La amina (30 mg, 0,06 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se cargó con acetona (~2 ml); la mezcla se agitó durante 5 min antes de cargarla con NaCNBH₃ (50 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a TA y después se cargó con formaldehído (2 ml de una solución ac. al 30 %). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando la sal TFA del compuesto del título N-((*S*)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un polvo blanco (15 mg) después de liofilización. EM hallada: (M + H)⁺ = 546.

Ejemplo 10b: Síntesis de (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplo 10b, etapa 1: A una solución de (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxycarbonil-terc-butilo (1 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió TFA (6 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1N (100 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío dando (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 452.

Ejemplo 10b, etapa 2: La totalidad del (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo preparado en la etapa 1 (1 eq.) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). La solución resultante se cargó con acetona (10 eq) y se agitó a TA durante 10 min antes de añadir cianoborohidruro de sodio (2 eq) en una porción. La reacción se agitó a TA durante 10 h y después se cargó sucesivamente con formaldehído (10 eq en solución acuosa al 37 % en peso) y cianoborohidruro de sodio (2 eq). La reacción se agitó durante otras 9 h a TA y después se inactivó con NaHCO₃ sat. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2, después 2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Después, el aceite resultante se dejó en reposo, solidicaron algunos productos relacionados con el paraformaldehído; estos se eliminaron disolviendo la mezcla en un volumen mínimo de EtOAc y se filtraron. La concentración subsiguiente proporcionó (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 508.

Ejemplo 10b, etapa 3: La totalidad del (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo preparado en la etapa 2 (250 mg, 0,5 mmol) se cargó con HBr al 30 %/AcOH (5 ml). El recipiente de reacción se calienta y tiene lugar una evolución vigorosa de gas. La mezcla se agitó durante 25 min a TA y después el recipiente se dispuso en un baño de agua fría antes de la adición de Et₂O. El sólido resultante se recogió, se lavó con Et₂O dos veces y se concentró al vacío, dando (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (240 mg, 91 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 374.

Ejemplo 10b, etapa 4: A una solución de (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (75 mg, 0,14 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (39 mg, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 14 h y después se concentró al vacío. El material se purificó mediante HPLC proporcionando el compuesto del título, (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (35 mg, 44 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 570.

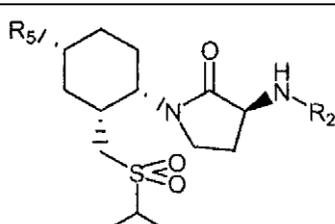
Ejemplo 10c: Síntesis de 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

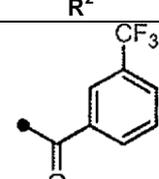
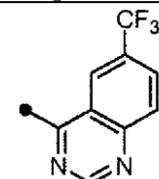
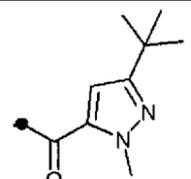
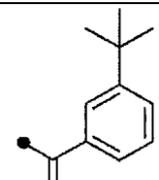
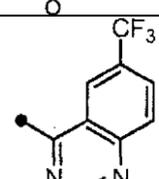
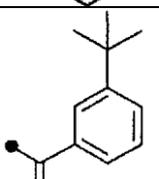
Ejemplo 10c, etapa 1: A una solución de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol), ácido terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (18 mg, 0,1 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 14 h, se concentró parcialmente y se purificó mediante HPLC-FI, proporcionando 20 mg del compuesto del título. EM hallada: $(M + H)^+ = 538$.

5

Tabla 10-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.



Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapla modificada	Datos de EM
10a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	546
10b	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	570
10c	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	538
10e	<i>i</i> -Pr (Me) N		10a, Etapa 6	534
10f	<i>i</i> -Pr (Et) N		10b, Etapa 1	584
10g	<i>i</i> -Pr (Et) N		10a, Etapas 6 y 8	548

(continuación)

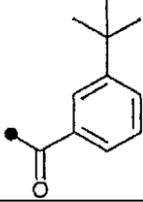
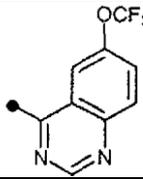
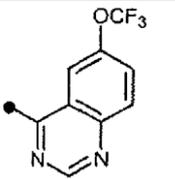
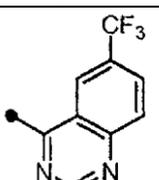
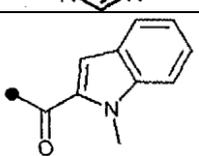
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
10h	<i>i</i> -Pr (Pr) N		10a, Etapas 6 y 8	562
10i	<i>i</i> -Pr (Me) N		10b, Etapa 4	586
10j	<i>i</i> -Pr (Et) N		10b, Etapas 2 y 4	600
10k	<i>i</i> -Pr (Et) N		10b, Etapa 2	584
10l	<i>i</i> -Pr (Me) N		10a, Etapa 6	531

Tabla 10-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 10-A se tabulan a continuación

Ejemplo	Denominación
10a	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
10b	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
10c	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1Hpirazol-5-carboxamida
10e	3-terc-butil-N-((S)-2-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
10f	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
10g	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
10h	3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(propil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
10i	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
10j	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
10k	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
10l	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

Ejemplos 11a - 11e**Ejemplo 11a: Síntesis de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida**

Ejemplo 11a, etapa 1: A una solución de (1R,3R,4S)-4-amino-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (5,60 g, 14,7 mmol) en CH₂Cl₂ (32 ml) a 0 °C se añadió NEt₃ (4,73 g, 44,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,71 ml, 22,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl saturado (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (250 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, dando el intermedio como una espuma amarilla y se usó cin purificación adicional en la etapa siguiente: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 4,85-4,83 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,17-3,96 (m, 3H), 3,70-3,35 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,10-0,94 (m, 7H), 1,44 (s, 9H); ESI EM *m/z* 457 [C₂₁H₃₄N₂O₇S + H]⁺. Una solución de etanotiol (908 µl, 12,3 mmol) y DMF anhidro (31 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, después se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral; 491 mg, 12,3 mmol). A esta mezcla se añadió una solución del intermedio recién preparado anteriormente (2,80 g, 6,1 mmol) en DMF anhidro (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 h, se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con LiCl al 5 % (2 x 250 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando (1R,3R,4S)-4-amino-3-(etilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (3,00 g). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,20 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 1H), 2,78-2,41 (m, 4H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,20-0,72 (m, 9H), 1,44 (s, 9H); ESI EM *m/z* 423 [C₂₂H₃₄N₂O₄S + H]⁺.

Ejemplo 11a, etapa 2: A una solución de (1R,3R,4S)-4-amino-3-(etilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (3,00 g, 6,13 mmol) en 2-PrOH (16 ml) a 0 °C se añadió una suspensión de oxona® (23,0 g, 36,8 mmol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación del residuo medicante cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, EtOAc) dio (1R,3R,4S)-4-amino-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1,89 g, 68 %) como un sólido blanco: Pf: 54-58 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,32 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 1H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,50-2,18 (m, 2H), 2,08-0,80 (m, 8H), 1,43 (s, 9H); ESI EM *m/z* 455 [C₂₂H₃₄N₂O₆S + H]⁺; HPLC 95,7 % (porcentaje de área), t_R = 3,76 min.

Ejemplo 11a, etapa 3: Una porción de (1R,3R,4S)-4-amino-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1,7 g) en MeOH (30 ml) se cargó con Pd al 10%/C, Degussa (300 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 4 h y después se filtró y se concentró al vacío proporcionando (1R,3R,4S)-4-amino-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,1 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 321.

Ejemplo 11a, etapa 4: Una muestra de (1R,3R,4S)-4-amino-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 3,4 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y la solución resultante se cargó con N-Cbz-metionina (1,15 g, 4,08 mmol), N,N-diethylisopropilamina (0,7 ml, 4,08 mmol) y HATU (1,55 g, 4,08 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat.; la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamido)-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (2,2 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 586.

Ejemplo 11a, etapa 5: El compuesto (1R,3R,4S)-4-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamido)-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1,4 g) se "humedeció" con EtOAc y después la mayor parte del EtOAc se eliminó con corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en yodometano (20 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 48 h antes de concentrarla al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución resultante se concentró; esto se repitió, proporcionando la sal. EM hallada: (M + H)⁺ = 602. Este material se disolvió en DMF (20 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (3,3 g, 10,2 mmol) y se agitó durante 12 h a TA antes de repartirla entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1 g). EM hallada: (M + H)⁺ = 538.

Ejemplo 11a, etapa 6: Una solución de (1R,3R,4S)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1 g) en MeOH (20 ml) se cargó con Pd al 10 %/C, Degussa (250 mg). El recipiente de reacción se evacuó y después se volvió a llenar con hidrógeno; esto se repitió tres veces más. La reacción se agitó en 1 atm de H₂ durante 12 h y después se filtró y se concentró al vacío proporcionando (1R,3R,4S)-4-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 404.

Ejemplo 11a, etapa 7: Una muestra de (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (10 ml) se cargó con ácido 3-(trifluorometil)benzoico (57 mg, 0,29 mmol), *N,N*-dietilisopropilamina (0,05 ml, 0,29 mmol) y HATU (114 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 48 h a TA y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat.; la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(etilsulfonilmetil)-4-((*S*)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 578.

Ejemplo 11a, etapa 8: Una solución de (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(etilsulfonilmetil)-4-((*S*)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío y, a continuación, el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando la amina. EM hallada: (M + H)⁺ = 476. La amina (0,25 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se cargó con acetona (~2 ml); la mezcla se agitó durante 5 min antes de cargarla con NaCNBH₃ (1 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a TA y después se cargó con formaldehído (2 ml de una solución ac. al 30 %). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando la sal TFA del compuesto del título *N*-((*S*)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un polvo blanco (42 mg) después de liofilización. EM hallada: (M + H)⁺ = 532.

Ejemplo 11b: Síntesis de (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Ejemplo 11b, etapa 1: A una solución de (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(etilsulfonilmetil)ciclohexilcarbamato de benciloxicarbonil-terc-butilo (1 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió TFA (6 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1*N* (100 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío dando (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 438.

Ejemplo 11b, etapa 2: La totalidad del (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo preparado en la etapa 1 (1 eq.) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml). La solución resultante se cargó con acetona (10 eq) y se agitó a TA durante 10 min antes de añadir cianoborohidruro de sodio (2 eq) en una porción. La reacción se agitó a TA durante 10 h y después se cargó sucesivamente con formaldehído (10 eq en solución acuosa al 37 % en peso) y cianoborohidruro de sodio (2 eq). La reacción se agitó durante otras 9 h a TA y después se inactivó con NaHCO₃ sat. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 2, después 2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Después, el aceite resultante se dejó en reposo, solidicaron algunos productos relacionados con el paraformaldehído; estos se eliminaron disolviendo la mezcla en un volumen mínimo de EtOAc y se filtraron. La concentración subsiguiente proporcionó (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 494.

Ejemplo 11b, etapa 3: La totalidad del (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(etil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo preparado en la etapa 2 (250 mg) se cargó con HBr al 30 %/AcOH (5 ml). El recipiente de reacción se calienta y tiene lugar una evolución vigorosa de gas. La mezcla se agitó durante 25 min a TA y después el recipiente se dispuso en un baño de agua fría antes de la adición de Et₂O. El sólido resultante se recogió, se lavó con Et₂O dos veces y se concentró al vacío, dando (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (150 mg, 91 % de rendimiento). EM hallada: (M + H)⁺ = 360.

Ejemplo 11b, etapa 4: A una solución de (S)-3-amino-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,1 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (27 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 14 h y después se concentró al vacío. El material se purificó mediante HPLC proporcionando el compuesto del título, (S)-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(etilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona (35 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 556.

45

Tabla 11-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.

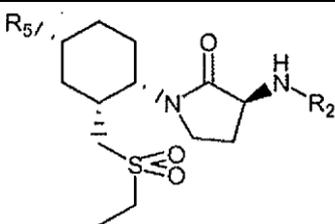
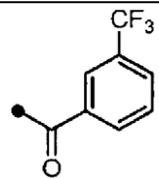
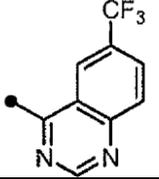
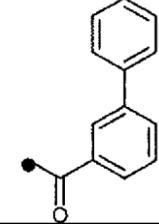
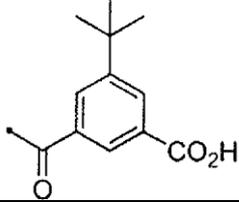
				
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
11a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	532
11b	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	556
11c	<i>i</i> -Pr (Me) N		11a, Etapa 6	540
11e	<i>i</i> -Pr (Me) N		11a, Etapa 6	564

Tabla 11-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 11-A se tabulan a continuación

Ejemplo	Denominación
11a	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida
11b	(S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
11c	N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(fenil)benzamida
11e	ácido 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-terc-butylbenzoico

5 Ejemplos 12a – 12bh

Ejemplo 12a: Síntesis de (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Ejemplo 12a, etapa 1: Una solución de (1R,2S,5R)-2-(benciloxicarbonil-amino)-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (9,6 g, 0,025 mmol) en metanol se trató con 2,5 g de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H₂ en un agitador Parr durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando un aceite que consistía en una mezcla de (1R,2S,5R)-2-amino-5-(terc-butoxi-carbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo y (1R,2S,5R)-2-amino-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo. Esta se usó sin purificación adicional. CL-EM hallada, dos picos: (M + H)⁺ = 273 y (M + H-BOC)⁺ = 141.

Ejemplo 12a, etapa 2: Una solución de la amina bruta de la etapa 1 anterior en CH₂Cl₂ se trató con CBZ-L-Met (8,49 g, 0,03 mol), EDCI (5,7 g, 0,03 mol), HOBT (4,1 g, 0,03 mol), Et₃N (3,0 g, 0,03 mol) y la solución de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice (50-70 % acetato de etilo/hexano) dando 5,5 gramos (40 % de rendimiento) de (1R,2S,5R)-2-((R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(metiltio)propanamido)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo como un sólido. EM hallada: (M + H)⁺ = 538.

Ejemplo 12a, etapa 3: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((R)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(metiltio)propanamido)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo en MeI (y una cantidad mínima de CH₂Cl₂) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente antes de concentrarla al vacío. El residuo se trituró con hexano y la suspensión resultante se concentró; esto se repitió varias veces, proporcionando 7 g de la sal como un sólido blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 552,2. Este material se disolvió en DMF (75 ml) y la solución se cargó con Cs₂CO₃ (6,6 g, 20 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/HCl 1 N con agitación y después se diluyó adicionalmente con agua (volumen total: 1 l). El sólido que precipitó se filtró y se secó al aire, dando 1,6 g (30 % de rendimiento) de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo que se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 490,3.

Ejemplo 12a, etapa 4: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con TFA (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ (ac.), salmuera y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró al vacío, dando 0,75 g (59 %) de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo como un sólido blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 390,3.

Ejemplo 12a, etapa 5: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo de la etapa 4 (0,75 g, 1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con acetona (1 ml) y NaBH(OAc)₃ (0,85 g, 4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió una solución ac. de formaldehído al 37 % (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua, salmuera, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (1: 9: 90 NH₄OH: MeOH CH₂Cl₂) dando 0,4 g (50 %) de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo como una espuma blanca. EM hallada: (M + H)⁺ = 446,3.

Ejemplo 12a, etapa 6: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,6 g, 5 mmol) en metanol se trató con 150 mg de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H₂ en un agitador Parr durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando 0,4 g de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo como un sólido blanco. Esta se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 312,3.

Ejemplo 12a, etapa 7: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (38 mg, 0,20 mol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBT (27 mg, 0,20 mmol) y Et₃N (20 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua y salmuera, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice (3 % - 5 %- 10 % de (NH₄OH/MeOH)/CH₂Cl₂), dando 30 mg del producto del título como un sólido blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 484,25

Ejemplo 12b: Síntesis de (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Ejemplo 12b, etapa 1: Una solución de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ilcarbamato de bencilo (20 g, 72,6 mmol) en acetato de etilo (125 ml) se trató con 1,3 g de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H₂ en un agitador Parr durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío dando 10,2 g (100 %) de (1R,2S,5R)-2-amino-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-ona como un aceite. Esta se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 142,06.

Ejemplo 12b, etapa 2: Una solución de (1R,2S,5R)-2-amino-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-ona de la etapa 1 anterior en CH₂Cl₂ se trató con CBZ-L-Met (22,7 g, 80 mmol), EDCI (15,3 g, 80 mmol), HOBT (10,8 g, 80 mmol), Et₃N (8,1 g, 80 mmol) y la solución de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó

con agua, salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío, dando 29,5 gramos (100 % de rendimiento) de (R)-3-(metiltio)-1-oxo-1-((1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]octan-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de bencilo como un sólido. Este se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(M + H)^+ = 407,3$.

5 Ejemplo 12b, etapa 3: Una solución de (R)-3-(metiltio)-1-oxo-1-((1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]octan-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de bencilo (29,5 g, 72,6 mmol) en MeI (80 ml y una cantidad mínima de CH_2Cl_2) se agitó 24 h a temperatura ambiente antes de diluirla con CH_2Cl_2 y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexano y la suspensión resultante se concentró; esto se repitió varias veces, proporcionando 40 g de la sal como un sólido blanco. EM hallada: $(M + H)^+ = 421,22$. Este material se disolvió en DMF (150 ml) y la solución se cargó con Cs_2CO_3 (47,19 g, 145 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo/HCl 1 N con agitación y después se diluyó adicionalmente con agua (volumen total: 1 l). El sólido que precipitó se extrajo en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo, dando 11,3 g (43 %) de (S)-2-oxo-1-((1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]octan-2-il)pirrolidin-2-ilcarbamato de bencilo como un sólido amarillo claro. El licor madre se concentró al vacío y el residuo resultante se cromatografió, dando 4.5 g adicionales (61 % de rendimiento total). EM hallada: $(M + H)^+ = 359,24$

10 Ejemplo 12b, etapa 4: Una solución de (S)-2-oxo-1-((1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]octan-2-il)pirrolidin-2-ilcarbamato de bencilo (11,3 g, 31,5 mol) en metanol se trató con NaHCO_3 sólido (4,0 g, 47,6 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo en CH_2Cl_2 . El extracto se lavó con agua, salmuera y se concentró, dando 12,3 de una mezcla en equilibrio aparente de lactona y el éster alcohólico deseado (con una relación 40: 60). Esta mezcla se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(M + H)^+ = 391,29$.

15 Ejemplo 12b, etapa 5: Una solución de la mezcla de lactona y éster alcohólico de la etapa 4 anterior (12,3 g, 31,5 mol) en acetona se trató con reactivo de Jone (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El exceso de reactivo se inactivó con alcohol isopropílico y la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 sat. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo, dando, en dos cosechas, 6,6 g (54 %) de (1R,2S)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-oxociclohexanocarboxilato de metilo. EM hallada: $(M + H)^+ = 389,17$. El licor madre consiste principalmente en lactona, (S)-2-oxo-1-((1R,2S,5R)-7-oxo-6-oxa-biciclo[3.2.1]octan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo, que se recicló en la etapa 4.

20 Ejemplo 12b, etapa 6: Una solución de 2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-oxociclohexanocarboxilato de (1R,2S)-metilo (3,1 g, 8 mmol) en DMSO (7 ml) se trató con t-butilamina (1,75 g, 24 mol) y se agitó durante 10 minutos antes de añadir $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (6,8 g, 24 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después se añadió NaBH_4 (0,3 g, 8 mol) y se agitó durante 1,5 h antes de diluir lentamente con metanol (evolución de gas) y la solución resultante se agitó 1 h adicional. Con agitación vigorosa se añadió una solución saturada de NaHCO_3 y la suspensión resultante se filtró a través de Celite. La torta de filtró se lavó a conciencia con CH_2Cl_2 varias veces y los lavados combinados se transfirieron a un embudo de separación. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2 . NH_4OH al 8 %/MeOH/ CH_2Cl_2) dando 3,0 g (80 %) de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo. EM hallada: $(M + H)^+ = 446,30$. También se obtuvieron 400 mg del isómero (1R,2S,5S)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo. EM hallada: $(M + H)^+ = 446,3$.

25 Ejemplo 12b, etapa 7: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (2,42 g, 5 mmol) en metanol se trató con 600 mg de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H_2 en un agitador Parr durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando 1,64 g de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo como un sólido blanco. Este se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(M + H)^+ = 312,32$.

30 Ejemplo 12b, etapa 8: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo (56 mg, 0,18 mmol), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (42 mg, 0,22 mol), EDCl (42 mg, 0,22 mmol), HOBT (30 mg, 0,22 mmol) y Et_3N (22 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua y salmuera, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice (3 % - 5 % - 10 % de ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), dando 34 mg del producto del título, (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, como un sólido blanco. EM hallada: $(M + H)^+ = 484,24$.

35 **Ejemplo 12c: Síntesis de (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo**

40 Ejemplo 12c, etapa 1: Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (460 mg, 1,0 mol) (el Ejemplo 12b, etapa 6 anterior) en CH_2Cl_2 se trató con una solución ac. de formaldehído al 37 % (1 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (436 mg, 2,0 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua, salmuera, se

concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió (1: 9: 90 NH₄OH: MeOH CH₂Cl₂) dando 330 mg (70 %) de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo. EM hallada: (M + H)⁺ = 460,49

5 **Ejemplo 12c, etapa 2:** Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (330 mg, 0,65 mmol) en metanol se trató con 100 mg de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H₂ en un agitador Parr durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando 200 mg de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo como un sólido blanco. Este se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 326,50

10 **Ejemplo 12c, etapa 3:** Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (58 mg, 0,18 mmol), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (42 mg, 0,22 mol), EDCI (30 mg, 0,21 mmol), HOBT (30 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (21 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua y salmuera, se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice (3 % - 5 % - 10 % de (NH₄OH/MeOH)/CH₂Cl₂), dando 34 mg del producto del título, (1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, como un sólido blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 498,40.

Ejemplo 12d: Síntesis de 5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1R,2S,5R)-metilo

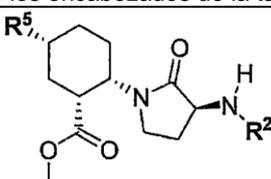
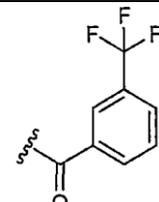
20 **Ejemplo 12d, etapa 1:** Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mol), 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (48 mg, 0,20 mol) y Et₃N (100 mg, 1,0 mol) en EtOH (2 ml) se añadió a un tubo de reacción de microondas, se selló y se calentó en un horno de microondas a 100 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice (3 % - 5 % de (NH₄OH/MeOH)/CH₂Cl₂), dando 25 mg del producto del título, (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, como un sólido blanco. EM hallada: (M + H)⁺ = 508,24.

Ejemplo 12bh: Síntesis de (1R,2S,5S)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

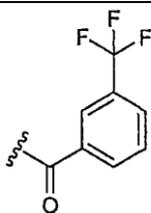
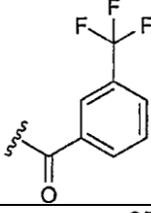
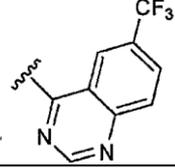
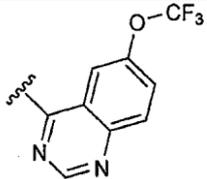
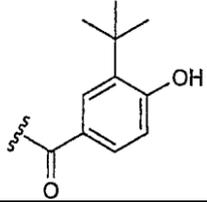
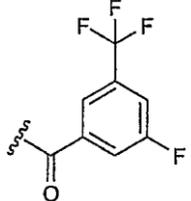
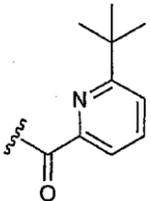
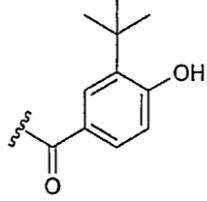
30 **Ejemplo 12bh, etapa 1:** Una solución de (1R,2S,5S)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (200 mg, 0,4 mmol), obtenido en el Ejemplo 12b, etapa 6 anterior) en metanol se trató con 60 mg de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H₂ en un agitador Parr durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando 130 mg de (1R,2S,5S)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo como un sólido blanco. Este se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 312,3.

35 **Ejemplo 12bh, etapa 2:** Una muestra de (1R,2S,5S)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo se procesó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 12b, etapa 8, proporcionando el compuesto del título, (1R,2S,5S)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, como un sólido blanco después de cromatografía ultrarrápida. EM hallada: (M + H)⁺ = 484,2.

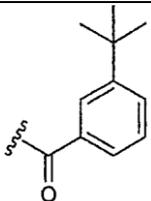
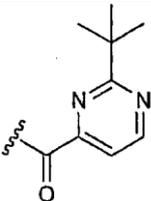
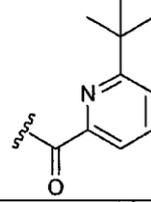
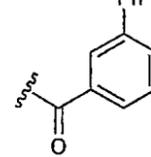
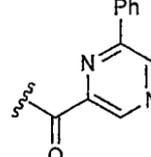
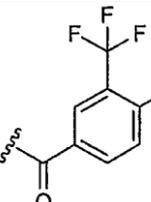
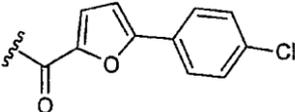
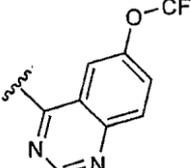
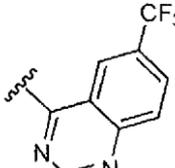
Tabla 12-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.				
				
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12a	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	484,2

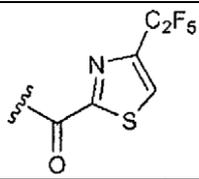
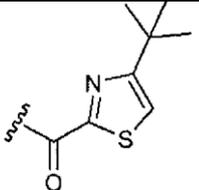
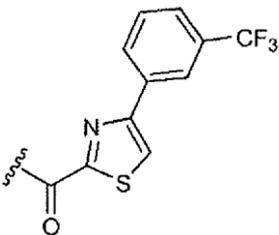
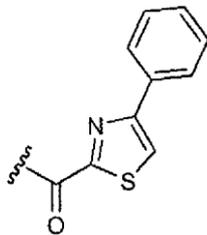
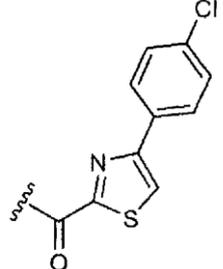
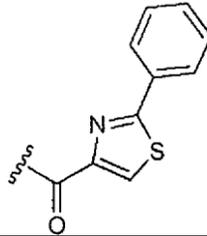
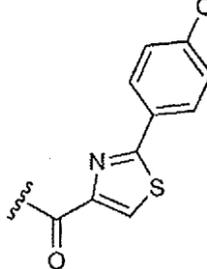
(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12b	<i>t</i> -Bu (H) N		n/a	484,2
12c	<i>t</i> -Bu (Me) N		n/a	498,4
12d	<i>i</i> -Pr (Me) N		n/a	508,2
12e	<i>i</i> -Pr (Me) N		12d, Etapa 1	524,2
12f	<i>i</i> -Pr (Me) N		12a, Etapa 7	488,3
12g	<i>i</i> -Pr (Me) N		12a, Etapa 7	502,2
12h	<i>i</i> -Pr (Me) N		12a, Etapa 7	473,3
12i	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	488,3

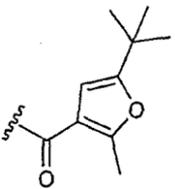
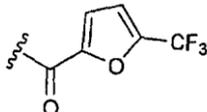
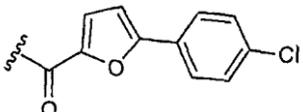
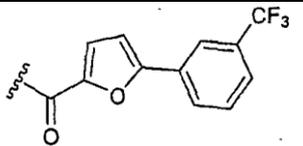
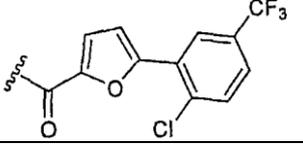
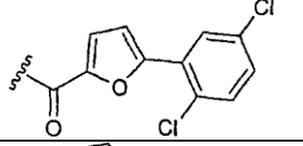
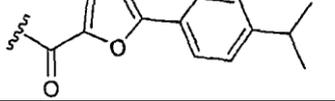
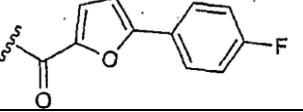
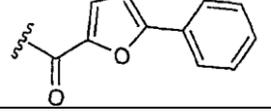
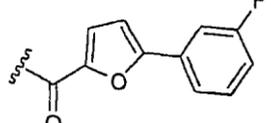
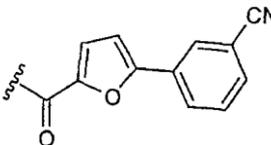
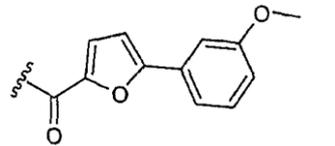
(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12j	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	472,4
12k	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	474,3
12l	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	473,3
12m	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	492,5
12n	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	494,5
12o	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	502,4
12p	<i>t</i> -Bu (Me) N		12c, Etapa 3	530,3
12q	<i>t</i> -Bu (Me) N		12c, Etapa 3 (Véase 12d)	538,4
12r	<i>t</i> -Bu (Me) N		12c, Etapa 3 (Véase 12d)	522,4

(continuación)

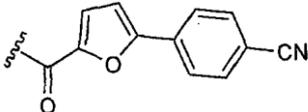
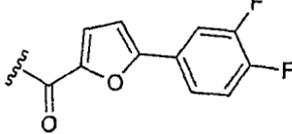
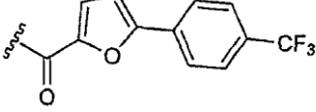
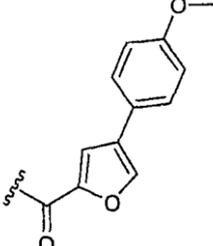
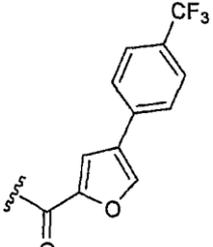
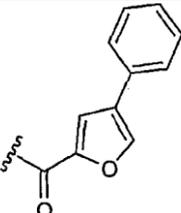
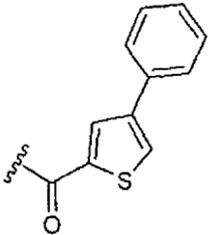
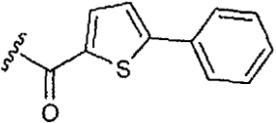
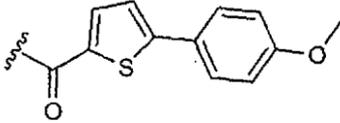
Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12s	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	541,4
12t	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	479,5
12u	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	567,4
12v	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	499,4
12w	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	533,4
12ac	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	499,4
12ad	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	533,3

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12ae	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	476,5
12af	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	474,4
12ag	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	516,1
12ah	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	550,3
12ai	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	584,2
12aj	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	550,2
12ak	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	524,4
12al	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	500,4
12am	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	482,4
12an	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	500,3
12ao	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	507,4
12ap	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	512,5

ES 2 437 104 T3

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12aq	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	507,3
12ar	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	518,3
12as	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	550,4
12at	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	512,2
12au	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	550,2
12av	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	482,4
12aw	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	498,3
12az	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	492,4
12ba	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	528,4

(continuación)

Ejemplo	R ⁵	R ²	Etapa modificada	Datos de EM
12bb	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	496,2
12bc	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8	483,4
12bd	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8 (Véase 12d)	508,2
12be	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8 (Véase 12d)	498,4
12bf	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8 (Véase 12d)	474,2
12bg	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, Etapa 8 (Véase 12d)	524,2
12bh	<i>t</i> -BuN estereoquímica (S)		n/a	484,2

Tabla 12-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 12-A se tabulan a continuación.

Ejemplo	Denominación
12a	(1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12b	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12c	(1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12d	(1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12e	(1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)Ciclohexanocarboxilato de metilo

12f	(1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butil-4-hidroxibenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo
12g	(1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo
12h	(1R,2S,5R)-2-((S)-3-(2-terc-butilpicolinamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo
12i	(1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butil-4-hidroxibenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo
12j	(1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butilbenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo
12k	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-terc-butilpirimidina-4-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12l	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-terc-butilpicolinamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12m	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(3-fenilbenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12n	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-fenilpirazina-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12o	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12p	(1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12q	(1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12r	(1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12s	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(4-(perfluoroetil)tiazol-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12t	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(4-terc-butiltiazol-2-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12u	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(4-(3-(trifluorometil)-fenil)tiazol-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12v	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(4-feniltiazol-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12w	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ac	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-feniltiazol-4-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ad	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ae	(1R,2S,5R)-2-((S)-3-(2-terc-butil-5-furan-4-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo
12af	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ag	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ah	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-(3-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ai	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12aj	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(2,5-diclorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ak	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-isopropilfenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12al	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-fluorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12am	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-fenilfuran-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12an	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3-fluorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ao	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3-cianofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ap	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3-metoxifenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

12aq	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-cianofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ar	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3,4-difluorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12as	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-(4-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12at	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(3-(4-metoxifenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12au	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12av	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-fenilfuran-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12aw	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-feniltiofeno-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12az	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-feniltiofeno-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12ba	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-metoxifenil)tiofeno-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12bb	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(1--3-fenil-1Hpirazol-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12bc	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-fenilisoxazol-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12bd	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12be	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12bf	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12bg	(1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometoxi)-quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
12bh	(1R,2S,5S)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)-benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Ejemplos 13a – 13f

Ejemplo 13a: Síntesis de (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

5 Ejemplo 13a, etapa 1 (isomerización del éster cis dando el éster trans correspondiente): A una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo (281 mg, 0,573 mmol, véase el Ejemplo 12a, etapa 3) en DMF anhidro se añadió carbonato de cesio (747 mg, 2,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a ta. Al finalizar la agitación la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con elución con EtOAc, proporcionando el isómero trans puro, (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonil)aminociclohexanocarboxilato de metilo (214 mg) como un aceite.

15 Ejemplo 13a, etapa 2: A una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonil)aminociclohexanocarboxilato de metilo (677 mg, 1,383 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,07 ml, 13,83 mmol) y la mezcla se agitó durante 75 min a ta. El ácido y el disolvente se eliminaron por evaporación y el residuo se secó al vacío, proporcionando la sal de ácido trifluoroacético de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo como un aceite.

20 Ejemplo 13a, etapa 3: Una solución del producto bruto de la etapa 2 y acetona (0,96 ml, 13,1 mmol) en MeOH (8 ml) se agitó durante 20 min a ta y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (880 mg, 4,15 mmol). Después de agitar durante 2,5 h a ta se añadió HCHO ac. al 37 % (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (440 mg, 2,07 mmol) y la mezcla se continuó agitando durante 3 h adicionales. La reacción se inactivó con Na₂CO₃ sat. y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El espectro de masas del producto bruto mostró que el producto era principalmente una mezcla de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo y (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxycarbonil)amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo. El producto se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (8 ml) y se añadió HCHO ac. al 37 % (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (660 mg, 3,1 mmol). Después se continuó agitando durante 16 h y se procesó como anteriormente. El residuo, después de concentrarlo, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de

silíce con elución con $\text{cNH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 0,5:4,5:95 seguido por $\text{cNH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 0,7:6,3:93 proporcionando (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonil)-2-(oxopirrolidin-1-il)-amino-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo, EM hallada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 446,2$, y 2-((S)-3-(benciloxicarbonil)amino-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(dimetilamino)-ciclohexanocarboxilato de (1S,2S,5R)-metilo, EM hallada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 418,2$.

- 5 **Ejemplo 13a, etapa 4:** Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6a, etapa 5, se convirtió (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonil)-2-(oxopirrolidin-1-il)-amino-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo en (1S,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo (134 g).

- 10 **Ejemplo 13a, etapa 5:** Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6c, se convirtió (1S,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo en el compuesto del título (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo. EM hallada: $(\text{M}+\text{H})^+ = 484,4$.

Ejemplo 13d. Síntesis de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo

- 15 **Ejemplo 13d, etapa 1:** Una solución de (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (0,80 g, 1,75 mmol) en EtOH se trató con NaH (84 mg, 2,1 mmol) en porciones con agitación a ta. Después de 10 minutos de agitación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo en CH_2Cl_2 . Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se concentraron y el residuo se cromatografió en gel de silíce, dando 810 mg del éster isomerizado (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo. EM hallada: $(\text{M} + \text{H})^+ = 504,46$ y $(\text{M} + \text{H} - \text{BOC})^+ = 404,46$.

- 20 **Ejemplo 13d, etapa 2:** Una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (810 mg, 1,61 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con TFA (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 . La solución se concentró al vacío y esto se repitió varias veces. El producto bruto final (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo se usó sin purificación adicional.

- 25 **Ejemplo 13d, etapa 3:** Una solución de final (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo de la etapa 2 en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con acetona (1 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,7 g, 8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución ac. de formaldehído al 37 % (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua, salmuera, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (NH_4OH al 4 %: MeOH: CH_2Cl_2) dando 540 mg (73 %) de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de etilo como una espuma blanca. EM hallada: $(\text{M} + \text{H})^+ = 460,51$

- 30 **Ejemplo 13d, etapa 4:** Una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de etilo (530 mg, 1,1 mmol) en metanol se trató con 150 mg de Pd al 10 %/C y se hidrogenó a 55 psi (379,2 kPa) de H_2 en un agitador Parr durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando 360 mg de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo. Este se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(\text{M} + \text{H})^+ = 326,3$

- 40 **Ejemplo 13d, etapa 5:** Usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 12a, etapa 7 (y sustituyendo ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico), se convirtió una mezcla de (1S,2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo en el compuesto del título, (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo. EM hallada: $(\text{M} + \text{H})^+ = 530,4$.

Ejemplo 13e: Síntesis de 3-(1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoato de etilo

- 45 **Ejemplo 13a, etapa 1:** Una solución de cloruro de oxalilo (2,0 M en diclorometano, 370 μl , 735 μmol) en diclorometano (1,6 ml) se agitó a -78°C . Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (108 μl , 1,51 mmol) en un periodo de aproximadamente 2 min y la mezcla se agitó durante 35 min. Se añadió una solución de 1R,3R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (219 mg, 475 μmol , véase el Ejemplo 4a, etapa 1) en diclorometano (1,5 ml) y la solución se agitó a -78°C durante 65 min. Se añadió trietilamina (215 μl , 1,54 mmol) y después de 10 min la mezcla se calentó a 0°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, después con agua y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, proporcionando (1R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-formilciclohexilcarbamato de terc-butilo como una espuma vidriosa (220 mg). EM hallada: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 482,37$.

- 55 **Ejemplo 13a, etapa 2:** Se suspensión hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 67 mg, 1,66 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y se trató gota a gota con fosfonoacetato de trietilo (330 μl , 1,66 mmol). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfrió a 0°C y se trató con una solución de (1R,4S)-4-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-formilciclohexilcarbamato de terc-butilo (220 mg, 475 μmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 3: 7 hexano-acetato de etilo, proporcionando una mezcla de (E)-3-((2S,5R)-2-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)acrilato de etilo y (1R,2S,5R,7R)-2-((5)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (56 mg) como una espuma vidriosa blanca. EM hallada: (M+H)⁺ = 530,48.

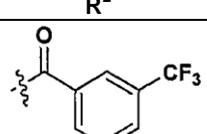
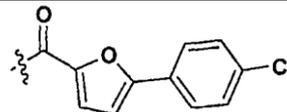
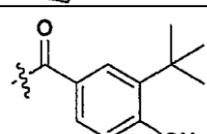
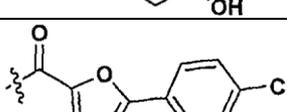
Ejemplo 13a, etapa 3: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5a, etapa 3, la mezcla de (E)-3-((2S,5R)-2-((S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil)acrilato de etilo y (1R,2S,5R,7R)-2-((5)-3-(benciloxicarbonil)-2-oxopirrolidin-1-il)-7-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo preparada anteriormente en la etapa 2 se convirtió en una mezcla de 3-((2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil)propanoato de etilo y (1R,2S,5R,7R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-7-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo (48 mg) como un sólido blancuzco. EM hallada: (M+H)⁺ = 398,36, 396,36.

Ejemplo 13a, etapa 4: Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 2a, etapas 6 y 7, la mezcla de 3-((2S,5R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil)propanoato de etilo y (1R,2S,5R,7R)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-7-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-aza-biciclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de terc-butilo preparada en la etapa 3 anterior (48 mg) se convirtió, después HPLC en fase inversa y liofilización, en la sal TFA del producto del título, 3-(1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoato de etilo como un polvo blanco (12 mg). EM hallada: (M+H)⁺ = 526,37.

Ejemplo 13f: Síntesis de ácido 3-(1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoico

Ejemplo 13f, etapa 1: Una solución 3-((2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoato de etilo, sal del ácido trifluoroacético (10 mg, 15 μmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio en agua (1,0 M, 0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se trató con HCl 1,0 N (0,5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando la sal TFA del compuesto del título, ácido 3-(1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoico, como un polvo blanco después de liofilización (7 mg). EM hallada: (M+H)⁺ = 498,41.

Tabla 13-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.				
Ejemplo	R ¹	R ²	Etapla modificada	Datos de EM
13a	CO ₂ Me		n/a	484,4
13b	CO ₂ Me		13a, Etapa 5	516,3
13c	CO ₂ Me		13a, Etapa 5	488,4
13d	CO ₂ Et		n/a	530,4

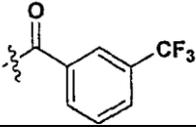
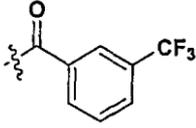
13e	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et		n/a	526,4
13f	(CH ₂) ₂ CO ₂ H		n/a	498,4

Tabla 13-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 13-A se tabulan a continuación.	
Ejemplo	Denominación
13a	(1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
13b	(1S,2S,5R)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo
13c	(1S,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butil-4-hidroxibenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo
13d	(1S,2S,5R)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo
13e	3-((1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoato de etilo
13f	ácido 3-((1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoico

Ejemplos 18a y 18b

5 **Ejemplo 18a: Síntesis de (S)-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona**

Ejemplo 28a, etapa 1: Una solución de 4-cis-(benciloxi)-2-trans-metoxiciclohexanol racémico (3,24 g, véase J. Org. Chem. 1990, 55, 4265) y trietilamina (5,73 ml) en diclorometano (35 ml) se agitó en un baño de hielo y se trató gota a gota durante aproximadamente 1 min con cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h, después se trató con NH₄Cl acuoso saturado. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, después con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando metanosulfonato de 4-cis-(benciloxi)-2-trans-metoxiciclohexilo racémico (4,36 g), que se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 315,1.

Ejemplo 18a, etapa 2: Una solución de metanosulfonato de 4-cis-(benciloxi)-2-trans-metoxiciclohexilo (1,0 g) en dimetilsulfóxido racémico (12 ml) se trató con azida de sodio (1,03 g) y se calentó a 60 °C durante 16 h, después a 80 °C durante 4,5 días. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y se lavó cinco veces con agua y una vez con salmuera. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando 1-((4-trans-azido-3-trans-metoxiciclohexiloxi)metil)benzeno racémico como un aceite marrón (756 mg) que se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + Na)⁺ = 284,5.

Ejemplo 18a, etapa 3: Una solución de 1-((4-trans-azido-3-trans-metoxiciclohexiloxi)metil)benzeno racémico (750 mg) en etanol (20 ml) se trató con catalizador de Pearlman (Pd(OH)₂ al 20 % en carbón, 150 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (mantenida mediante un globo relleno de hidrógeno) durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de celite y los sólidos se enjuagaron con etanol. Los filtrados combinados se concentraron al vacío, proporcionando 4-trans-(benciloxi)-2-cis-metoxiciclohexanamina racémica como un aceite (678 mg), que se usó sin purificación adicional. EM hallada: (M + H)⁺ = 236,1.

Ejemplo 18a, etapa 4: Una solución de 4-trans-(benciloxi)-2-cis-metoxiciclohexanamina racémica (675 mg) y ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-(metiltio)butanoico (787 mg) en diclorometano (15 ml) se trató con diisopropiletilamina (1,1 ml) y TBTU (1,01 g). La mezcla se agitó a ta durante 3,5, después se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con HCl acuoso 1,0 M, NaHCO₃ acuoso saturado y agua, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo 6:4 v/v, proporcionando una mezcla de (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4R)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido blanco pegajoso (893 mg). EM hallada: (M + H)⁺ = 467,4.

5 Ejemplo 18a, etapa 5: Una solución de la mezcla de (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4R)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo del Ejemplo 18a, etapa 4 (870 mg) en diclorometano (2 ml) se trató con yodometano (20 ml) y la solución se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío, después se disolvió en diclorometano fresco y se concentró al vacío. La disolución en diclorometano y la concentración se repitió cuatro veces más, proporcionando una mezcla de yoduro de (S)-4-((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutano-1-dimetilsulfonio y yoduro de (S)-4-((1R,2S,4R)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutano-1-dimetilsulfonio como un polvo amarillo pálido (1,019 g). EM hallada: $(M - Me_2S)^+ = 419,4$.

10 Ejemplo 18a, etapa 6: Una solución de la mezcla de yoduro de (S)-4-((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutano-1-dimetilsulfonio y yoduro de (S)-4-((1R,2S,4R)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutano-1-dimetilsulfonio del Ejemplo 18a, etapa 5 (1,013 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó en un baño de hielo y se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 266 mg). Después de 30 min, el baño se eliminó y la mezcla se agitó a ta. Después de 22 h, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con 35: 65 v/v hexano-acetato de etilo, proporcionando una mezcla de (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4R)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido blanco vidrioso (386 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 419,4$.

15 Ejemplo 18a, etapa 7: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18a, etapa 3, la mezcla de (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4R)-4-(benciloxi)-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo del Ejemplo 18a, etapa 6 (374 mg) se convirtió, en dos lotes, en una mezcla de (S)-1-((1S,2R,4S)-4-hidroxi-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como una espuma vidriosa blanca (293 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 329,2$.

20 Ejemplo 18a, etapa 8: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18a, etapa 1, la mezcla de (S)-1-((1S,2R,4S)-4-hidroxi-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4R)-4-hidroxi-2-metoxiciclohexilamino)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo del Ejemplo 18a, etapa 7 (165 mg) se convirtió en una mezcla de metanosulfonato de ((1S,3R,4S)-4-((S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metoxiciclohexilo y metanosulfonato de ((1R,3S,4R)-4-((S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metoxiciclohexilo y metanosulfonato de ((1R,3S,4R)-4-((S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metoxiciclohexilo como una espuma vidriosa parda-naranja (198 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 407,1$.

25 Ejemplo 18a, etapa 9: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18a, etapa 2, la mezcla de metanosulfonato de ((1S,3R,4S)-4-((S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metoxiciclohexilo y metanosulfonato de ((1R,3S,4R)-4-((S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-metoxiciclohexilo del Ejemplo 18a, etapa 8 (193 mg) se convirtió en una mezcla de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-azido-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4S)-4-azido-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido (145 mg). EM hallada: $(M + Na)^+ = 376,4$.

30 Ejemplo 18a, etapa 10: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18a, etapa 3, la mezcla de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-azido-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4S)-4-azido-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo del Ejemplo 18a, etapa 9 (145 mg) se convirtió en una mezcla de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4S)-4-amino-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo como un vidrio marrón oscuro (145 mg) que se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(M + H)^+ = 328,2$.

35 Ejemplo 18a, etapa 11: Una solución de la mezcla de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4S)-4-amino-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo del Ejemplo 18a, etapa 10 (145 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se trató secuencialmente con acetona (90 μ l), ácido acético (117 μ l) y triacetoxiborohidruro de sodio (348 mg). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, después se trató con formaldehído acuoso al 37 % (153 μ l) y se agitó adicionalmente a ta. Después de 17 h, la mezcla se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se agitó durante 10 min y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró a través de celite y se concentró, proporcionando una mezcla bruta de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (67 mg), que se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(M + H)^+ = 384,5$.

40 Ejemplo 18a, etapa 12: Una solución de la mezcla de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo del Ejemplo 18a, etapa 11 (67 mg) en dicloroetano (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). Después de dejarla en reposo durante 1 h a ta, la mezcla se concentró al vacío, se recogió en tolueno y se concentró de nuevo al vacío. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó, proporcionando una mezcla de

la sal del ácido bis-trifluoroacético de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)pirrolidin-2-ona y la sal del ácido bis-trifluoroacético de (S)-3-amino-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)pirrolidin-2-ona como un vidrio en polvo (94 mg), que se usó sin purificación adicional. EM hallada: $(M + H)^+ = 284,3$.

5 **Ejemplo 18a, etapa 13:** Una solución de la mezcla de la sal del ácido bis-trifluoroacético de (S)-3-amino-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)pirrolidin-2-ona y la sal del ácido bis-trifluoroacético de (S)-3-amino-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)pirrolidin-2-ona del ejemplo 18a, etapa 12 (94 mg), 4-cloro-6-trifluorometilquinazolina (81 mg), trietilamina (97 μ l) y etanol (1 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. El material que
10 eluyó en primer lugar de los dos picos de producto se aisló por liofilización, proporcionando el compuesto asignado como la sal de ácido bis-trifluoroacético de la estructura del título, (S)-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolín-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, como un polvo blanco (15 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 480,4$.

15 **Ejemplo 18b: Síntesis de (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolín-4-ilamino)pirrolidin-2-ona**

A partir de la HPLC en fase inversa del Ejemplo 18a, etapa 13, el material que eluyó en segundo lugar de los dos picos de producto se aisló por liofilización, proporcionando un compuesto asignado como la sal de ácido bis-trifluoroacético de la estructura del título, como un polvo blanco (9 mg). EM hallada: $(M + H)^+ = 480,4$.

Tabla 18-A

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente. Véase la Tabla 1-A para una descripción completa de los encabezados de la tabla.		
Ejemplo	Estructura	Datos de EM
18a		480,4
18b		480,4

20

Tabla 18-B

Las denominaciones químicas de los ejemplos específicos ilustrados en la Tabla 18-A se tabulan a continuación.	
Ejemplo	Denominación
18a	(S)-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona
18b	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona

Utilidad

- 5 Usando ensayos conocidos por los expertos en la técnica se muestra que los compuestos de fórmula I son moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas. En esta sección, se describen estos ensayos y se dan sus referencias bibliográficas. Presentando actividad en estos ensayos de antagonismo de MCP-1, se espera que los compuestos de fórmula I sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con quimiocinas y sus receptores asociados. La definición de actividad en estos ensayos es un compuesto que muestra un valor CI_{50} 30 μ M o una concentración menor cuando se mide en un ensayo particular.
- 10 Antagonismo de la unión de MCP-1 a PBMC humana (Yoshimura y col., J. Immunol. 1990, 145, 292)
- Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el antagonismo de la unión de MCP-1 a las PBMC humanas (células mononucleares de sangre periférica) descrito en el presente documento.
- 15 Las placas de filtro Millipore (N° MABVN 1250) se tratan con 100 μ l 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 μ l de tampón de unión, con o sin una concentración conocida del compuesto, con 50 μ l de MCP-1 humana marcada con ^{125}I (dando una concentración final de 150 pM de radioligando) y 50 μ l de tampón de unión que contiene 5×10^5 células. Las células usadas para estos ensayos de unión pueden incluir células mononucleares de sangre periférica humanas aisladas mediante una centrifugación en gradiente Ficoll-Hypaque, monocitos humanos, (Weiner y col., J. Immunol. Methods. 1980, 36, 89) o la línea celular THP-1 que expresa el receptor endógeno. La mezcla de compuesto, células y radioligando se incuba a temperatura ambiente durante treinta minutos. Las placas se disponen en un colector de vacío, se aplica el vacío y las placas se lavan tres veces con tampón de unión que contiene NaCl 0,5 M. Se retira el mandil de plástico de la placa, la placa se deja secar al aire, se perforan 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 se determina mediante la adición de MCP-1 100 nM en lugar del compuesto de ensayo.
- 20
- 25 Antagonismo del flujo de entrada de calcio inducido por MCP-1 (Sullivan y col., Methods Mol. Biol., 114, 125 – 133 (1999))
- Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el ensayo de antagonismo del flujo de entrada de calcio inducido por MCP-1 descrito en el presente documento.
- 30 La movilización de calcio se mide usando el colorante fluorescente indicador de Ca^{2+} , Fluo-3. Las células se incuban a una concentración de 8×10^5 células/ml en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina de suero bovino al 0,1 %, tampón HEPES 20 mM, glucosa 5 mM, suero bovino fetal al 1 %, Fluo-3 AM 4 μ M y probenecida 2,5 mM durante 60 minutos a 37 °C. Las células usadas para estos ensayos de calcio pueden incluir monocitos humanos aislados tal como describen Weiner y col., J. Immunol. Methods, 36, 89 – 97 (1980) o líneas celulares que expresan el receptor endógeno CCR2 tales como THP-1 y MonoMac-6. Después, las células se lavan tres veces en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina de suero bovino al 0,1 %, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM y probenecida 2,5 mM. Se vuelven a suspender las células en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina de suero bovino al 0,5 %, HEPES 20 mM y probenecida 2,5 mM a una concentración final de $2 - 4 \times 10^6$ células/ml. Se plaquean las células en microplacas de pared negra de 96 pocillos (100 μ l/pocillo) y se centrifugan las placas a 200 x g durante 5 minutos. Se añaden diversas concentraciones de compuestos a los pocillos (50 μ l/pocillo) y después de 5 minutos se añaden 50 μ l/pocillo de MCP-1, dando una concentración final de 10 nM. La movilización de calcio se detecta usando un lector de placas de imágenes fluorescentes. La monocapa celular se excita con un láser de argón (488 nM) y la fluorescencia asociada a las células se mide durante 3 minutos, (cada segundo durante los primeros 90 segundos y cada 10 segundos durante los siguientes 90 segundos). Se generan datos como unidades de fluorescencia arbitrarias y el cambio en la fluorescencia para cada pocillo se determina como el diferencial máximo-mínimo. La inhibición dependiente del compuesto se calcula en relación a la respuesta de MCP-1 solo.
- 40
- 45

Antagonismo de la quimiotaxis de PBMC humana inducida por MCP-1 (Bacon y col., Brit. J. Pharmacol. 1988, 95, 966)

Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el ensayo de antagonismo de quimiotaxis de PBMC humana inducida por MCP-1 descrito en el presente documento.

5 La cámara de quimiotaxis Neuroprobe MBA96 de 96 pocillos, la placa Polyfiltronics MPC de 96 pocillos y los filtros de 8 micrómetros de policarbonato exentos de polivinilpirrolidona Neuroprobe PFD5 se calientan en una incubadora a 37 °C. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas (Boyum y col., Scand. J. Clin. Lab Invest. Suppl. 1968, 97, 31), recién aisladas mediante el procedimiento estándar de separación por densidad ficoll, se suspenden en DMEM a 1×10^7 c/ml y se calientan a 37 °C. Una solución de MCP-1 humana 60 nM también se calienta a 37 °C. Las diluciones de los compuestos de ensayo se realizan a 2x la concentración necesaria en DMEM. 10 La suspensión de PBMC y la solución de MCP-1 60 nm se mezclan 1:1 en tubos de polipropileno con DMEM precalentado con o sin una dilución de los compuestos de ensayo. Estas mezclas se calientan en un calentador de tubos a 37 °C. Para empezar el ensayo, se añade la mezcla MCP-1/compuesto a los pocillos de la placa de 96 pocillos que se ha dispuesto en la parte inferior de la cámara de quimiotaxis Neuroprobe. El volumen aproximado es de 400 µl a cada pocillo y debe haber un menisco positivo después de añadirla. El filtro de 8 micrómetros se dispone suavemente en la parte superior de la placa de 96 pocillos, se une una junta de goma a la parte inferior de la cámara superior y se monta la cámara. Se añade un volumen de 200 µl de la mezcla suspensión celular/compuesto a los pocillos adecuados de la cámara superior. La cámara superior se cubre con un sellador de placas y la unidad montada se dispone en una incubadora a 37 °C durante 45 minutos. Después de la incubación, se retira el sellador de placas y toda la suspensión celular restante se retira por aspiración. Se desmonta la cámara y se retira el filtro suavemente. Mientras que se mantiene el filtro a un ángulo de 90 grados, las células que no han migrado se eliminan por lavado usando una corriente suave de solución salina tamponada con fosfato y la parte superior del filtro se seca con la punta de una escobilla de goma. Se repite este lavado dos veces más. Se seca el filtro al aire y después se sumerge completamente en tinte Wright Geimsa durante 45 segundos. Después se lava el filtro empapandolo con agua destilada durante 7 minutos y después un lavado adicional de 15 segundos en agua destilada fresca. El filtro se seca de nuevo al aire. Las células que han migrado al filtro se cuantifican mediante 25 microscopía visual.

Los receptores de quimiocinas de mamíferos proporcionan una diana que interfiere en, o promueve, la función celular inmunitaria 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 inmunitaria con fines terapéuticos. En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o el 30 tratamiento de una amplia diversidad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores, incluidos asma y enfermedades alérgicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), así como patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y arteriosclerosis.

Por ejemplo, un compuesto de la presente invención que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, un receptor de quimiocinas humanas) se puede administrar para inhibir (es decir, reducir o prevenir) enfermedades inflamatorias o infecciosas. Como consecuencia, se inhiben uno o más procesos inflamatorios, tales como la emigración de leucocitos, la adhesión, la quimiotaxis, la exocitosis (por ejemplo, de 35 enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios.

De manera similar, un compuesto de la presente invención que promueve una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamíferos (por ejemplo, un receptor de quimiocina humano) al administrarlo para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inmunitaria o inflamatoria, tal como la emigración de leucocitos, la adhesión, la quimiotaxis, la exocitosis (por ejemplo de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios, da como resultado la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, se pueden reclutar eosinófilos para combatir infecciones parasitarias. Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias mencionadas anteriormente puede contemplarse también para un compuesto de la presente invención que 45 promueve una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamíferos si se contempla el suministro de compuesto suficiente para producir la pérdida de expresión del receptor en células mediante la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas o del suministro de compuestos de un modo que dé como resultado una dirección errónea en la migración de células.

Además de los primates, tales como seres humanos, se puede tratar a una diversidad de otros mamíferos según el 50 procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, incluidos, 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 procediendo también se puede practicar en otras especies, tales como las 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 del receptor de quimiocina. "Modulación", tal como se usa en el 55 presente documento, pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Ensayos de unión de CCR5 y funcionales

Derivación celular y cultivo celular: Un grupo de células HT 1080 que expresaban de forma estable el receptor de quimiocinas endógeno CC 5 (CCR5) se desarrollaron usando los procedimientos descritos por Harrington, Sherf, y Rundlett (véanse las patentes de Estados Unidos US 6.361.972 y US 6.410.266). Los clones que tenían más expresión se aislaron usando citometría de flujo repetitiva, seguida por subclonación. Estas células se cultivaron después en placas de 6 pocillos a 3×10^5 células/pocillos y se transfectoron con un vector de ADN que contenía la proteína quimérica G marcada con AH Gqi5 (Molecular Devices; se usaron para la transfección 5 microgramos de vector de ADN linealizado en 15 microlitros de Ex-Gen de Fermentes). Dos días después de la transfección, las células se combinaron y se plaquearon en placas P 100. Siete días después de plaquearlas, las colonias se recogieron, se expandieron y se analizaron para determinar el contenido de Gqi5 mediante inmunotransferencia (Western). Se seleccionó un clon (denominado 3559.1.6) que tenía alta expresión de Gqi5 (de la transfección) y de CCR5 (endógeno) y se usó para los experimentos descritos a continuación. Las células HT1080 (clon 3559.1.6) se cultivaron con alfa-MEM suplementado con suero bovino fetal dializado al 10 %, penicilina/estreptomicina/glutamina al 2 % y 500 microgramos/ml de higromicina B (concentración final) a 37 °C con CO₂ al 5 % en una atmósfera humidificada.

Preparación de la membrana: Un precipitado celular que contenía 1×10^8 células HT 1080 (clon 3559.1.5) se volvió a suspender en 5 ml de Tampón de preparación de membrana helado (HEPES 50 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM) y se homogeneizó a alta velocidad en el homogeneizador Polytron durante 20 s sobre hielo. El homogeneizado se diluyó con otros 25 ml de Tampón de preparación de membrana y se centrifugó durante 12 min. (48.000 x g a 4 °C). El precipitado celular se volvió a suspender en 5 ml de Tampón de Preparación de Membrana antes de volver a homogeneizarlo tal como se ha descrito anteriormente. El homogeneizado se diluyó con 5 ml de Tampón de preparación de membrana y se analizó para determinar la concentración de proteína CCR5.

Ensayo de unión: El homogeneizado preparado recientemente a partir de la Preparación de membrana descrito anteriormente se diluyó en Tampón de unión (HEPES 50 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, ASB al 0,1 %; se añadió antes del ensayo un comprimido completo de inhibidor de proteasa) para obtener una concentración final de proteínas de 10 microgramos/pocillo (placas sólidas blancas de 96 pocillos de Corning, Inc.). Esta preparación de membrana se mezcló con perlas WGA-SPA (Amersham; preempapadas en Tampón de unión), dando una concentración de 200 microgramos/pocillo. La mezcla perlas SPA/membrana (100 microlitros/pocillo) se añadió después a una placa que se había salpicado previamente con 2 microlitros de DMSO que contenía diversas concentraciones de artículos de ensayo (DMSO puro para el control negativo; diversas concentraciones de ejemplos de la presente invención para los artículos de ensayo; MIP-1 beta 500 nM como control positivo). El ensayo de unión se inició mediante la adición de 50 microlitros de [¹²⁵I]-MIP-1 beta (Perkin Elmer; el material se diluyó en Tampón de unión de modo que la adición de 50 microlitros/pocillo diera una concentración final 0,1 nM de [¹²⁵I]-MIP-1 beta). Se selló la placa y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 – 6 h antes de realizar el recuento en un Packard TopCount. Se calculó el porcentaje de unión para el artículo de ensayo, usando controles negativos y positivos para definir el intervalo de cada experimento.

Ensayo funcional basado en el lector de placas de imagen fluorométrica (FLIPR): Se plaquearon células HT1080 (clon 3559.1.6) en placas de 384 pocillos a una concentración de 10.000 células/pocillo (30 microlitros) (Biocoat PDL de fondo negro/transparente, Beckton Dickinson) y se cargaron con 30 microlitros/pocillo de colorante fluorescente Fluro-4 AM (preparado mediante disolución de 1 mg de Fluro-4 AM en 440 microlitros de DMSO y diluyendo con 100 microlitros de solución plurónica antes de diluir adicionalmente con 10 ml de tampón de Hanks). Se incubaron las células a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 30 minutos antes de lavarlas tres veces y suspenderlas en Tampón de ensayo (HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgCl₂ 5 mM, Probenecida 2,5 mM, ASB al 0,5 %, 1x Hanks). El artículo de ensayo se diluyó en serie en DMSO y después se diluyó 1:10 con Tampón de ensayo antes de añadirlo a las células (10 microlitros/pocillo). Usando FLIPR, se leyeron las placas (10 – 70 segundos) para determinar la inducción del flujo (es decir, la actividad agonista). Además, después, las células se cargaron con Solución de agonista (30 microlitros/pocillo; preparada mediante la dilución de 30 microlitros de MIP-1 beta 100 micromolar en 100 ml de Tampón de ensayo; este protocolo proporciona una concentración final de 5 nM de MIP-1 beta en el ensayo) y las placas se leyeron usando FLIPR durante un minuto. La actividad antagonista del artículo de ensayo se determinó con respecto al control negativo de DMSO al 0,4 %/Tampón.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores tanto de CCR2 como de CCR5 y se pueden usar para tratar enfermedades asociadas con cualquier quimiocina. Los compuestos de la presente invención se consideran antagonistas duales.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función del receptor de quimiocinas, incluyen, pero sin limitación: enfermedades y afecciones inflamatorias o alérgicas, incluidas enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis hipersensible, celulitis eosinofílica (por ejemplo, el síndrome de Well), neumonía eosinofílica (por ejemplo, el síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), faringitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o EPI asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis

sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergia a medicamentos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia mialgia debido a la ingesta de triptófano contaminado, alergia a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, miastemia gravis, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluyendo rechazo de aloinjertos o enfermedad del injerto contra huésped; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por linfocitos T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Se pueden tratar otras enfermedades o afecciones en las que deben inhibirse respuestas inflamatorias no deseables, incluidas, pero sin limitación, lesión por reperfusión, aterosclerosis, ciertos tumores malignos hematológicos, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de los seres humanos u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de quimiocina, incluyen, pero sin limitación, VIH.

Las enfermedades o afecciones del ser humano u otras especies que se pueden tratar con promotores de la función del receptor de quimiocina, incluyen, pero sin limitación: inmunodepresión, como la de individuos con síndromes de inmunodeficiencia tales como el SIDA u otras infecciones víricas, individuos sometidos a radioterapia, quimioterapia, terapia para enfermedades autoinmunitarias o terapia farmacológica (por ejemplo, terapia con corticosteroides), que produce inmunodepresión, inmunodepresión debida a la deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasitarias, incluidas, pero sin limitación, infecciones por helmintos, tales como nematodos (gusanos redondos); (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Ancylostoma, Strongiloidiasis, Triquinosis, filariasis); trematodos (duela) (Esquistosomiasis, Clonorchiasis), cestodos (tenia) (Equinococcosis, Taeniasis saginata, Cisticercosis); gusanos viscerales, larva migratoria visceral (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, Anisaki sp., Phocanema sp.), larva migratoria cutánea (Ancylostoma braziliense, Ancylostoma caninum). Los compuestos de la presente invención son, en consecuencia, útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras. Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias mencionadas anteriormente también se puede contemplar para promotores de la función de receptores de quimiocinas si se contempla el suministro de compuesto suficiente para provocar la pérdida de expresión del receptor en células mediante la inducción de la internalización del receptor de quimiocina o el suministro del compuesto de un modo que dé como resultado la dirección errónea de migración de células.

En otro aspecto, la presente invención puede usarse para evaluar los agonistas o antagonistas específicos putativos de un receptor acoplado a proteína G. La presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para 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 los receptores de quimiocinas, por ejemplo, mediante inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida frente a un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para analizar su eficacia. Específicamente, estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en la investigación farmacéutica que implica las enfermedades mencionadas anteriormente. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de moduladores específicos putativos de los receptores de quimiocina. Además, se podrían usar compuestos de la presente invención para examinar la especificidad de receptores acoplados a proteína G que no se cree que sean receptores de quimiocinas, bien sirviendo como ejemplos de compuestos que no se unen o bien como variantes estructurales de compuestos activos en estos receptores que pueden ayudar a definir los sitios específicos de interacción.

Los compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir trastornos seleccionados de artritis reumatoide, osteoartritis, choque séptico, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión después de una reperfusión isquémica, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, infección microbacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injertos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, lesión por radiación, lesión alveolar hiperóxica, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, pemfigoide vesicular, 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 del colon, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveítis, Alzheimer, Glomerulonefritis y lupus sistémico eritematoso.

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

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

5 La terapia combinada para prevenir y tratar enfermedades y trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores, incluidos el asma y las enfermedades alérgicas, al igual que patologías autoinmunitarias 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 se conocen para dichos usos. Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de inflamación, los compuestos presentes se pueden usar junto con un antiinflamatorio o un analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de 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 antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de fosfodiesterasa o un antiinflamatorio supresor de citoquina, 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. De manera similar, los compuestos presentes se pueden administrar con un analgésico; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de magnesio o aluminio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxiefedrina; un antitusivo tal como la codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano; un diurético; y una antihistamina sedante o no sedante. De la misma manera, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/la prevención/la supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Estos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, concurrentemente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto se usa concurrentemente con uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contiene dichos fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente descripción.

Los ejemplos de otros ingredientes activos que pueden combinarse con un compuesto de la presente invención, bien administrado por separado o bien 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) inmunodepresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunodepresores de tipo FK-506; (d) antihistaminas (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimetoprima, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas de β_2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (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, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido triaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), 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 pirazonas (apazona, bezpiperilón, 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 reductores de colesterol tales como los inhibidores de la reductasa HMG-COA (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes anti diabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la glucosidasa a (acarbose) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferones (interferón alfa-2a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gama-1b); (m) compuestos antivirales tales como efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir y zalcitabina; (n) otros compuestos tales como el ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina y agentes quimioterapéuticos citotóxicos contra el cáncer. La relación en peso del compuesto de la presente invención respecto al segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de las dosis eficaces de cada ingrediente.

60 Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINES la relación de peso del compuesto de la presente invención respecto al AINES variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o como alternativa de aproximadamente 240:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y

otros ingredientes activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso se debería usar una dosis eficaz de cada ingrediente.

5 Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por “cantidad terapéuticamente eficaz” se quiere decir una cantidad de un compuesto de fórmula la que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar el estado de la enfermedad o la progresión de la enfermedad.

Dosificación y formulación

10 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en formas farmacéuticas de uso oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de ellas incluye formulaciones de liberación prolongada o controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma de administración intravenosa (en embolada o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas farmacéuticas que conocen bien los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

15 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función hepática y renal del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco que se necesita para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno.

20 A modo de orientación general, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día o, como alternativa, entre aproximadamente 1,0 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis variarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

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

Los compuestos se administran típicamente en una mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en este documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración que se pretende, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, siropes y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

35 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo de uso oral inerte farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármacos de uso oral se pueden combinar con cualquier vehículo de uso oral inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sean necesarios, se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas 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, goma de agar, bentonita, goma xantano y similares.

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

55 Los compuestos de la presente invención también pueden estar acoplados con polímeros solubles en forma de vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. 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 del ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque entrelazados o anfipáticos de hidrogeles. Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden

contener desde aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % – 95 % en peso basado en el peso total de las composiciones.

5 Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como derivados de lactosa, almidón, celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden utilizar diluyentes similares para fabricar comprimidos prensados. Tanto comprimidos como cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación prolongada para proporcionar una liberación controlada de medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos prensados pueden estar recubiertos con azúcar o estar recubiertos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubiertos entéricos para la disgregación selectiva en el aparato gastrointestinal. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente. En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol son vehículos adecuados para soluciones de uso parenteral. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tampón. Los antioxidantes tales como el bisulfito 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 de uso parenteral pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorobutanol.

20 Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este sector. Las formas de dosificación farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar tal como sigue:

Cápsulas

25 Se pueden preparar un gran número de cápsulas unidad rellenando cápsulas convencionales de gelatina duras de dos piezas cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

30 Una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como el aceite de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en la gelatina para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se deberían lavar y secar.

Comprimidos

35 Se pueden preparar comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación posea 100 miligramos de ingrediente 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 revestimientos apropiados para aumentar el buen sabor o retrasar la absorción.

Inyectable

40 Se puede preparar una composición de uso parenteral adecuada para su administración por inyección agitando el 1,5 % en peso del ingrediente activo en el 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución debería hacerse isotónica con cloruro sódico y esterilizarse.

Suspensión

45 Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 ml contengan 100 mg de ingrediente activo dividido finamente, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainilina. Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser aproximadamente de 0,1 a 100 miligramos del compuesto de Fórmula I y aproximadamente de 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma farmacéutica de comprimido, los compuestos de 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 farmacéutica típica se puede reducir con relación a la dosis habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administra en combinación. Particularmente cuando se proporciona en una única unidad de dosificación, el potencial para una interacción química entre los ingredientes activos combinados existe. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico en una sola unidad de dosificación, se formulan de modo que aunque los ingredientes activos se combinen en una sola unidad de dosificación, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir,

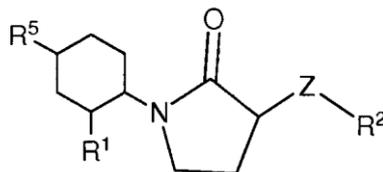
se reduce). Por ejemplo un ingrediente activo puede estar revestido entéricamente. Revistiendo entéricamente uno de los ingredientes activos es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el aparato gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que más bien se libere en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede estar revestido con un material que afecte a la liberación prolongada a la largo del aparato gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada puede estar revestido adicionalmente entéricamente de modo que la liberación de este componente se produzca solo en el intestino. Otro enfoque implicaría la formulación de un producto de combinación en el que uno de los componentes esté revestido con un polímero de liberación prolongada o entérica y el otro componente también esté revestido con un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados tal como se sabe en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, si se administran en una sola forma farmacéutica o se administran en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán fácilmente aparentes para los expertos en la técnica, una vez dispongan de la presente divulgación.

Obviamente, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención en vista de los contenidos anteriores. Debe entenderse, por lo tanto, que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede poner en práctica de otra manera que la descrita específicamente en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 Z se selecciona de -NR⁸C(O)- y -NR⁹-;

R¹ se selecciona de H, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁶ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁶;

10 R² se selecciona de grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁷;

R⁵ es NDR^{5a}R^{5a}

15 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e} en el que el alquilo se selecciona de etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, pentilo, hexilo; alilo sustituido con 0-1 R^{5e}; propinilo sustituido con 0-1 R^{5e} y un residuo carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₄ con 0-5 R^{5e}, en el que el residuo carbocíclico se selecciona de ciclopropilo y ciclobutilo;

R^{5e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{5f}R^{5f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{5f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

20 R⁶, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R'), NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC(O)H, (CR'R')_rS (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rSC(O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}C(O) (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rC(O)O (CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rOC(O) (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rOC(O)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}(CR'R')_rR^{6d}, (CR'R')_rNR^{6f}C(O)O (CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rC(=NR^{6f})NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNHC(=NR^{6f})NR^{6f}R^{6f}, (CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{6b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}S(O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CR'R')_rNR^{6f}S(O)₂(CR'R')_rR^{6b}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R⁶, alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R⁶, (CR'R')_rfenilo sustituido con 0-3 R^{6e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{6e};

alternativamente, dos R⁶ en átomos adyacentes en R¹ pueden unirse para formar un acetal cíclico;

30 R^{6a}, en cada aparición, se selecciona de H, metilo sustituido con 0-1 R^{6g}, alquilo C₂₋₆ sustituidos con 0-2 R^{6e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e} y alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e};

R^{6b}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{6e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e} y alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e};

R^{6d}, en cada aparición, se selecciona de alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{6e}, metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{6e} y haloalquilo C₂₋₄;

35 R^{6e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{6f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

R^{6g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{6b}, -C(O)OR^{6d}, -C(O)NR^{6f}R^{6f} y (CH₂)_rfenilo;

40 R⁷, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC(O)H, (CR'R')_rS (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC

5 (O) (CR'R'),R^{7b}, (CR'R')_rC (O) NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}C (O) (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rC (O) O (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rOC (O) (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rOC (O) NR^{7a} (CR'R')_rR^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}C (O) NR^{7a} (CR'R')_rR^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}C (O) O (CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rC (=NR^{7f}) NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNHC (=NR^{7f}) NR^{7f}R^{7f}, (CR'R')_rS (O)_p (CR'R')_rR^{7b}, (CR'R')_rS (O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}S (O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7f}S (O)₂ (CR'R')_rR^{7b}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R' y (CR'R')_rfenilo sustituido con 0-3 R^{7e};

alternativamente, dos R⁷ en átomos adyacentes en R² pueden unirse para formar un acetal cíclico;

10 R^{7a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo sustituido con 0-1 R^{7g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, un (CH₂)_r-residuo carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{7e};

R^{7b}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, un (CH₂)_r-residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-2 R^{7e};

15 R^{7d}, en cada aparición, se selecciona de alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{7e}, metilo, CF₃, haloalquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, un (CH₂)_r-residuo carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R^{7e};

20 R^{7e}, en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alqueno C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, C(O)O-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{7f}R^{7f} y (CH₂)_rfenilo;

R^{7f}, en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

R^{7g} se selecciona independientemente de -C(O)R^{7b}, -C(O)OR^{7d}, -C(O)NR^{7f}R^{7f} y (CH₂)_rfenilo;

R', en cada aparición, se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{6e}, alqueno C₂₋₈, alqueno C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆;

25 R⁸ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄;

R⁹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, -C(O)H y -C(O)-alquilo C₁₋₄;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

30 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

35 R¹ se selecciona de H, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R⁶, grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁶, en el grupo arilo se selecciona de fenilo y naftilo, y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁶, en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, picolinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo;

40 R² se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R⁷, en el que el heteroarilo se selecciona de indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolotrizinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo y tetrazolilo; y

R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo y ciclopropilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o 3, en el que:

5 R^6 , en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₈, alqueniolo C₂₋₈, alquiniolo C₂₋₈, (CH₂)_rC₃₋₆ cycloalkyl, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{6a}R^{6a}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rOR^{6d}, (CH₂)_rSH, (CH₂)_rC(O)H, (CH₂)_rSR^{6d}, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)R^{6b}, (CH₂)_rC(O)NR^{6a}R^{6a}, (CH₂)_rNR^{6f}C(O)R^{6b}, (CH₂)_rC(O)OR^{6d}, (CH₂)_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6a}, (CH₂)_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6a}, (CH₂)_rOC(O)R^{6b}, (CH₂)_rS(O)_pR^{6b}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{6a}R^{6a}, (CH₂)_rNR^{6f}S(O)₂R^{6b}, (CH₂)_rNR^{6f}S(O)₂NR^{6a}R^{6a}, haloalquilo C₁₋₆ y (CH₂)_rfenilo sustituido con 0-3 R^{6e}, y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-2 R^{6e}, en el que el sistema heterocíclico se selecciona de aziridinilo, azetidiniolo, pirrolilo, piperidinilo y morfolinilo;

R^{6a} , en cada aparición, se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo;

10 R^{6b} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo;

R^{6d} , en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo;

15 R^{6e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueniolo C₂₋₈, alquiniolo C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)₂, CF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{6f}R^{6f}, C(O)NHR^{6h}, C(O)Oalquilo C₁₋₅, (CH₂)_rOH, C(O)OH, (CH₂)_rC(O)NHSO²-R^{6h}, NHSO²-R^{6h}, (CH₂)_rtetrazolilo y (CH₂)_rfenilo y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^{6f} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo;

20 R^7 se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rO(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rSH, (CH₂)_rC(O)H, (CH₂)_rS(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rC(O)O(CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rOC(O)(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)O (CH₂)_rR^{7d}, (CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_rR^{7b}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}S(O)₂(CH₂)_rR^{7b}, haloalquilo C₁₋₆, adamantilo y (CH₂)_rfenilo sustituido con 0-3 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{7e}, en el que el sistema heterocíclico se selecciona de tienilo, piridinilo, benzotiazolilo y tetrazolilo;

25 R^{7a} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, prop-2-enilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂ciclopropilo y bencilo;

R^{7b} , en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclopropilo, CH₂-ciclopropilo, ciclohexilo, CH₂-ciclohexilo, CF₃, pirrolidinilo, morfolinilo, piperizenilo sustituido con 0-1 R^{7e} y azetidiniolo;

30 R^{7d} , en cada aparición, se selecciona de metilo, CF₃, CF₂CF₃, CHF₂, CH₂F, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y ciclopropilo;

R^{7e} , en cada aparición, se selecciona de alquilo C₁₋₆, alqueniolo C₂₋₈, alquiniolo C₂₋₈, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)₂, CF₃, (CH₂)_rO-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rOH, OH, SH, C(O)OH, C(O)NHR^{7h}, C(O)Oalquilo C₁₋₅, (CH₂)_rS-alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{7f}R^{7f}, (CH₂)_rC(O)NHSO²-R^{7h}, NHSO²-R^{7h} y (CH₂)_rfenilo, (CH₂)_rtetrazolilo;

35 R^{7f} , en cada aparición, se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo y fenilo; y

r es 0 o 1.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que:

40 R^7 , en cada aparición, se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CH₂)_rNR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rOH, (CH₂)_rOR^{7d}, (CH₂)_rSH, (CH₂)_rC(O)H, (CH₂)_rSR^{7d}, (CH₂)_rC(O)OH, (CH₂)_rC(O)R^{7b}, (CH₂)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)R^{7b}, (CH₂)_rC(O)OR^{7d}, (CH₂)_rOC(O)R^{7b}, (CH₂)_rOC(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}C(O)OR^{7d}, (CH₂)_rS(O)_pR^{7b}, (CH₂)_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7a}S(O)₂NR^{7a}R^{7a}, (CH₂)_rNR^{7f}S(O)₂R^{7b}, haloalquilo C₁₋₂, y (CH₂)_rfenilo sustituido con 0-3 R^{7e} y un (CH₂)_r-sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S sustituido con 0-3 R^{7e}, en el que el sistema heterocíclico se selecciona de tiofenilo, piridinilo, benzotiazolilo y tetrazolilo.

6. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que:

Z se selecciona de -NHC(O)- y -NH-;

R^1 se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁶ y-C(O)O-alquilo C₁₋₆; y

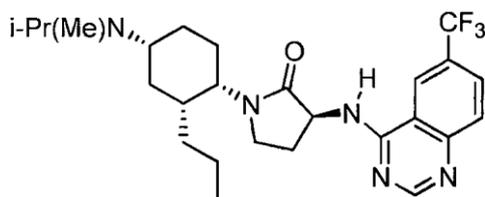
50 R^2 se selecciona de fenilo sustituido con 0-2 R⁷ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, sustituido con 0-3 R⁷, en el que el sistema heteroarilo se selecciona de quinazolinilo, triazinilo, pirimidinilo, picolinilo, isonicotinilo, furanilo, indolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo,

tiofenilo e isoxazolilo.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que:

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁶, -C(O)O-alquilo C₁₋₆.

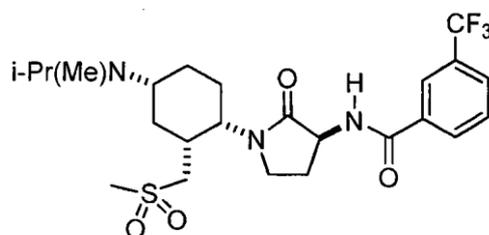
8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



5

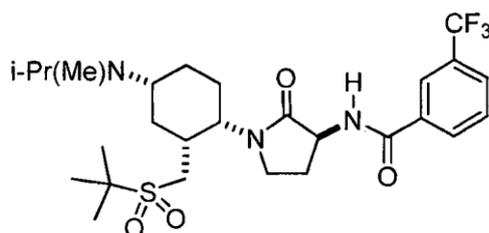
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la estructura

cis-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,

15 *trans*-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,

cis-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-terc-butilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,

trans-(3S)-1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-3-(6-terc-butilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,

cis-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida,

trans-(3S)-3-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida,

20 *cis*- y *trans*-(3S)-4-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida,

cis- y *trans*-(3S)-4-terc-butil-N-(1-(4-(terc-butilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1Hpirrol-2-carboxamida,

N-((3S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(Isopropil-metil-amino)-2-propil-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-il)-2-(3-isopropil-ureido)-5-trifluorometil-benzamida,

- 1-{2-[(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoi]-4-(trifluorometil)fenil}-3-etilurea,
- 1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-ciclopropilurea,
- 5 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
2-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)pirimidina-4-carboxamida,
3-terc-butil-4-hidroxi-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- 10 6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida,
2-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)isonicotinamida,
(S)-1-[(1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 15 (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona,
(S)-3-(6-fluoroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona,
(S)-3-(6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona,
- 20 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
3-(4-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilamino)quinazolin-6-il)benzoniitrilo,
(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona,
(S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4S)-4-(etil(isopropil)amino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona,
- 25 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
(S)-1-((1S,2R,4S)-4-(terc-butilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida,
- 30 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxamida,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida,
- 35 5-(4-clorofenil)-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)furan-2-carboxamida,
(S)-3-(6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(dimetilamino)-2-propilciclohexil)pirrolidin-2-ona,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 2-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(dietilamino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)pirimidina-4-carboxamida,

- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 (R)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 4-hidroxi-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-fenil-benzamida,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-fenilbenzamida,
- 5 N-óxido de N-((S)-1-((1S,2R, 4R)-4-(isopropil(metil) amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-fenilisonicotinamida,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indole-3-carboxamida,
- 10 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indole-2-carboxamida,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(metilsulfonamido)-5-(trifluorometil)benzamida,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzamida,
- 15 5-isopropil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(trifluorometilsulfonamido)benzamida,
 2-cloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida,
- 20 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-terc-butilbenzoato de metilo,
 ácido 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-terc-butilbenzoico,
 2-terc-butil-1-oxo-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)pirimidina-4-carboxamida,
- 25 (S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 (S)-1-((1S,2S,4S)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 30 (S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)pirrolidin-2-ona,
 6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2S,4R)-2-isopropil-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 35 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metilciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-2-etil-4-(isopropil(metil)amino)-ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-etilurea,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
 (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona,

- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metoximetil)ciclohexil)-3-(6-(2-metoxifenil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 5 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etoximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etoximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 10 1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etoximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-etilurea,
- N-((S)-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 15 1-(2-(((S)-1-((1S,2S,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxietil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-4-(trifluorometil)fenil)-3-etilurea,
- 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 20 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(tercbutil)pirimidina-4-carboxamida,
- 25 5-(4-clorofenil)-N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)furano-2-carboxamida,
- 1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-hidroxiopropil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 1-((1S,2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 35 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida,
- isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo,
- 40 isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo,
- isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-(3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)metilo,
- 45 isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo,
- isobutirato de ((1R,2S,5R)-5-(dimetilamino)-2-(2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)metilo,

- isobutirato de ((1R,2S,5R)-2-(3-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexil) metilo,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 2-amino-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida,
- 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 10 6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-fenilpicolinamida,
- 15 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(metilsulfonilmetil)-4-(neopentilamino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 4-cloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- 3-fenil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- 25 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-fenilpirazina-2-carboxamida,
- 3-fluoro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida,
- 30 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- (S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)pirrolidin-2-ona,
- 35 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida,
- 3,5-dicloro-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(metilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida,
- 40 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-(trifluorometil)picolinamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 6-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)picolinamida,

- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida,
- 5 2-amino-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometoxi)benzamida,
- 3-amino-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-óxido de N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 15 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-4-hidroxibenzamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(terc-butilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-fenilnicotinamida,
- 20 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 25 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- 30 3-terc-butil-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(propil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 35 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(etil(isopropil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 40 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-(isopropilsulfonilmetil)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indole-2-carboxamida,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona,
- 45 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(fenil)benzamida,
- ácido 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(etilsulfonilmetil)-4-(isopropil(metil)amino)ciclohexil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamoil)-5-terc-butylbenzoico,

- (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 5 (1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 10 (1R,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butil-4-hidroxibenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo
- 15 (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(2-terc-butilpicolinamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)-ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butil-4-hidroxibenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butilbenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 20 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-terc-butilpirimidina-4-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-terc-butilpicolinamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(3-fenilbenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 25 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-fenilpirazina-6-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,SR)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 30 (1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 35 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(4-(perfluoroetil)tiazol-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(4-terc-butiltiazol-2-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(4-(3-(trifluorometil)-fenil)tiazol-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 40 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(4-feniltiazol-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 45 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-feniltiazol-4-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-2-((S)-3-(2-terc-butil-5-furan-4-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(terc-butilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 5 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-(trifluorometil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 10 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-(3-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(2,5-diclorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 15 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-isopropilfenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-fluorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 20 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-fenilfuran-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3-fluorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3-cianofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 25 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3-metoxifenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-cianofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 30 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(3,4-difluorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-(4-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(3-(4-metoxifenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 35 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)furan-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-fenilfuran-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 40 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-feniltiofeno-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(2-feniltiofeno-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(2-(4-metoxifenil)tiofeno-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 45 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(1-metil-3-fenil-1Hpirazol-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-fenilisoxazol-5-carboxamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 5 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(6-terc-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)-3-(6-cloroquinazolin-4-ilamino-2-oxopirrolidin-1-il) ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S)- quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-il) ciclohexanocarboxilato de metilo
- 10 (1R,2S,5R)-5-(terc-butilamino)-2-((S) -2-oxo-3-(3-(trifluorometil)-benzamido)pirrolidin-1-il) ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo
- 15 (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(3-terc-butil-4-hidroxibenzamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo
- (1S,2S,5R)-2-((S)-3-(2-(4-clorofenil)furan-5-carboxamido)-2-oxopirrolidin-1-il)-5-(isopropil(metil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo
- 20 3-((1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoato de etilo
- ácido 3-((1S,2S,5R)-5-(isopropil(metil)amino)-2-((S)-2-oxo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)pirrolidin-1-il)ciclohexil)propanoico
- (S)-1-((1R,2S,4S)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona, o
- 25 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(isopropil(metil)amino)-2-metoxiciclohexil)-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-2-ona.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.
13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1-11.
- 30 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para usar en el tratamiento de trastornos seleccionados de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, nefritis glomerular, asma, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, trasplante de órganos y cáncer.
- 35 15. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad del receptor de quimiocinas en un paciente con necesidad de ello.
- 40 16. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5 en un paciente con necesidad de ello.
17. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de MCP-1 en un paciente con necesidad de ello.
- 45 18. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de MCP-1 β y de RANTES que está mediada por el receptor de CCR5 en un paciente con necesidad de ello.
19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de CCR2 y CCR5 en un paciente con necesidad de ello.

20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en un trastorno seleccionado de alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis de suero nefrotóxica, nefritis glomerular, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, transplante de órganos y cáncer.

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en un trastorno seleccionado de asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis y artritis reumatoide.

5