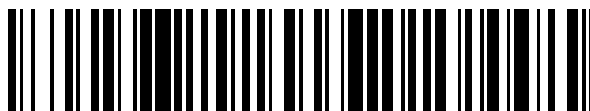


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 379**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 207/27 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011 E 11704004 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2534158**

54 Título: **Derivados de bencilpirrolidinona como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas**

30 Prioridad:

09.02.2010 US 302585 P

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

19.03.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 05843-4000 , US**

72 Inventor/es:

**MANGION, IAN, K.;
CARTER, PERCY, H.;
DUAN, JINGWU y
TEBBEN, ANDREW J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 379 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 de bencilpirrolidinona como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas

La presente invención se refiere, en general, a moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas, en particular, bencilpirrolidinona, composiciones farmacéuticas que contienen la misma, y la misma para su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, y en particular, artritis reumatoide y rechazo de trasplante.

Antecedentes de la invención

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas, de peso molecular 6-15 kDa, que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en: Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445 y Rollins, *Blood* 1997, 90, 909-928). Hay dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas o no por un único aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). La quimiocina CXC, tal como la interleucina-8 (IL-8), proteína-2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y proteína de actividad estimulante del crecimiento de melanomas (MGSA) son quimiotácticas principalmente 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 de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalcina (una quimiocina CX₃C) que no se clasifican en ninguna de las subfamilias principales de quimiocinas.

Las quimiocinas se unen a receptores de superficie de células específicas que pertenecen a la familia de las proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a la proteína G (revisado en: Horuk, *Trends Pharm. Sci.* 1994, 15, 159-165) que se denominan "receptores de quimiocinas". Con la unión de sus ligandos relacionados, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular mediante las proteínas G trímeras asociadas, produciéndose, entre otras respuestas, un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración de células. Hay al menos diez receptores de quimiocinas humanos que se unen o responden a quimiocinas CC con el siguiente patrón característico (revisado en Zlotnik y col., *Immunity* 2000, 12, 121): CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] (Neote y col., *Cell* 1993, 72, 415-425, y Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo 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] (Samson 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") [I-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 and Cell Biol.* 1997, 16, 1249-1256); y CCR-11 [MCP-1, MCP-2 y MCP-4] (Schweickart y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 9550).

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

Las quimiocinas y sus receptores relacionados participan como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladores que incluyen asma y enfermedades alérgicas, además de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (revisado en: Carter, P.H., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002, 6, 510; Trivedi y col., *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191; Saunders y col., *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80; Premack y col., *Nature Medicine* 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina proteína-1 inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α) y su receptor el receptor 1 de quimiocinas CC (CCR-1) desempeñan una función crucial en atraer leucocitos a sitios de inflamación y en posteriormente activar estas células. Cuando la quimiocina MIP-1 α se une a CCR-1, induce un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación celular y la promoción de la migración de leucocitos.

Además, la demostración de las propiedades quimiotácticas de MIP-1 α en seres humanos se ha proporcionado

experimentalmente. Sujetos humanos, cuando se inyectaron intradérmicamente con MIP-1 α , experimentaron una rápida y significativa entrada de leucocitos al sitio de inyección (Brummet, M.E., J. Immun. 2000, 164, 3392-3401).

Las quimiocinas y sus receptores relacionados participan como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores que incluyen asma y enfermedades alérgicas; además de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple; y enfermedades metabólicas tales como aterosclerosis y diabetes (revisado en: Charo y col., New Eng. J. Med. 2006, 354, 610-621; Gao, Z. y col., Chem. Rev. 2003, 103, 3733; Carter, P.H., Curr. Opin. Chem. Biol. 2002, 6, 510; Trivedi y col., Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191; Saunders y col., Drug Disc. Today 1999, 4, 80; Premack y col., Nature Medicine 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina quimioatrayente-1 de monocitos (MCP-1) y su receptor el receptor 2 de quimiocinas CC (CCR-2) desempeñan una función crucial en atraer leucocitos a sitios de inflamación y en posteriormente activar estas células. Cuando la quimiocina MCP-1 se une a CCR-2, induce un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular y la promoción de la migración de leucocitos. La demostración de la importancia de la interacción MCP-1/CCR-2 se ha proporcionado por experimentos con ratones genéticamente modificados.

Los ratones MCP-1 $-/-$ no pudieron reclutar monocitos en sitios de inflamación después de varios tipos diferentes de exposición inmunitaria (Lu y col., J. Exp. Med. 1998, 187, 601). Asimismo, los ratones de CCR-2 $-/-$ no pudieron reclutar monocitos ni producir interferón- γ cuando se expusieron a diversos agentes exógenos; además, los leucocitos de ratones que carecen de CCR-2 no migraron en respuesta a MCP-1 (Boring y col., J. Clin. Invest. 1997, 100, 2552), demostrándose así la especificidad de la interacción MCP-1/CCR-2. Otros dos grupos han informado independientemente de resultados equivalentes con diferentes cepas de ratones CCR-2 $-/-$ (Kuziel y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 12053, y Kurihara y col., J. Exp. Med. 1997, 186, 1757). La viabilidad y la salud generalmente normal de los animales MCP-1 $-/-$ y CCR-2 $-/-$ es notable porque la interrupción de la interacción MCP-1/CCR-2 no induce crisis fisiológica. Considerados juntos, estos datos llevan a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de MCP-1 serían útiles en el tratamiento de varios trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (revisado en: Fera, M. y col., Exp. Opin. Ther. Patents 2006, 16, 49; y Dawson, J. y col., Exp. Opin. Ther. Targets 2003, 7, 35). Esta hipótesis se ha validado ahora en varios modelos de enfermedad en animales diferentes, como se describe más adelante.

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

Se mostró que un anticuerpo para MIP-1 α mejoraba la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), un modelo de esclerosis múltiple, en ratones (Karpus, W.J. y col., J. Immun. 1995, 5003-5010). Asimismo, los síntomas de enfermedad inflamatoria podrían controlarse mediante la administración directa de anticuerpos para MIP-1 α a ratones con artritis inducida por colágeno (Lukacs, N.W. y col., J. Clin. Invest. 1995, 95, 2868-2876).

Se sabe que MCP-1 está regulada por incremento en pacientes que desarrollan síndrome de bronquiолitis obliterante después de trasplante de pulmón (Reynaud-Gaubert, M. y col., J. Heart Lung Transplant., 2002, 21, 721-730; Belperio, B. y col., J. Clin. Invest. 2001, 108, 547-556). En un modelo murino de síndrome de bronquiолitis obliterante, la administración de un anticuerpo para MCP-1 condujo a la atenuación de la obliteración de las vías respiratorias; asimismo, ratones CCR2 $-/-$ fueron resistentes a obliteración de las vías respiratorias en este mismo modelo (Belperio, J. 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 de rechazo de órganos tras el trasplante. Además, los estudios han mostrado que la alteración del eje de MCP-1/CCR2 pudo prolongar la supervivencia del trasplante de islotes (Lee, I. y col., J. Immunol. 2003, 171, 6929; Abdi, R. y col., J. Immunol. 2004, 172, 767). En modelos de injerto de rata se mostró que CCR2 y MCP-1 se regulaban por incremento en injertos que desarrollan vasculopatía del injerto (Horiguchi, K. y col., J. Heart Lung Transplant. 2002, 21, 1090). En otro estudio, la terapia génica anti-MCP-1 atenúo la vasculopatía del injerto (Saiura, A. y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004, 24, 1886). Un estudio describió la inhibición de la formación de neointima de injerto de vena experimental por bloqueo de MCP-1 (Tatewaki, H. y col., J. Vasc. Surg. 2007, 45, 1236).

Otros estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de asma. El secuestro de MCP-1 con un anticuerpo neutralizante en ratones expuestos a albúmina de huevo produjo una disminución significativa en la hipersensibilidad e inflamación bronquial (Gonzalo, J-A. y col., J. Exp. Med. 1998, 188, 157). Demostró ser posible reducir la inflamación alérgica de las vías respiratorias en ratones expuestos a huevos de *Schistosoma mansoni* mediante la administración de anticuerpos para MCP-1 (Lukacs, N.W. y col., J. Immunol. 1997, 158, 4398). De acuerdo con esto, ratones MCP-1 $-/-$ mostraron una respuesta reducida a la exposición a huevo de *Schistosoma mansoni* (Lu, B. y col., J. Exp. Med. 1998, 187, 601).

Otros estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de enfermedad renal. La administración de anticuerpos para MCP-1 en un modelo murino de glomerulonefritis

produjo una disminución significativa en la formación de media luna glomerular y deposición de colágeno tipo I (Lloyd, C.M. y col., J. Exp. Med. 1997, 185, 1371). Además, ratones MCP-1 $-/-$ con nefritis inducida por suero nefrotóxico mostraron significativamente menos lesión tubular que sus homólogos MCP-1 $+/+$ (Tesch, G.H. y col., J. Clin. Invest. 1999, 103, 73).

- 5 Varios estudios han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. Ratones CCR2 $-/-$ mostraron supervivencia prolongada y enfermedad renal reducida con respecto a sus homólogos WT en un modelo murino de lupus eritematoso sistémico (Perez de Lema, G. y col. J. Am. Soc. Neph. 2005, 16, 3592). Estos datos están de acuerdo con la actividad modificadora de la enfermedad encontrada en estudios recientes sobre delección genética de MCP-1 (Shimizu, S. y col. Rheumatology (Oxford) 2004, 43, 1121; Tesch, G.H. y col., J. Exp. Med. 1999, 190, 1813) o administración de un péptido antagonista de CCR2 (Hasegawa, H. y col. Arthritis & Rheumatism 2003, 48, 2555) en modelos de roedor de lupus.

10 Se observó un sorprendente aumento de 30 veces en linfocitos de la lámina propia de CCR2⁺ en los intestinos delgados de pacientes con Crohn con respecto a íleon no enfermo (Connor, S.J. y col., Gut 2004, 53, 1287). También es de observar que hubo una expansión en el subconjunto de monocitos CCR2⁺/CD14⁺/CD56⁺ circulantes en pacientes con enfermedad de Crohn activa con respecto a controles. Varios estudios de roedor han demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de enfermedad de Crohn/colitis. Ratones CCR-2 $-/-$ se protegieron de los efectos de la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico (Andres, P.G. y col., J. Immunol. 2000, 164, 6303). La administración de un antagonista de molécula pequeña de CCR2, CCR5 y CXCR3 (afinidades de unión murinas = 24, 236 y 369 nM, respectivamente) también protegió contra la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico (Tokuyama, H. y col., Int. Immunol. 2005, 17, 1023). Finalmente, ratones MCP-1 $-/-$ mostraron lesión colónica sustancialmente reducida (tanto macroscópica como histológica) en un modelo de colitis inducida por haptenos (Khan, W.I. y col., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006, 291, G803).

25 Dos informes describieron la expresión en exceso de MCP-1 en células epiteliales intestinales y la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino (Reinecker, H.C. y col., Gastroenterology 1995, 108, 40, y Grimm, M.C. y col., J. Leukoc. Biol. 1996, 59, 804).

30 Un estudio describió la asociación del polimorfismo promotor en el gen MCP-1 con esclerodermia (esclerosis sistémica) (Karrer, S. y col., J. Invest. Dermatol. 2005, 124, 92). En modelos relacionados de fibrosis de tejido, la inhibición del eje CCR2/MCP-1 reduce la fibrosis en piel (Yamamoto, T. y col., J. Invest. Dermatol. 2003, 121, 510; Ferreira, A.M. y col., J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 1900), pulmón (Okuma, T. y col., J. Pathol. 2004, 204, 594; Gharraee-Kermani, M. y col., Cytokine 2003, 24, 266), riñón (Kitagawa, K. y col., Am. J. Pathol. 2004, 165, 237; Wada, T. y col., J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 940), corazón (Hayashidani, S. y col., Circulation 2003, 108, 2134) e hígado (Tsuruta, S. y col., Int. J. Mol. Med. 2004, 14, 837).

35 Un estudio ha demostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de alveolitis. Cuando ratas con lesión pulmonar por complejo inmune de IgA se trataron intravenosamente con anticuerpos producidos contra MCP-1 de rata (JE), los síntomas de alveolitis se aliviaron parcialmente (Jones, M.L. y col., J. Immunol. 1992, 149, 2147).

40 Varios estudios han mostrado el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de cáncer (revisado en: Craig, M.J. y col., Cancer Metastasis Rev. 2006, 25, 611; Conti, I., Seminars in Cancer Biology 2004, 14, 149; Giles, R., Curr. Cancer Drug Targets 2006, 6, 659). Cuando ratones inmunodeficientes que llevan células de carcinoma de mama humano se trataron con un anticuerpo anti-MCP-1 se observaron la inhibición de micrometástasis de pulmón y aumentos en la supervivencia (Salcedo, R. y col., Blood 2000, 96, 34-40). Usando especímenes de tumor clínico humano, la expresión de CCR2 se asoció a progresión de cáncer de próstata (Lu, Y. y col., J. Cell. Biochem. 2007, 101, 676). *In vitro*, se ha mostrado que la expresión de MCP-1 media en el crecimiento e invasión de células de cáncer de próstata (Lu, Y. y col., Prostate 2006, 66, 1311); además, MCP-1 expresada por células de cáncer de próstata indujo progenitores de la médula ósea humana para la resorción ósea (Lu, Y. y col., Cancer Res. 2007, 67, 3646).

50 Múltiples estudios han descrito el posible valor terapéutico del antagonismo de la interacción MCP-1/CCR2 en el tratamiento de reestenosis. En seres humanos, niveles de MCP-1 se correlacionan directamente con el riesgo de reestenosis (Cipollone, F. y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001, 21, 327). Ratones deficientes en CCR2 o en MCP-1 mostraron reducciones en el área de la íntima y en la relación de la íntima/media (con respecto a compañeros de camada naturales) después de lesión arterial (Roque, M. y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002, 22, 554; Schober, A. y col., Circ. Res. 2004, 95, 1125; Kim, W.J. y col., Biochem Biophys. Res. Commun. 2003, 310, 936). En ratones, la transfección de un inhibidor negativo dominante de MCP-1 en el músculo esquelético (Egashira, K. y col., Circ. Res. 2002, 90, 1167) también redujo la hiperplasia de la íntima después de lesión arterial. El bloqueo de CCR2 usando un anticuerpo neutralizante redujo la hiperplasia de la neointima después de colocación de prótesis endovascular en primates (Horvath, C. y col., Circ. Res. 2002, 90, 488).

Dos informes describen la expresión en exceso de MCP-1 en ratas con traumatismo cerebral inducido (King, J.S. y col., *J. Neuroimmunol.* 1994, 56, 127, y Berman, J.W. y col., *J. Immunol.* 1996, 156, 3017). Además, estudios han mostrado que tanto ratones CCR2 -/ (Dimitrijevic, O.B. y col., *Stroke* 2007, 38, 1345) como MCP-1 -/ (Hughes, P.M. y col., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002, 22, 308) están parcialmente protegidos de lesión por isquemia/reperfusión.

5 Se sabe que los monocitos/macrófagos desempeñan una función importante en el desarrollo de dolor neuropático (Liu, T. y col., *Pain* 2000, 86, 25). De acuerdo con esta noción, una posible función para CCR2 en el tratamiento de tanto dolor inflamatorio como neuropático se ha descrito recientemente. Ratones CCR2 -/ mostraron respuestas alteradas a dolor inflamatorio con respecto a sus homólogos WT, que incluye comportamiento de dolor reducido después de inyección intraplantar de formalina y alodinia mecánica ligeramente reducida después de inyección intraplantar de CFA (Abbadie, C. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 2003, 100, 7947). Además, ratones CCR2 -/ no mostraron alodinia mecánica significativa después de la lesión del nervio ciático. Asimismo, un antagonista de CCR2 de molécula pequeña redujo la alodinia mecánica a ~80 % de los niveles antes de la lesión después de la administración por vía oral (Abbadie, C. y col., documento WO 2004/110376).

15 Un estudio describió la función crítica de MCP-1 en cardiomiopatía isquémica (Frangogiannis, N.G. y col., *Circulation* 2007, 115, 584). Otro estudio describió la atenuación de insuficiencia cardíaca experimental tras la inhibición de MCP-1 (Hayashidani, S. y col., *Circulation* 2003, 108, 2134).

Otros estudios han proporcionado pruebas de que MCP-1 se expresa en exceso en diversos estados de enfermedad no mencionados anteriormente. Estos informes proporcionan pruebas correlativas de que los antagonistas de MCP-1 podrían ser terapéuticos útiles para tales enfermedades. Otro estudio ha demostrado la expresión en exceso de MCP-1 en aloinjertos cardíacos de roedor, sugiriendo una función para MCP-1 en la patogénesis de arteriosclerosis por trasplante (Russell, M.E. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 6086). La expresión en exceso de MCP-1 se ha observado en las células endoteliales de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Antoniades, H.N. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 5371). Similarmente, la expresión en exceso de MCP-1 se ha observado en la piel de pacientes con psoriasis (Deleuran, M. y col., *J. Dermatol. Sci.* 1996, 13, 228, y Gillitzer, R. y col., *J. Invest. Dermatol.* 1993, 101, 127); también se ha informado de hallazgos correlativos con predominancia de células CCR2+ (Vestergaard, C. y col., *Acta Derm Venerol.* 2004, 84, 353). Finalmente, un informe reciente ha mostrado que MCP-1 se expresa en exceso en los cerebros y líquido cefalorraquídeo de pacientes con demencia asociada al VIH-1 (Garzino-Demo, A., documento WO 99/46991).

30 Además, se ha mostrado que el polimorfismo de CCR2 se asocia a sarcoidosis al menos en un subconjunto de pacientes (Spagnolo, P. y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 168, 1162).

Debe también observarse que CCR-2 participa como co-receptor para algunas cepas del VIH (Doranz, B.J. y col., *Cell* 1996, 85, 1149). También se ha determinado que el uso de CCR-2 como co-receptor del VIH puede correlacionarse con progresión de la enfermedad (Connor, R.I. y col., *J. Exp. Med.* 1997, 185, 621). Este hallazgo está de acuerdo con el reciente hallazgo de que la presencia de un mutante de CCR-2, GCR2-64I, se correlaciona positivamente con la aparición retardada del VIH en la población humana (Smith, M.W. y col., *Science* 1997, 277, 959). Aunque MCP-1 no se ha implicado en estos procesos, puede ser que los antagonistas de MCP-1 que actúan mediante la unión a CCR-2 puedan tener efectos terapéuticos beneficiosos en retrasar la progresión de la enfermedad a SIDA en pacientes infectados por el VIH.

40 Debe observarse que CCR2 también es el receptor para las quimiocinas humanas MCP-2, MCP-3 y MCP-4 (Luster, *New Eng. J. Med.* 1998, 338, 436-445). Como los nuevos compuestos de fórmula (I) descritos en el presente 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 y MCP-4 que estén mediadas por CCR-2. Por consiguiente, cuando se hace referencia en el presente documento a "antagonismo de MCP-1", debe asumirse que esto es equivalente a "antagonismo de la estimulación de quimiocinas de CCR-2".

45 Lihi Yang y col., *J. Med. Chem.*, vol. 50, nº 11, 2007, desvelan una 3-piperidinil-1-ciclopentanocarboxamida como andamiaje para los potentes agonistas del receptor CCR2.

El documento WO 2004/092124 desvela moduladores heterocíclicos de benzoxazinil-amidociclopentilo del receptor CCR2.

50 El documento US 2004/167156 desvela moduladores de tetrahidropiraniil-ciclopentil-tetrahidropiridopiridina del receptor CCR2.

El documento WO 2004/082616 desvela moduladores de amidas heterocíclicas de tetrahidropiraniil-ciclopentilo del receptor CCR2.

El documento WO 2005/021500 desvela derivados cíclicos como moduladores de MCP-1.

El documento WO 2005/105092 desvela moduladores de tetrahidropiranyl-ciclopentil-amida 3,3-disustituidos de la actividad de receptores de quimiocinas.

El documento US 2007/238723 desvela moduladores heterocíclicos de benzoxazinil-amidociclopentilo del receptor CCR2.

Sumario de la invención

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona novedosos antagonistas o agonistas/antagonistas parciales de la actividad de receptores de MCP-1 o CCR-2, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

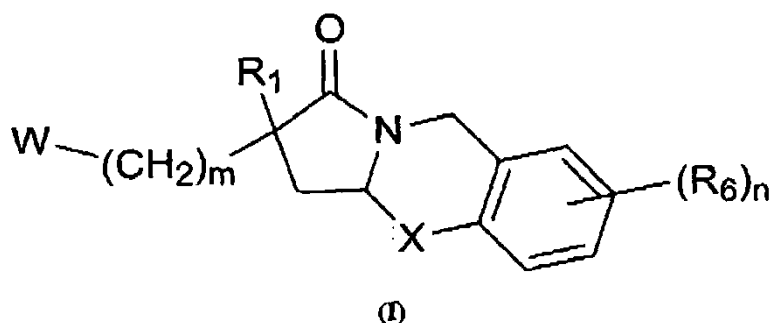
10 La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) definida más adelante o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide y rechazo de trasplante.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) definida más adelante o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

15 La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) definida más adelante o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en terapia.

La presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) definida más adelante o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

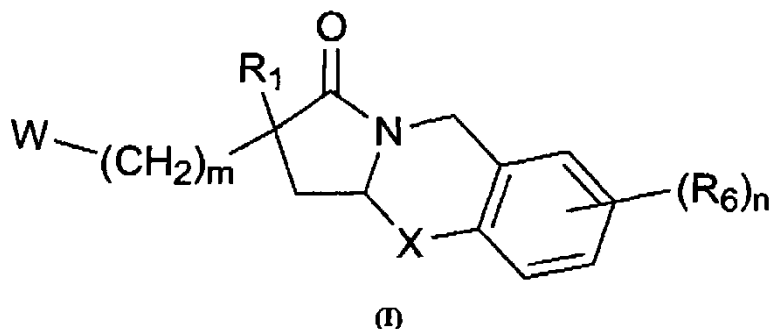
20 Estas y otras características de la invención, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento de los inventores de que los compuestos de fórmula (I):



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que m, n, W, X, R¹ y R⁶ se definen más adelante, son moduladores eficaces de la actividad de MCP-1 y de quimiocinas.

Descripción detallada de la presente invención

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



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X es O o CH₂;

W es un -NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 20 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el

átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 1-4;

n es 0-2;

5 R₁ es H o alquilo;

R₂ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};

R₃ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};

10 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O, -NR₁₄R₁₄ o arilalquilo;

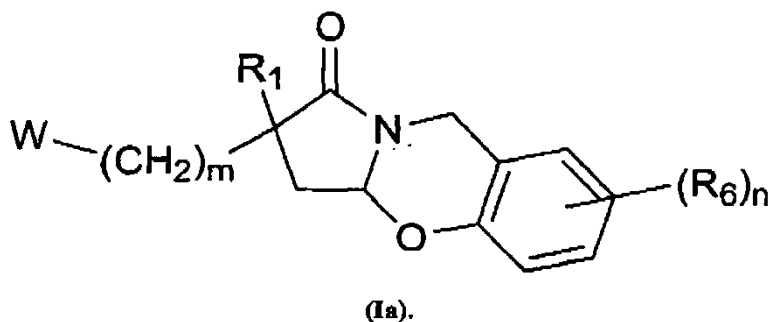
15 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O, -NR₁₄R₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

20 R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄, =O, -NR₂₄R₂₄ o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en el que "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "heterociclilo", "heteroarilo" y "alcoxi" son como se definen en la reivindicación 1.

25 En otra realización, compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



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

30 X es O o CH₂;

W es un -NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 15 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 1-3;

35 n es 0-2;

R₁ es H o alquilo;

R₂ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};

R₃ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};

5 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O o arilalquilo;

10 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

15 R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄, =O o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

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

X es O o CH₂;

W es un -NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

25 m es 1-2;

n es 1-2;

R₁ es H o alquilo;

R₂ es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};

R₃ es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};

30 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo;

35 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

40 R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

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

X es O;

W es un $-NR_2R_3$ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a} ;

m es 1-2;

5 n es 1-2;

R_1 es H o alquilo;

R_2 es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a} ;

R_3 es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a} ;

10 R_6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{9a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ o arilalquilo;

15 R_{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} ;

R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} ;

R_{14a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OR_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{24}$ o arilalquilo; y

20 R_{24} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

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

X es O;

25 W es un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a} ;

m es 1-2;

n es 1-2;

R_1 es H o alquilo;

30 R_6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OR_{14}$, $-OCF_3$, $-OR_{14}$ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{14a} ;

35 R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} ;

R_{14a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OR_{24}$, $-OCF_3$, $-OR_{24}$ o arilalquilo; y

R_{24} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

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

X es O;

W es un anillo que contiene nitrógeno de 5 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 1-2;

5 n es 1-2;

R₁ es H o alquilo;

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

10 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

15 R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

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

20 X es O;

W es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 2;

25 n es 1-2;

R₁ es H o alquilo;

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

30 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, en el que el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

35 R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

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

X es O;

40 W es pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que el anillo (i) está unido mediante un átomo de nitrógeno y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 2;

n es 1-2;

R₁ es H o isopropilo;

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de Cl, Br, F, t-butilo, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃ y fenilo opcionalmente sustituido con Cl, Br, F o I;

5 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de metilo, -CF₃, -CF₂CF₃, arilo, Cl, F, Br, -C(=O)OH, -OCF₃, -OH o bencilo.

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

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

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación de la actividad de quimiocinas o de receptores de quimiocinas.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación de la actividad del receptor CCR-2.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación de la actividad de MCP-1 que está mediada por el receptor CCR-2.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de trastornos seleccionados de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por el VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral física o químicamente inducido, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, rechazo de trasplante, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis y cáncer renal, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación del tratamiento de psoriasis.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de artritis psoriásica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de alergias, por ejemplo, piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el

tratamiento de carcinoma hepatocelular.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de osteoporosis.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de fibrosis renal.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias que están al menos parcialmente mediadas por CCR-2.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la modulación de la actividad de CCR2.

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

15

20

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

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

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en la modulación de la actividad de quimiocinas o de receptores de quimiocinas.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para la modulación de la actividad del receptor CCR-2.

30 En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en la modulación de la actividad de MCP-1 que está mediada por el receptor CCR-2.

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

35

40

45 En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, preferentemente, enfermedades inflamatorias que están al menos parcialmente mediadas por CCR-2.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos para la modulación de actividad de CCR-2.

50 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, dicho trastorno está seleccionado de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares,

- 5 enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por el VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral física o químicamente inducido, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, rechazo de trasplante, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis y cáncer renal, preferentemente, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.
- 10 En otra realización adicional, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más principios activos en terapia.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.
- En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un novedoso artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que establece que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- En otra realización preferida, la presente invención proporciona un novedoso artículo de fabricación, que comprende además: (d) un segundo recipiente; en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro de o fuera del segundo recipiente.
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un novedoso artículo de fabricación, que comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que establece que la composición farmacéutica puede usarse en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar una enfermedad inflamatoria.
- 30 La invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención también engloba todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención observados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse conjuntamente con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización puede combinarse con todos y cada uno de los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

Definiciones

- 40 Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es muy conocido en la técnica cómo para preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos los isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se desean todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas geométricas de isómeros de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica.
- 45

- 50 Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede mostrar una actividad superior en comparación con el otro. Por tanto, todas las estereoquímicas se consideran que son una parte de la presente invención. Cuando se requiera, la separación del material racémico puede lograrse mediante HPLC usando una columna quiral o mediante una resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Young S.D. y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995, 2602-2605.

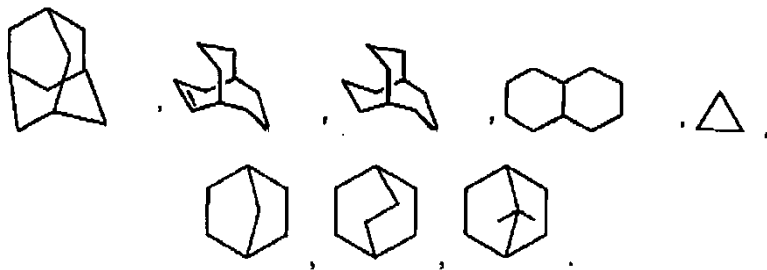
El término “sustituido”, como se usa en este documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o anillo designado están sustituidos con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo o átomo de anillo designado y que la sustitución produzca un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo.

- 5 Cuando cualquier variable (por ejemplo R_4) se produce 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. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con $(R_4)_m$ y m es 0-3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R_4 y R_4 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R_4 . Por tanto, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles si tales combinaciones producen compuestos estables.

- 10 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse mediante un átomo cualquiera en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles si tales combinaciones producen compuestos estables.

- 15 Como se usa en el presente documento, “alquilo” pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifático saturados ramificados como de cadena lineal que contienen 1 a 20 carbonos, preferentemente 1 a 10 carbonos, más preferentemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

- 20 A menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferentemente 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden condensarse con 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



- 30 Cuando los grupos alquilo como se han definido anteriormente tienen enlaces sencillos para la unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos “alquileno”.

“Halo” o “halógeno” como se usan en el presente documento se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo; y “haloalquilo” pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifático saturado ramificado como de cadena lineal, por ejemplo CF_3 , que tienen el número especificado 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 $(2v+1)$).

- 35 A menos que se indique lo contrario, el término “arilo” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción de anillo (tales como fenilo o naftilo, que incluye 1-naftilo y 2-naftilo).

A menos que se indique lo contrario, el término “alcoxi” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo anteriores ligados a un átomo de oxígeno.

- 40 Como se usa en este documento, el término “heterociclilo” o “sistema heterocíclico” pretende significar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que está constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono dando como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el

compuesto resultante es estable. Si se observa específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Como se usa en este documento, el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende significar un anillo aromático heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que está constituido por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que está constituido por N, O y S y es de naturaleza aromática.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolínilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo y pirimidinilo. También están incluidos anillos condensados y espirocompuestos que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

El término "ciano" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -NO₂.

El término "hidroxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo OH.

El término "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que están dentro del alcance del juicio médico acertado adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales de ácido o base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos 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 parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmídico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., pág. 1418 (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco.

El término "profármacos" como se emplea en el presente documento incluye ésteres, carbamatos y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula I con agentes acilantes sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo empleando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

Diversas formas de profármacos son muy conocidas en la técnica y se describen en:

a) Wermuth, C.G. y col., The Practice of Medicinal Chemistry, Cap. 31 (Academic Press, 1996);

b) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs (Elsevier, 1985);

c) Krause, B.R. y col., Capítulo 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", Inflammation: Mediators and Pathways, Ruffolo, Jr., R.R. y col., eds., pág. 173-198 (CRC Press, Inc., 1995); y

d) Testa, B. y col., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism (Wiley-VCH, 2003).

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

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R y/o presentan polimorfismo. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diaestereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diaestereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diaestereoméricos o enantioméricos, pueden separarse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccionada.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento, uso y almacenamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende personificar compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para inhibir MCP-1 o eficaces para tratar o prevenir trastornos inflamatorios.

Como se usa en este documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad, pero todavía no se le ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, producir la regresión del estado de enfermedad.

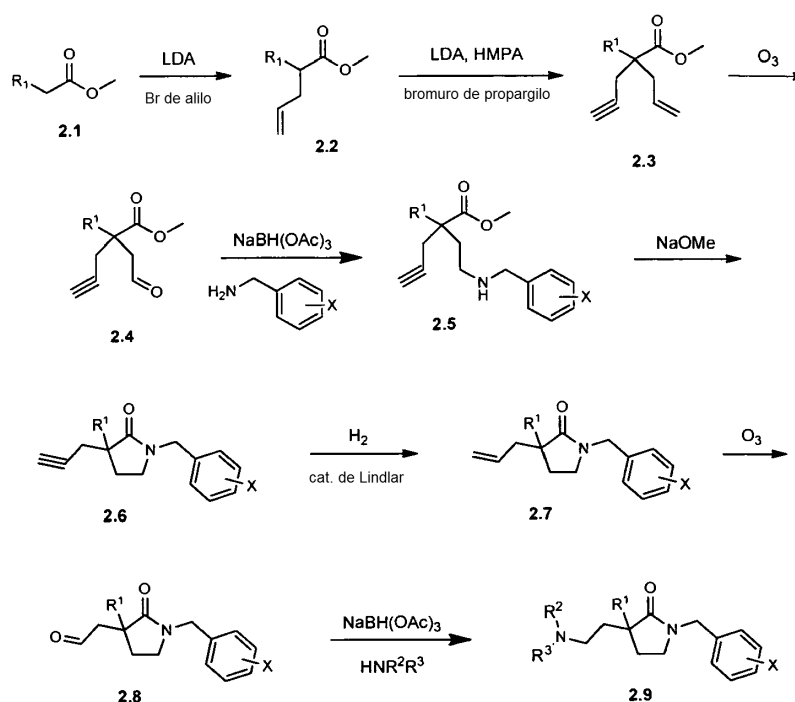
Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas muy conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o variaciones de los mismos como se aprecia por aquellos expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante.

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. Por tanto, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos más adelante debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento final, se eligen para que sean las condiciones habituales para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocidas por un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán rápidamente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse procedimientos alternativos. Esto requerirá algunas veces un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de procedimiento particular respecto a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una recopilación fidedigna que describe las muchas alternativas para el médico cualificado es Greene y col. (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición (Wiley and Sons, 1999)).

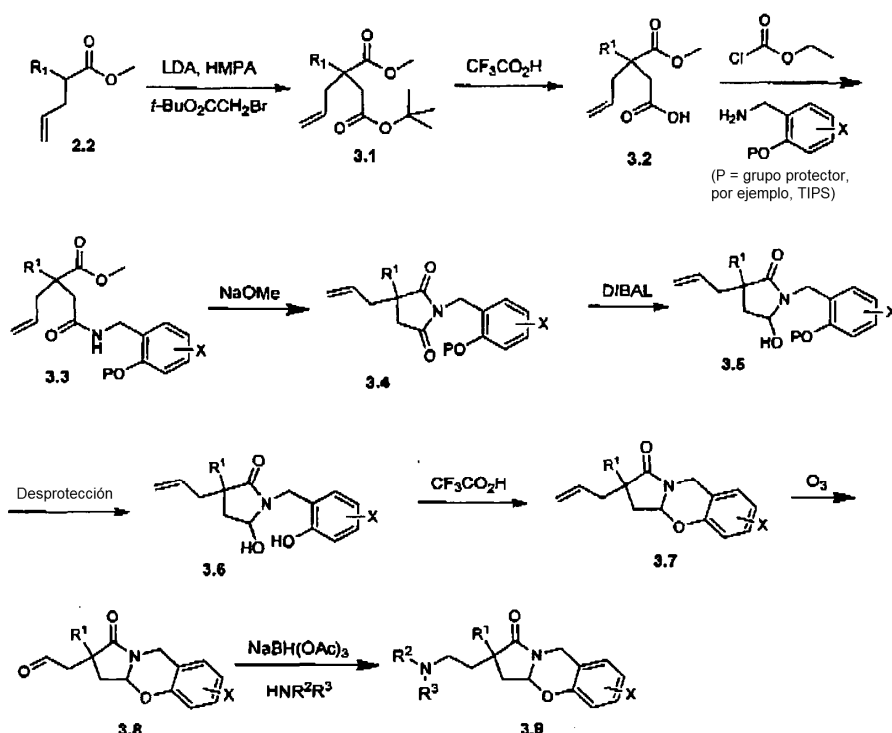
Algunos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por las rutas brevemente explicadas en el Esquema 1. La alilación del material de partida de éster 2.1 puede lograrse tratando con una base tal como diisopropilamida de litio (LDA), seguido de bromuro de alilo para dar el compuesto 2.2. La desprotonación de 2.2 con LDA de nuevo y reacción de bromuro de propargilo debe proporcionar el producto intermedio de éster 2.3. La propargilación del enolato impedido generado a partir de 2.2 puede acelerarse con la presencia de hexametiltfosforamida. El resto de olefina en 2.3 puede degradarse selectivamente mediante ozonólisis y procesamiento reductor tal como trifenilfosfina. El aldehído 2.4 resultante puede acoplarse con bencilamina funcionalizada bajo condiciones reductoras usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para dar el producto intermedio de γ -lactama 2.5. El posterior tratamiento con una base tal como metóxido de sodio debe dar el producto intermedio de γ -lactama 2.6. Tras la reducción parcial del acetileno con catalizador de Lindlar, la olefina 2.7 resultante puede degradarse bajo condiciones de ozonólisis para dar el penúltimo producto intermedio 2.8. Finalmente, la aminación reductora con aminas (HNR^2R^3) usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio debe completar la síntesis de compuestos 2.9.

Esquema 1



Algunos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por las rutas brevemente explicadas en el Esquema 2. El tratamiento del enolato de éster 2.2 generado a partir de LDA con bromoacetato de *tert*-butilo en presencia de HMPA debe proporcionar el producto intermedio 3.1. Después de la hidrólisis del grupo éster *tert*-butílico con ácido trifluoroacético, el ácido 3.2 resultante puede acoplarse con orto-hidroxilbencilaminas O-protegidas usando condiciones de acoplamiento clásicas tales como cloroformiato de etilo. El tratamiento del compuesto 3.3 con metóxido de sodio debe inducir la formación de la imida cíclica 3.4. La mono-reducción de la imida con hidruro de diisopropilaluminio debe producirse selectivamente en el grupo carbonilo menos impedido para dar el producto intermedio 3.5. El grupo protector en O en 3.5 puede eliminarse en esta etapa. El tratamiento posterior con un ácido tal como ácido trifluoroacético debe inducir la formación del núcleo tricíclico 3.7. El resto de olefina en 3.7 puede degradarse bajo condiciones de ozonólisis para dar el penúltimo producto intermedio 3.8. Finalmente, la aminación reductora con aminas (HNR^2R^3) usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio debe completar la síntesis de compuestos 3.9.

Esquema 2

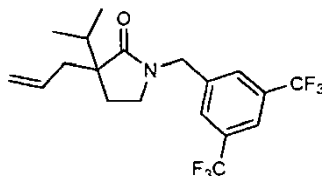


Los compuestos de fórmula (I) contienen al menos un centro quiral, y así pueden existir como mezclas racémicas o mezclas no racémicas de enantiómeros. Los dos enantiómeros pueden separarse usando procedimientos muy conocidos en la bibliografía química, por ejemplo, por cristalización selectiva de una sal de carboxilato formada con una base ópticamente activa, seguido de acidificación, o por cromatografía sobre una fase estacionaria quiral.

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se facilitan para ilustración de la invención.

Ejemplos

Las abreviaturas usadas en los ejemplos se definen como "2 x" para dos veces, "° C" para grados Celsius, "g" para gramo o gramos, "mmol" para milimolar, "ml" para mililitro o mililitros, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "mg" para miligramo o miligramos, "h" para hora o horas, "CL" para cromatografía de líquidos, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "EM" para espectroscopía de masas, "TA" para temperatura ambiente, "THF" para tetrahidrofurano, "Et₂O" para éter dietílico, "NH₄Cl" para cloruro de amonio, "EtOAc" para acetato de etilo, "Na₂SO₄" para sulfato de sodio, "DMSO" para sulfóxido de dimetilo, "K₂CO₃" para carbonato de potasio, "CH₂Cl₂" para cloruro de metileno, "TFA" para ácido trifluoroacético, "sat." para saturado, "NaHCO₃" para bicarbonato sódico, "N" para normal, "NaOH" para hidróxido sódico, "MeOH" para metanol, "NaCNBH₃" para cianoborohidruro de sodio, "MgSO₄" para sulfato de magnesio, "NaBH₄" para borohidruro de sodio, "Hex" para hexano, "H₂O" para agua, "HCl" para ácido clorhídrico, "AcOH" para ácido acético, "v/v" para relación de volumen con respecto a volumen. "D", "L", "R" y "S" son designaciones estereoquímicas familiares para aquellos expertos en la materia. Los nombres químicos se derivaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5. Cuando este programa no proporcionó un nombre para la estructura exacta en cuestión, se asignó un nombre apropiado usando la misma metodología utilizada por el programa.

Producto intermedio A: Síntesis de 3-ailil-1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropilpirrolidin-2-ona

Producto intermedio A, Etapa 1: A una disolución con agitación de diisopropilamina (26,4 ml, 0,19 moles) en THF (150 ml) se añadió n-butil-litio (60,4 ml, disolución 2,85 M en hexano, 0,172 moles) gota a gota a -15 °C y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió a disolución de isovalerato de metilo (20 g, 0,172 moles) en THF (50 ml) gota a gota y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió bromuro de alilo (16,3 ml, 0,19 moles) seguido de HMPA (9,2 g, 0,0516 moles) y se agitó a -78 °C durante 1 h y se dejó calentar a -70 °C durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando el producto como un líquido marrón pálido (19 g, 71 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,71-5,78 (m, 1H), 4,98-5,08 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,21- 2,34 (m, 3H), 1,86-1,91(m, 1H), 0,92-0,97 (dd, 6H). CG-EM: 156.

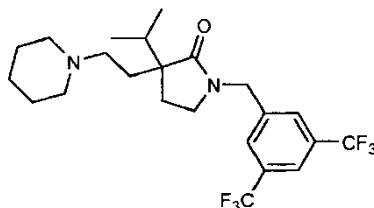
Producto intermedio A, Etapa 2: A una disolución de diisopropilamina (4,28 ml, 0,030 moles) en THF (20 ml) se añadió n-butil-litio (10,4 ml, disolución 2,7 M en hexano, 0,028 moles) gota a gota a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h. Se enfrió a -78 °C y se añadió a la disolución del compuesto de la Etapa 1 (4,0 g, 0,025 moles) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió gota a gota bromuro de propargilo (3,8 g, 0,032 moles), seguido de HMPA (1,37 g, 0,0077 moles), y se agitó a -78 °C durante 1 h y se dejó calentar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna del bruto usando 5 % de acetato de etilo en éter de pet. dio el producto deseado como un líquido amarillo (2,5 g, 55 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,69-5,7 (m, 1H), 5,14-5,19 (d, 1H), 5,07-5,10 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,55-2,57 (d, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 0,98 (d, 6H). CG-EM: 194.

Producto intermedio A, Etapa 3: Una disolución del compuesto de la Etapa 2 (14 g, 0,072 moles) en diclorometano seco (400 ml) se enfrió a -78 °C y se purgó con gas ozono durante 3 h. Se añadió trifenilfosfina (45,3 g, 0,173 moles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se extrajo con éter de pet, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando 5 % de acetato de etilo en éter de pet proporcionando 8,0 g (57 %) del producto como un líquido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,83 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,97-3,02 (d, 1H), 2,79-2,88 (t, 2H), 2,67-2,73 (d, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 0,95 (d, 6H). CG-EM: 196.

Producto intermedio A, Etapa 4: Una mezcla del compuesto de la Etapa 3 (6,2 g, 0,0316 moles) y 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (7,7 g, 0,0316 moles) en metanol (150 ml) se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (1,56 g, 0,041 moles) y se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió 10 % de NaHCO₃ y el producto se extrajo con acetato de etilo (250 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando éter de pet/ acetato de etilo (8:2) como eluyente para conseguir el producto como un líquido amarillo (11,5 g, 86 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 3,86-3,9 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 3H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,05-2,08 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 0,92-0,98 (dd, 6H). CL-EM (M+1)⁺ 424,1.

Producto intermedio A, Etapa 5: A una disolución del compuesto de la Etapa 4 (10 g, 0,023 moles) en THF (150 ml) y agua (75 ml) se añadió metanol (150 ml) seguido de hidróxido de litio (2,2 g, 0,094 moles) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para conseguir el producto como un sólido blanco (7,5 g, 81 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 4,89-4,93 (d, 1H), 4,34-4,38 (d, 1H), 3,27-3,33 (m, 1H), 2,55-2,60 (d, 1H), 2,42-2,47 (d, 1H), 2,03-2,12 (m, 3H), 1,90 (s, 1H), 0,9 (d, 6H). CL-EM (M+1)⁺ 392,0.

Producto intermedio A, Etapa 6: A una disolución del compuesto de la Etapa 5 (7,5 g, 0,019 moles) en metanol (300 ml) se añadió catalizador de Lindlar (1,0 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró. El bruto se purificó por cromatografía en columna usando éter de pet/ acetato de etilo (9:1) como eluyente para conseguir el producto como un sólido blanco. (6,0 g, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 5,67-5,77 (m, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 4,64-4,68 (d, 1H), 4,47-4,51 (d, 1H), 3,09-3,14 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H), 1,79-1,83 (m, 1H), 0,90-0,92 (d, 3H), 0,86-0,88 (d, 3H). CL-EM (M+1)⁺ 394,1.

Ejemplo 1a: 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-3-(2-(piperidin-1-il)etil)pirrolidin-2-ona, sal de TFA

Ejemplo 1a, Etapa 1: Una disolución de 3-alil-1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropilpirrolidin-2-ona (1,0 g, 2,54 mmoles) en acetona (9 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujeó O₃ a través de esta disolución hasta que el color cambió de incoloro a azul (30 min). En este momento se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos, y se añadió sulfuro de dimetilo (1,88 ml, 25,4 mmoles). La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a vacío dando 2-(1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-2-oxopirrolidin-3-il)acetaldehído impuro como un aceite transparente. Resonancias de no disolventes clave en RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,81 (s, 1H), 8,0-7,8 (m, 3H), 5,2 - 5,0 (m, 1H), 4,7-4,5 (m, 1H), 3,4-3,1 (m, 2H), 2,2 - 1,8 (m, 5H), 1,0 - 0,8 (m, 6H).

Ejemplo 1a, Etapa 2: Una disolución del 2-(1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-2-oxopirrolidin-3-il)acetaldehído en bruto (un sexto del material de la Etapa 1, aproximadamente 0,39 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,3 ml) se cargó con piperidina (40 mg, 0,47 mmoles), NaHB(OAc)₃ (166 mg, 0,78 mmoles) y tamices moleculares de 4 angstrom (300 mg). La reacción se agitó durante 3 h y luego se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó 2x con NaHCO₃ sat. (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título (86 mg, 38 %). EM/CL [M+H]⁺ = 465,22. t_R de HPLC = 1,66 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo]. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 4,82 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,7-3,0 (m, 8H), 2,2 - 1,6 (m, 11H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

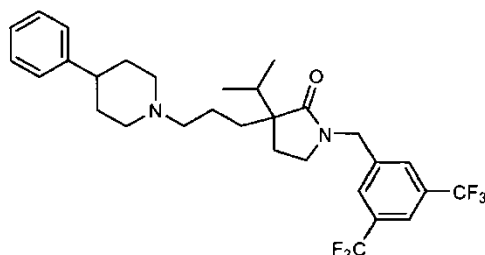
Ejemplos 1b - 1c

Los Ejemplos 1b - 1c se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente en el Ejemplo 1a. Los datos para los Ejemplos 1b - 1c se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Los sustituyentes enumerados en cada columna van a emparejarse con la estructura incorporada en el encabezado de la tabla. En la síntesis de los ejemplos, las sustituciones para los reactivos clave se hicieron en la Etapa 2 del procedimiento brevemente explicado en el Ejemplo 1a, como será evidente para un experto en la materia. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones (M + H)⁺ en experimentos de espectroscopía de masas por electropulverización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos se enumera el ión principal. Los datos en la columna "HPLC" indican el tiempo de retención bajo las siguientes condiciones de HPLC: columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo.

Tabla 1

Ejemplo	R	EM	HPLC
Ejemplo 1b: 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-3-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)pirrolidin-2-ona, sal de TFA		541,34	1,78'
Ejemplo 1c: 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-3-(2-(((1R,3'R)-3'-metilespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)etil)pirrolidin-2-ona, sal de TFA		579,31	1,88'

Ejemplo 2a: 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-3-(3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal de TFA

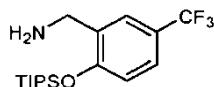


Ejemplo 2a, Etapa 1: Una disolución de 3-allyl-1-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil)-3-isopropilpirrolidin-2-ona (1,12 g, 2,85 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (14 ml) y se enfrió a 0 °C. La disolución resultante se cargó con complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 1,42 ml, 1,42 mmoles) gota a gota. La disolución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 14 h. En ese momento, la reacción se cargó con perborato de sodio (0,66 g, 4,27 mmoles) y agua (1,4 ml). La mezcla se agitó durante ~2 h y se repartió entre NaCl sat. y EtOAc. La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-(3-hidroxiopropil)-3-isopropilpirrolidin-2-ona en bruto se llevó sin más purificación a la Etapa 2. EM/CL [M+H]⁺ = 412,22. t_R de HPLC = 1,94 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo].

Ejemplo 2a, Etapa 2: A una disolución de 1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-(3-hidroxiopropil)-3-isopropilpirrolidin-2-ona (1,1 g, aproximadamente 2,67 mmoles) en CH₂Cl₂ (27 ml) se añadió perrutenato de tetra-n-propilamonio (47 mg, 0,134 mmoles), N-óxido de N-metilmorfolina (0,626 g, 5,35 mmoles) y tamices moleculares de 4 angstrom (0,31 g). Después de 30 minutos de agitación, la disolución se filtró a través de Celite y se concentró proporcionando 3-(1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-2-oxopirrolidin-3-il)propanal como un aceite oscuro impuro que se usó en la Etapa 3 sin más purificación. EM/CL [M+H]⁺ = 410,15. t_R de HPLC = 1,96 min [columna Waters Sunfire C 18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo].

Ejemplo 2a, Etapa 3: A una disolución de 3-(1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-isopropil-2-oxopirrolidin-3-il)propanal (110 mg, 0,27 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,7 ml) se añadió 4-fenilpiperidina (52 mg, 0,32 mmoles), NaHB(OAc)₃ (114 mg, 0,54 mmoles) y tamices moleculares de 4 angstrom (200 mg). La reacción se agitó durante 3 h y luego se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó 2x con NaHCO₃ sat. (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título (12,7 mg, 7,1 %). EM/CL [M+H]⁺ = 555,33. t_R de HPLC = 1,84 min [columna Waters Sunfire C 18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo]. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,24-7,10 (m, 5H), 4,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,3-2,8 (m, 7H), 2,1-1,7 (m, 11H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio B: (5-(trifluorometil)-2-(triisopropilsililoxi)fenil)metanamina, sal de HCl



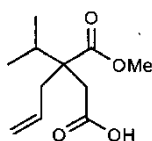
Producto intermedio B, Etapa 1: Un matraz redondo de 250 ml que contiene una barra de agitación magnética y ajustado con un condensador y una entrada de gas inerte se cargó sucesivamente con hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,32 g, 33,0 mmoles), THF (46 ml) y una disolución de THF (46 ml) de alcohol bencílico (2,86 ml, 27,5 mmoles) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (5,2 g, 27,5 mmoles). La disolución resultante se calentó hasta 60 °C durante 3 h, luego se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (60 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró sobre un evaporador rotatorio dando el 2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo en bruto (7,32 g, 26,4 mmoles, rendimiento del 96 %) como un aceite incoloro. EM/CL [M+H]⁺ = 278,07. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H).

Producto intermedio B, Etapa 2: Un matraz redondo de 250 ml que contiene una barra de agitación magnética se cargó sucesivamente con 2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (7,30 g, 26,3 mmoles), etanol (76 ml) y 10 % en peso de paladio sobre carbono (560 mg, 5,27 mmoles). La disolución resultante se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 3 h. Entonces, la disolución se filtró y se evaporó hasta que se eliminó todo el etanol. El residuo se redisolvió en DMF (38 ml) y se añadieron clorotriisopropilsilano (9,02 ml, 42,1 mmoles) e imidazol (2,87 g, 42,1 mmoles) y se agitó durante 4 h. En este momento, la disolución se diluyó con éter dietílico (300 ml) y se lavó con salmuera (5x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 120 g y 20:1 de Hex/EtOAc a 4:1 de Hex/EtOAc eluyendo 5-(trifluorometil)-2-(triisopropilsililoxi)benzonitrilo (8,80 g, 25,6 mmoles, rendimiento del 97 %) como un aceite incoloro. EM/CL [M+H]⁺ = 344,19. RMN ¹H (400 MHz,

CDCl_3) δ = 7,83 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,15-1,0 (m, 21H).

Producto intermedio B, Etapa 3: Un matraz redondo de 250 ml se cargó sucesivamente con 5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililo)benzonitrilo (7,30 g, 26,3 mmoles), etanol (66 ml), CHCl_3 (3,3 ml) y óxido de platino (635 mg, 2,80 mmoles). La suspensión resultante se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 36 h. Entonces, la disolución se filtró y se evaporó hasta que se eliminó todo el etanol. El residuo se redisolvió en DMF (38 ml) y se concentró sobre un evaporador rotatorio, proporcionando 5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililo)fenil)metanamina, sal de HCl (4,61 g, 13,3 mmoles, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco. EM/CL $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 348,13, t_R de HPLC = 1,84 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/ H_2O /TFA a 90/10/0,1 de MeOH/ H_2O /TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo].

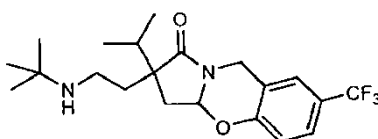
10 **Producto intermedio C: ácido 3-isopropil-3-(metoxicarbonil)hex-5-enoico**



Producto intermedio C, Etapa 1: A una disolución con agitación de LDA [que se preparó mediante adición de *n*-butil-litio (104 ml, 0,30 moles; disolución 2,9 M en hexano) a una disolución de diisopropilamina (46,6 ml, 0,33 moles) en THF (400 ml) a -20 °C] se añadió una disolución de 2-isopropilpent-4-enoato de metilo (4,3 g, 0,27 moles) en THF (200 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a -50 °C en 1 h y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota bromoacetato de *tert*-butilo (64,4 g, 0,33 moles) seguido de HMPA (14,8 g, 0,083 moles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, se dejó calentar a 0 °C, se extinguió con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificaron por cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo (95:5) como eluyente para conseguir 50 g (67 %) del producto como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,78-5,85 (m, 1H), 5,05-5,10 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,77-2,81 (d, 1H), 2,56-2,58 (m, 2H), 2,35-2,39 (d, 1H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,90-0,92 (d, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 17,9, 28,0, 33,3, 36,3, 39,3, 50,6, 51,3, 80,4, 118,2, 134,5, 170,8, 175,1. CG-EM 271 ($\text{M}+1$)⁺

Producto intermedio C, Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (50 g, 0,185 moles) en diclorometano (500 ml) se trató con ácido trifluoroacético (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 25 % de EtOAc en hexano como eluyente para conseguir 37 g (94 %) del producto como líquido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,0-10,2 (a, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 5,06-5,11 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,85-2,89 (d, 1H), 2,49-2,60 (m, 3H), 1,96-1,99 (m, 1H), 0,91-0,94 (d, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 17,8, 33,4, 6,6, 37,5, 50,7, 51,7, 118,7, 133,9, 175,2, 177,4. CG-EM 215 ($\text{M}+1$)⁺

30 **Ejemplo 3a: Síntesis de 2-(2-(*tert*-butilamino)etil)-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA**



Ejemplo 3a, Etapa 1: Una disolución de ácido 3-isopropil-3-(metoxicarbonil)hex-5-enoico (1,95 g, 9,10 mmoles) en THF (46 ml) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución se trató gota a gota con cloroformiato de etilo (0,874 ml, 9,10 mmoles) y trietilamina (2,54 ml, 18,2 mmoles) sucesivamente mediante jeringuilla durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. En este momento, la reacción se cargó con 5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililo)fenil)metanamina, sal de HCl (3,16 g, 9,10 mmoles) y se agitó durante 3 h. En este momento, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 sat. (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 80 g y 20:1 de Hex/EtOAc a 1:1 de Hex/EtOAc eluyendo 2-isopropil-2-(2-oxo-2-(5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililo)benzilamino)etil)pent-4-enoato de metilo (2,41 g, 4,43 mmoles, rendimiento del 49 %) como un sólido blanco. EM/CL $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 544,22, t_R de HPLC = 1,87 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/ H_2O /TFA a 90/10/0,1 de MeOH/ H_2O /TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo].

Ejemplo 3a, Etapa 2: Un matraz redondo de 100 ml cargado con 2-isopropil-2-(2-oxo-2-(5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililoxi)encilamino)-etil)pent-4-enoato (1,40 g, 2,57 mmoles) en MeOH (26 ml) se enfrió a 0 °C. La disolución se trató gota a gota con metóxido de sodio (disolución al 25 % en MeOH, 0,048 ml, 0,206 mmoles) mediante jeringuilla durante 3 min, y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. En este momento, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 12 g y 20:1 de Hex/EtOAc a 3:1 de Hex/EtOAc eluyendo 3-alil-3-isopropil-1-(5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililoxi)encil)pirrolidin-2,5-diona (538 mg, 1,05 mmoles, rendimiento del 41 %) como un aceite transparente. EM/CL [M+H]⁺ = 512,12, t_R de HPLC = 2,55 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo]. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃) δ = 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,16 (m, 21H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 3a, Etapa 3: Una disolución de 3-alil-3-isopropil-1-(5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililoxi)encil)pirrolidin-2,5-diona (538 mg, 1,05 mmoles) en tolueno (18 ml) bajo argón se enfrió a -78 °C. La disolución se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1 M en tolueno, 18 ml, 2,63 mmoles) mediante jeringuilla durante 5 min, y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. En este momento, la mezcla se inactivó con 0,5 ml de MeOH, se calentó hasta temperatura ambiente, se concentró en un evaporador rotatorio y la 3-alil-5-hidroxi-3-isopropil-1-(5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililoxi)encil)pirrolidin-2-ona resultante se llevó directa a la Etapa 4 como un aceite impuro. EM/CL [M+H]⁺ = 514,29, t_R de HPLC = 2,31 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo].

Ejemplo 3a, Etapa 4: Una disolución de 3-alil-5-hidroxi-3-isopropil-1-(5-(trifluorometil)-2-(trisisopropilsililoxi)encil)pirrolidin-2-ona (aproximadamente 525 mg, 1,02 mmoles) en THF (13 ml) se cargó con difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (366 mg, 1,33 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. En este momento, la mezcla se cargó con TFA (0,394 ml, 5,11 mmoles) y tamices moleculares de 4 angstrom (500 mg). Esta disolución se agitó durante 12 h, momento en el que se diluyó con EtOAc y se lavó 2x con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice de 12 g y 20:1 de Hex/EtOAc a 3:1 de Hex/EtOAc eluyendo 2-alil-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona (177 mg, 0,52 mmoles, rendimiento del 51 %) como un aceite transparente, mezcla de diaestereómeros 1:1. EM/CL [M+H]⁺ = 340,15, t_R de HPLC = 1,99 min [columna Waters Sunfire C 18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,2-4,8 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 2,3-1,8 (m, 5H), 0,8-0,6 (m, 6H).

Ejemplo 3a, Etapa 5: Una disolución de 2-alil-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona (177 mg, 0,52 mmoles) en CH₂Cl₂ (7 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujeó O₃ a través de esta disolución hasta que el color cambió de incoloro a azul (30 min). En este momento se burbujeó gas nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos, y se añadió sulfuro de dimetilo (0,39 ml, 5,2 mmoles). La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a vacío dando 2-(2-isopropil-1-oxo-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-2-il)acetaldehído impuro como un aceite transparente. EM/CL [M+H]⁺ = 342,19, t_R de HPLC = 1,85 min [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo].

Ejemplo 3a, Etapa 6: Una disolución del 2-(2-isopropil-1-oxo-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-2-il)acetaldehído en bruto (un quinto del material de la etapa 1, aproximadamente 0,10 mmoles) en CH₂Cl₂ (3,2 ml) se cargó con *t*-butilamina (14,2 mg, 0,19 mmoles), NaHB(OAc)₃ (41 mg, 0,19 mmoles) y tamices moleculares de 4 angstrom (100 mg). La reacción se agitó durante 3 h y luego se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó 2x con NaHCO₃ sat. (5 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando el compuesto del título (15 mg, 30 %). EM/CL [M+H]⁺ = 399,33. t_R de HPLC = 1,62/1,80 min (1:1 de diaestereómeros) [columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo]. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ = 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,8-2,5 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,0-1,8 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 0,90-0,75 (m, 6H).

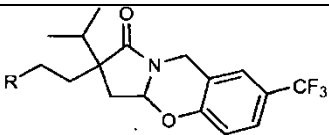
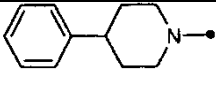
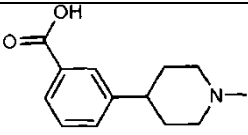
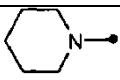
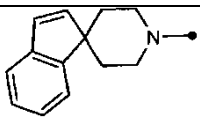
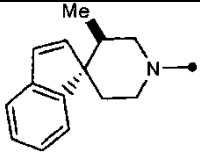
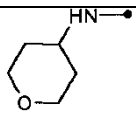
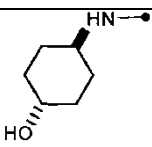
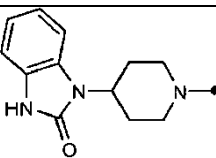
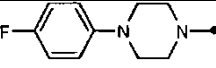
50 Ejemplos 3b - 3p

Los Ejemplos 3b - 3p se prepararon usando los procedimientos ejemplificados anteriormente en el Ejemplo 3a. Los datos para los Ejemplos 3b - 3p se proporcionan en la Tabla 2 más adelante. Los sustituyentes enumerados en cada columna van a emparejarse con la estructura incorporada en el encabezado de la tabla. En la síntesis de los ejemplos, las sustituciones para los reactivos clave se hicieron en la Etapa 6 del procedimiento brevemente explicado en el Ejemplo 3a, como será evidente para un experto en la materia. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones (M + H)⁺ en experimentos de espectroscopía de masas por electropulverización. Para los espectros de masas en los que se observaron múltiples isótopos se enumera el ión principal. Los datos en la columna "HPLC" indican el tiempo

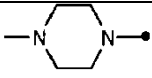
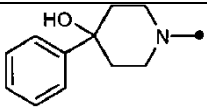
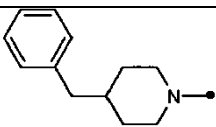
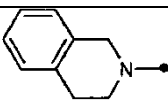
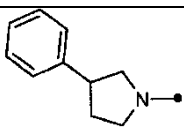
de retención (facilitándose múltiples tiempos de retención para diaestereómeros individuales cuando sea posible) bajo uno de los dos siguientes conjuntos de condiciones de HPLC: (A) - columna Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, gradiente de 3 min de 10/90/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 90/10/0,1 de MeOH/H₂O/TFA a 4 ml/min de velocidad de flujo; (B) - Phenomenex Gemini 4,6 x 100 mm 5 um C 18, gradiente de 7 min de 30/70 de acetonitrilo/NH₄OAc ac. 10 mM a 95/5 de acetonitrilo/NH₄OAc ac. 10 mM a 1,2 ml/min de velocidad de flujo.

5

Tabla 2

			
Ejemplo	R	EM	HPLC (Condiciones)
Ejemplo 3b: 2-isopropil-2-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		487,21	1,59/1,71' (A)
Ejemplo 3c: ácido 3-(1-(2-(2-isopropil-1-oxo-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-2-il)etil)piperidin-4-il)benzoico, sal de TFA		531,29	1,49/1,64' (A)
Ejemplo 3d: 2-isopropil-2-(2-(piperidin-1-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		411,22	1,38/1,58' (A)
Ejemplo 3f: 2-isopropil-2-(2-(espiro[indeno-1A'-piperidin]-1'-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		511,32	1,65/1,74' (A)
Ejemplo 3g: 2-isopropil-2-(2-((1R,3'R)-3'-metilespiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		525,34	1,66/1,74' (A)
Ejemplo 3h: 2-isopropil-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		427,22	1,36/1,58' (A)
Ejemplo 3i: 2-(2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)etil)-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		441,29	1,54/1,78' (A)
Ejemplo 3j: 2-isopropil-2-(2-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		543,41	4,89' (B)
Ejemplo 3k: 2-(2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		506,38	6,94' (B)

(continuación)

Ejemplo 3l: 2-isopropil-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		426,33	3,30' (B)
Ejemplo 3m: 2-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		503,42	4,08' (B)
Ejemplo 3n: 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		501,41	5,55' (B)
Ejemplo 3o: 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-2-isopropil-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		459,32	6,94' (B)
Ejemplo 3p: 2-isopropil-2-(2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil)-7-(trifluorometil)-2,3,3a,9-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[2,1-b][1,3]oxazin-1-ona, sal de TFA		473,24	4,87' (B)

UTILIDAD

5 En general, se ha mostrado que los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares desvelados en los ejemplos precedentes, son moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas (por ejemplo, mostrando valores de $K_i < 10.000$ nM en un ensayo de unión tal como aquellos expuestos a continuación). Mostrando actividad como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas a quimiocinas y sus receptores relacionados.

10 **Antagonismo de unión de MCP-1 a CMSP humanas**(Yoshimura y col. *J. Immunol.* 1990, 145, 292)

15 Se tratan placas de filtración Millipore (#MABVN1250) con 100 μ l de tampón de unión (albúmina de suero bovino al 0,5 %, tampón de HEPES 20 mM y cloruro de magnesio 5 mM en medio RPMI 1640) durante treinta minutos a temperatura ambiente. Para medir la unión, 50 μ l de tampón de unión, con o sin un compuesto de concentración conocida, se combinan con 50 μ l de MCP-1 humana marcada con 125 I (dando una concentración final de radioligando de 150 pM) y 50 μ l de tampón de unión que contiene 5×10^5 células. Las células usadas para tales ensayos de unión pueden incluir células mononucleares de sangre periférica humanas aisladas mediante centrifugación por gradiente en Ficoll-Hypaque, monocitos humanos (Weiner y col. *J. Immunol. Methods.* 1980, 36, 89) o la línea celular de 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 colocan sobre un colector a vacío, se aplica vacío y las placas se lavan tres veces con tampón de unión que contiene NaCl 0,5 M. El faldón de plástico se quita de la placa, la placa se deja secarse al aire, los pocillos se pinchan y se cuentan. La inhibición en porcentaje de la unión se calcula usando los recuentos totales obtenidos en ausencia de cualquier compuesto competidor y la unión al fondo se determina por la adición de MCP-1 100 nM en lugar del compuesto de prueba.

25 **Antagonismo de la entrada de calcio inducido por MCP-1**(Sullivan y col., *Methods Mol. Biol.* 1999, 114, 125-133)

30 La movilización del calcio se mide usando el colorante indicador de Ca^{2+} fluorescente Fluo-3. Las células se incuban a 8×10^5 células/ml en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina de suero bovino al 0,1 %, tampón de HEPES 20 mM, glucosa 5 mM, suero bovino fetal al 1 %, Fluo-3 AM 4 μ M y probenecid 2,5 mM durante 60 minutos a 37 $^{\circ}$ C. Las células usadas para tales ensayos de calcio pueden incluir monocitos humanos aislados como se describe por Weiner y col. *J. Immunol. Methods*, 1990, 36, 89-97, o líneas celulares que expresan el receptor de CCR2 endógeno tal como THP-1 y MonoMac-6. Entonces, 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 probenecid 2,5 mM. Las células se vuelven a suspender en solución salina tamponada con fosfato que contiene albúmina de suero bovino al 0,5 %, HEPES 20 mM y probenecid 2,5 mM a una concentración final de $2-4 \times 10^6$ células/ml. Las células se siembran en placa en microplacas de paredes negras de 96 pocillos (100 μ l/pocillo) y las placas se centrifugan a 200 x g durante 5 minutos. Las diversas concentraciones de compuesto se añaden 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 del calcio se detecta usando un lector de placas de obtención de imágenes fluorescentes. La monocapa de células 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 90 primeros segundos y cada 10 segundos durante los 90 siguientes segundos). Los datos se generan como unidades de fluorescencia arbitrarias y el cambio en la fluorescencia para cada pocillo se determina como la diferencia máximo-mínimo. La inhibición dependiente del compuesto se calcula respecto a la respuesta de MCP-1 sola.

Unión de células monocíticas THP-1: Ensayo basado en células completas

El ensayo de unión de CCR2 humano también se estableció con la línea celular leucémica monocítica humana THP-1, que expresa CCR2 endógeno, usando 125 I- MCP-1 humana como ligando trazador. Se usaron ensayos de unión por competición a radioligando para la evaluación de la afinidad de unión de compuestos de prueba con el receptor CCR2. Para estudios de competición por radioligando, 100 μ l que contienen $2,5 \times 10^5$ células THP-1/pocillo (en tampón de ensayo que contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, $CaCl_2$ 1 mM y 0,5 % de BSA) se añadieron a placas de ensayo de 96 pocillos que contenían los compuestos de prueba en dilución sucesiva de 3 veces, con concentraciones finales que oscilaban de 5 μ M a 100 pM. Posteriormente, 50 μ l de radioligando 125 I-MCP-1 a una concentración final de 0,2 nM en tampón de ensayo se añadieron a la reacción. Después de un periodo de incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, la reacción de unión se terminó recogiendo sobre placas de filtración GF/B (cat. de PerkinElmer n° 6005177), seguido de lavado con tampón de lavado frío en hielo (HEPES 50 mM, pH 7,4, 0,1 % de BSA, NaCl 0,5 M) para eliminar el ligando sin unir. Después de lavar, la placa se secó durante 45 minutos a 60 °C, seguido de la adición de 40 μ l de fluido de centelleo MicroScint 20, se cerró y se analizó por el lector Packard TopCount. La unión no específica se determinó en presencia de 10 μ M (un exceso molar de 5000 veces) de un antagonista de molécula pequeña de CCR2 interno (CI_{50} de CCR2 = 2 nM). La unión específica de 125 I-MCP-1 se calculó como la diferencia entre la unión total y no específica. Los datos de competición se representaron como un porcentaje de inhibición de radioligando específico unido en ausencia del compuesto de prueba (porcentaje de señal total). Después de corregir para la unión no específica se determinaron los valores de CI_{50} . La CI_{50} se define como la concentración de compuesto de prueba requerida para reducir la unión específica de 125 I-MCP-1 el 50 % y se calculó usando la ecuación logística de cuatro parámetros para ajustar los datos normalizados.

Antagonismo de quimiotaxia de CMSP humanas inducida por MCP-1

(Bacon y col. *Brit. J. Pharmacol.* 1988, 95, 966)

La cámara de quimiotaxia de 96 pocillos de Neuroprobe MBA96, la placa de 96 pocillos Polyfiltronics MPC y los filtros de 8 micrómetros de PFD5 de policarbonato sin polivinilpirrolidona de Neuroprobe se calientan en un incubador a 37 °C. Las células mononucleares de sangre periférica humanas (CMSP) (Boyum y col. *Scand. J. Clin. Lab Invest. Suppl.* 1968, 97, 31), recién aisladas mediante el procedimiento de separación de densidades estándar de Ficoll se suspenden en DMEM a 1×10^7 c/ml y se calientan a 37 °C. También se calienta una disolución 60 nM de MCP-1 humana a 37 °C. Las diluciones de compuestos de prueba se preparan a 2x la concentración necesaria en DMEM. La suspensión de PBMC y la disolución de MCP-1 de 60 nM se mezclan 1:1 en tubos de polipropileno con DMEM precalentado con o sin a dilución de los compuestos de prueba. Estas mezclas se calientan en un calentador de tubos a 37 °C. Para empezar el ensayo, añadir la mezcla de MCP-1/compuesto a los pocillos de la placa de 96 pocillos de Polyfiltronics MPC que se ha colocado en la parte inferior de la cámara de quimiotaxia de Neuroprobe. El volumen aproximado es 400 μ l a cada pocillo y debe haber un menisco positivo después de la dosificación. El filtro de 8 micrómetros se coloca suavemente sobre la parte superior de la placa de 96 pocillos, se une una junta de goma a la parte inferior de la cámara superior y la cámara se ensambla. Se añade un volumen de 200 μ l de la mezcla de suspensión de células/compuesto a los pocillos apropiados de la cámara superior. La cámara superior se cubre con un sellante de placas y la unidad ensamblada se coloca en un incubador a 37 °C durante 45 minutos. Después de la incubación, se quita el sellante de placas y el resto de la suspensión de células se separa por aspiración. La cámara se desmonta y el filtro se quita suavemente. Mientras se sujeta el filtro a un ángulo de 90 grados, las células sin migrar se lavan usando una corriente suave de solución salina tamponada con fosfato y la parte superior del filtro se limpia con la punta de una escobilla de goma. Este lavado se repite dos veces más. El filtro se seca al aire y luego se sumerge completamente en tinción de Wright Geimsa durante 45 segundos. Entonces, el filtro se lava poniéndolo en remojo en agua destilada durante 7 minutos y luego un lavado adicional de 15 segundos en agua recién destilada. El filtro se seca de nuevo al aire. Las células migradas sobre el filtro se cuantifican mediante microscopía visual.

Los receptores de quimiocinas de mamífero proporcionan una diana para interferir con o promover la función de células inmunitarias en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función de receptores de quimiocinas son particularmente útiles para modular la función de células inmunitarias para fines

terapéuticos. Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores que incluyen asma y enfermedades alérgicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), además de patologías autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis.

- 5 Por ejemplo, un presente compuesto que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, un receptor humano de quimiocinas) puede administrarse para inhibir (es decir, reducir o prevenir) inflamación o enfermedad infecciosa. Como resultado, se inhiben uno o más procesos inflamatorios tales como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxia, exocitosis (por ejemplo de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios.
- 10 Similarmente, un presente compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) como se administra para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inmunitaria o inflamatoria tal como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxia, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, produciendo la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, los eosinófilos pueden ser reclutados para combatir infecciones parasíticas. Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias anteriormente mencionadas también puede contemplarse para un presente compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamífero si se contempla la administración de compuesto suficiente para producir la pérdida de expresión de receptores en células mediante la inducción de la internalización de receptores de quimiocinas o la administración de compuesto de un modo que produzca la distracción de la migración de células.
- 15
- 20 Además de primates, tales como los seres humanos, puede tratarse una variedad de otros mamíferos según el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el procedimiento también puede ponerse en práctica en otras especies tales como especies aviares. El sujeto tratado en los procedimientos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad de receptores de quimiocinas. "Modulación" como se usa en este documento pretende englobar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.
- 25

Los compuestos de la presente invención se probaron en el ensayo de unión monocítico de THP-1 descrito anteriormente y se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 3 a continuación.

TABLA 3

Ejemplo	Ki de unión de CCR2, nM (n = 1 a menos que se indique lo contrario)
1a	983
1b	933
1c	736
2a	3510
3a	2540
3b, diaestereómero 1	934
3b, diaestereómero 2	37,8
3c	2610
3d, diaestereómero 1	635
3d, diaestereómero 2	173
3f, diaestereómero 1	45,4
3f, diaestereómero 2	11,0
3g, diaestereómero 1	527
3g, diaestereómero 2	10,5 +/- 3,2 (n = 2)

(continuación)

Ejemplo	Ki de unión de CCR2, nM (n = 1 a menos que se indique lo contrario)
3h, diaestereómero 1	2130
3h, diaestereómero 2	495
3i	639
3j	1280
3k	1410
3l	7910
3m	153
3n	1490
3o	3890
3p	23,0

Los receptores de quimiocinas de mamífero proporcionan una diana para la interferencia con o promoción de la función de células inmunitarias en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función de receptores de quimiocinas son particularmente útiles para modular la función de células inmunitarias para fines terapéuticos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosos e inmunorreguladores, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), además de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis.

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

Similarmente, un presente compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) como se administra para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inmunitaria o inflamatoria, tal como emigración de leucocitos, adhesión, quimiotaxia, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios, produciendo la beneficiosa estimulación de procesos inflamatorios. Por ejemplo, pueden reclutarse eosinófilos para combatir infecciones parasitarias. Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias anteriormente mencionadas también puede contemplarse para un presente compuesto que promueve una o más funciones del receptor de quimiocinas de mamífero si se contempla la administración de compuesto suficiente para producir la pérdida de expresión de receptores en células mediante la inducción de la internalización de receptores de quimiocinas o la administración de compuesto de un modo que produzca la distracción de la migración de células.

Además de primates, tales como los seres humanos, puede tratarse una variedad de otros mamíferos según el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el procedimiento también puede ponerse en práctica en otras especies tales como especies aviares. El sujeto tratado en los procedimientos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad de receptores de quimiocinas. "Modulación" como se usa en este documento pretende englobar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de receptores de quimiocinas incluyen: enfermedades y afecciones inflamatorias alérgicas o que incluyen enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Wells), neumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome

de Loeffler, neumonía eosinófila crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociadas a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de tipo I; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (por ejemplo, en trasplante), que incluye rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto frente a huésped; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como una dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrosante, cutánea y por hipersensibilidad); miositis eosinofílicas, fascitis eosinofílicas; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Otras enfermedades o afecciones en las que pueden tratarse respuestas inflamatorias no deseables que van a inhibirse incluyen, pero no se limitan a, lesión por reperfusión y aterosclerosis, ciertos tumores malignos hematológicos, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o afecciones infecciosas de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de receptores de quimiocinas incluyen, pero no se limitan a, VIH.

Las enfermedades o afecciones de seres humanos u otras especies que pueden tratarse con promotores de la función de receptores de quimiocinas, incluyen, pero no se limitan a: inmunodepresión tal como aquella en individuos con síndromes de inmunodeficiencia tales como SIDA u otras infecciones virales, individuos que están recibiendo radioterapia, quimioterapia, terapia para enfermedad autoinmunitaria o farmacoterapia (por ejemplo, terapia corticosteroidea) que produce inmunodepresión; inmunodepresión debida a insuficiencia congénita en la función de receptores u otras causas; y enfermedades infecciosas tales como enfermedades parasíticas que incluyen, pero no se limitan a, infecciones por helmintos tales como nematodos (gusanos redondos); (tricuriosis, enterobiosis, ascariosis, anquilostoma, estrombiloidosis, triquinosis, filariosis); trematodos (duelas) (esquistosomiasis, clonorquiasis), céstodos (tenias) (equinococosis, *Taeniasis saginata*, cisticercosis); gusanos viscerales, larvas migratorias viscerales (por ejemplo, *Toxocar*), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, *Anisaki sp.*, *Phocanema sp.*), larvas migratorias cutáneas (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladores.

Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias anteriormente mencionadas también puede ser contemplado por los promotores de la función de receptores de quimiocinas si se contempla la administración de compuesto suficiente para producir la pérdida de expresión de receptores en células mediante la inducción de la internalización de receptores de quimiocinas o la administración de compuesto de un modo que produzca la distracción de la migración de células.

En otro aspecto, la presente invención puede usarse para evaluar los agonistas o antagonistas específicos putativos de un receptor acoplado a proteínas G. La presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la preparación y la ejecución de ensayos de cribado de compuestos que modulan la actividad de receptores de quimiocinas. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el establecimiento o la determinación del sitio de unión de otros compuestos a receptores de quimiocinas, por ejemplo mediante inhibición competitiva o como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos según la presente invención podrían usarse para probar su eficacia. Específicamente, tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para uso en investigación farmacéutica que implica las enfermedades anteriormente mencionadas. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la evaluación de moduladores específicos putativos de los receptores de quimiocinas. Además, podrían utilizarse compuestos de la presente invención para examinar la especificidad de receptores acoplados a proteínas G que se piensa que no son receptores de quimiocinas sirviendo tanto de ejemplos de compuestos que no se unen como de variantes estructurales de compuestos activos en estos receptores que pueden ayudar a definir 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 por reperfusión tras isquemia, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injerto, 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, pénfigo ampolloso, parasitosis helmíntica, colitis alérgica, eczema, conjuntivitis, trasplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinofílica, neumonías eosinofílicas, fascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofilia inducida por fármacos, fibrosis quística, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de colon, síndrome de Felyt, sarcoidosis, uveítis, Alzheimer, glomerulonefritis

y lupus eritematoso sistémico.

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.

La terapia combinada para prevenir y tratar trastornos y enfermedades inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores que incluyen asma y enfermedades alérgicas, además de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis, y las patologías anotadas anteriormente se ilustra mediante la combinación de los compuestos de la presente invención y otros compuestos que son conocidos para tales utilidades. Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de inflamación, los presentes compuestos pueden usarse conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas 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 agente antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de fosfodiesterasa o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroide, sufentanilo, sunlindac, interferón alfa y similares. Similarmente, los presentes compuestos pueden administrarse con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxi-efedrina; y antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles el compuesto de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse mediante un vía, y por tanto en una cantidad comúnmente usada, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o varios fármacos, puede usarse una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos, además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o varios principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

Ejemplos de otros principios activos que pueden combinarse con un compuesto de la presente invención, tanto administrados por separado como en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (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) antihistamínicos (antagonistas de histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metodilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas β_2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromoglicato disódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclózico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicámicos (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas; (j) agentes hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de la HMG-COA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotónico, derivados de ácido fenofibrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y probucol; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de α -glucosidasa (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 gamma-1b); (m) compuestos antivirales tales como efavirenz, nevirapina, indinavir,

ganciclovir, lamivudina, fampiclovir y zalcitabina; (n) otro compuesto tal como 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 principio activo puede variar y dependerá de las dosis efectivas de cada componente.

- 5 Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la presente invención respecto al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o alternativamente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cualquier caso debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se indica una cantidad de un compuesto de fórmula I que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar la condición de enfermedad tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

15 Dosificación y formulación

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada uno de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas farmacéuticas muy conocidas para los expertos habituales en las artes farmacéuticas. Pueden administrarse solas, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

Por supuesto, la pauta de dosificación para los compuestos de la presente invención variará 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 el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, oscilará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal o entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día, o alternativamente entre aproximadamente 1,0 y 20 mg/kg/día. Intravenosamente, las dosis oscilarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente a lo largo de toda la pauta de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados conjuntamente en este documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma prevista de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y coherentemente con prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, difosfato de calcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración por vía oral en forma líquida, los componentes de fármacos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerina, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, en la mezcla también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes de disgregación y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de fármacos elegidos como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con
10 residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poli(épsilon-caprolactona), ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

15 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden prepararse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de película para enmascarar algún sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera,
20 o recubrirse entéricamente para la disgregación en el tracto gastrointestinal. Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral pueden contener colorante y aromatizante para aumentar la aceptación del paciente. En general, los vehículos adecuados para disoluciones parenterales son agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y disoluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las disoluciones para administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias de tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las disoluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

30 Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), un texto de referencia habitual en este campo.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden ilustrarse del siguiente modo:

Cápsulas

35 Puede prepararse un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura habituales de dos piezas cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas blandas de gelatina

40 Puede prepararse una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarse por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas blandas de gelatina que contienen 100 miligramos del principio activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Comprimidos

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

Inyectable

Puede prepararse una composición parenteral adecuada para administración mediante inyección mediante agitación del 1,5 % en peso de principio activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La disolución debe prepararse isotónica con cloruro sódico y esterilizarse.

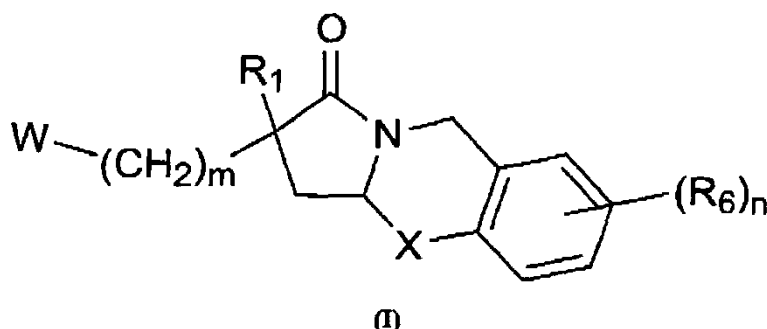
50 Suspensión

Puede prepararse una suspensión acuosa para administración por vía oral de manera que cada 5 ml contenga 100 mg de principio activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de disolución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainillina.

- 5 Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de 0,1 a 100 miligramos del compuesto de fórmula I y de 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma farmacéutica en comprimidos, los compuestos de la presente invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 miligramos por unidad de dosificación.
- 10 Cuando se administran dos o más de los segundos agentes terapéuticos precedentes con el compuesto de fórmula I, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y forma farmacéutica típica puede reducirse respecto a la dosificación usual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación. Particularmente, cuando se proporciona como una unidad de dosificación unitaria, existe la posibilidad de una interacción química entre los principios activos combinados.
- 15 Por esta razón, cuando el compuesto de fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación unitaria, se formulan de forma que, aunque los principios activos se combinen en una unidad de dosificación unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede ser entérico para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse adicionalmente de forma entérica tal que la liberación de este componente solo se produzca en el intestino. Todavía otro enfoque implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un
- 20 componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérico y el otro componente también está recubierto con un polímero tal como una calidad de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados como se conocen en la técnica con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.
- 25 Estas, además de otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación única como si se administran en formas separadas, pero al mismo tiempo por el mismo modo, serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia, una vez armado de la presente divulgación.
- 30 Aunque la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, será evidente para un experto en la materia que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones en ella sin apartarse del ámbito de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



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

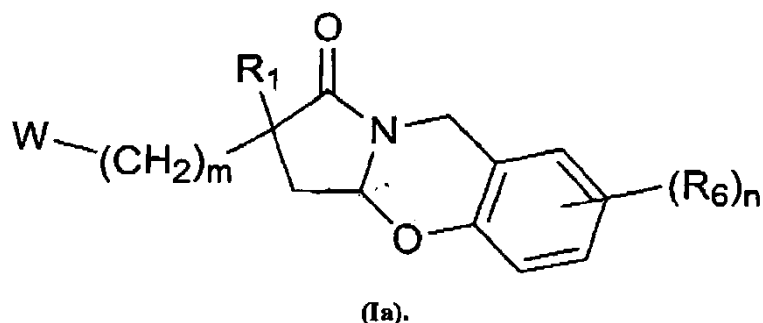
- 5 X es O o CH₂;
- W es un NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 20 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};
- m es 1-4;
- 10 n es 0-2;
- R₁ es H o alquilo;
- R₂ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};
- 15 R₃ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};
- R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;
- R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O, -NR₁₄R₁₄ o arilalquilo;
- 20 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O, -NR₁₄R₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};
- R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};
- 25 R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄, =O, -NR₂₄R₂₄ o arilalquilo; y
- R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 30 en el que, en las definiciones anteriores, "alquilo" se refiere a tanto grupos de hidrocarburo alifático saturado ramificado como de cadena lineal que contienen 1 a 20 carbonos;
- "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo cíclico que contienen 1 ó 2 dobles enlaces saturados o parcialmente insaturados que contienen 1 a 3 anillos que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo y que pueden condensarse con 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo;
- 35 "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción de anillo;

“heterociclilo” se refiere a un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5, 6 ó 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno; y en el que cualquier heteroátomo de nitrógeno y azufre puede oxidarse opcionalmente, el anillo heterocíclico puede unirse a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, produciendo una estructura estable y un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado;

“heteroarilo” se refiere a un anillo aromático heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y es de naturaleza aromática; y

“alcoxi” se refiere a cualquiera de los grupos alquilo o arilo definidos anteriormente ligados a cualquier átomo de oxígeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



3. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es O o CH₂;

W es un -NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 15 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 1-3;

n es 0-2;

R₁ es H o alquilo;

R₂ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};

R₃ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que el cicloalquilo, arilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{9a};

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, -O o arilalquilo;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄, =O o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo,

heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄, =O o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

4. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

5 X es O o CH₂;

W es un -NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 1-2;

10 n es 1-2;

R₁ es H o alquilo;

R₂ es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};

R₃ es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};

15 R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo;

20 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(-O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

25 R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

5. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es O,

30 W es un -NR₂R₃ o un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 1-2;

n es 1-2;

R₁ es H o alquilo;

35 R₂ es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};

R₃ es H, alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{9a};

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

40 R_{9a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo;

R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(-O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo,

heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} ;

R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} ;

5 R_{14a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

R_{24} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

6. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es O;

10 W es un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a} ;

m es 1-2;

n es 1-2;

15 R_1 es H o alquilo;

R_6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

20 R_{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} ;

R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} ;

R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

25 R_{24} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

7. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es O;

30 W es un anillo que contiene nitrógeno de 5 a 12 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a} ;

m es 1-2;

n es 1-2;

R_1 es H o alquilo;

35 R_6 , en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

R_{10a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} ;

40 R_{14} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} ;

R_{14a} , en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -NO₂, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

8. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es O;

5 W es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo (i) está unido mediante el átomo de nitrógeno, (ii) puede contener opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y (iii) estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

m es 2;

n es 1-2;

10 R₁ es H o alquilo;

R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi y arilo opcionalmente sustituido con halo;

15 R_{10a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -C(=O)OR₁₄, -OCF₃, -OR₁₄ o arilalquilo, en el que el arilo, cicloalquilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a};

R₁₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, en el que el alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a};

R_{14a}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, halo, -C(=O)OR₂₄, -OCF₃, -OR₂₄ o arilalquilo; y

20 R₂₄, en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

9. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es O;

W es pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo, en el que el anillo (i) está unido mediante un átomo de nitrógeno y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{10a};

25 m es 2;

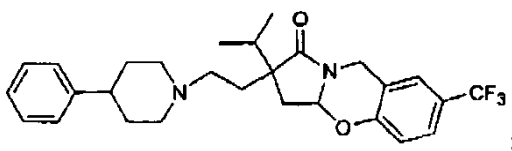
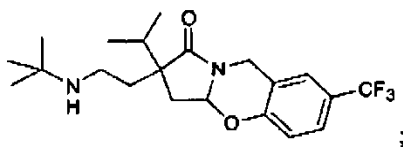
n es 1-2;

R₁ es H o isopropilo;

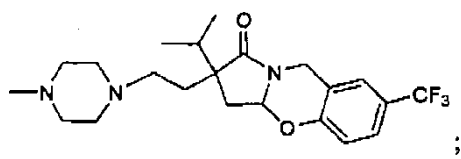
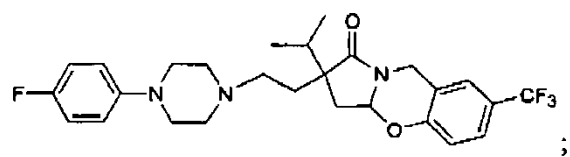
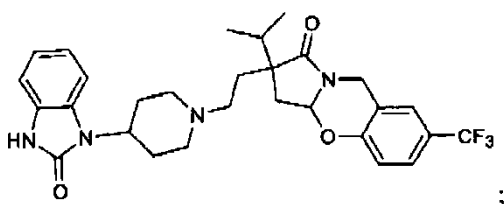
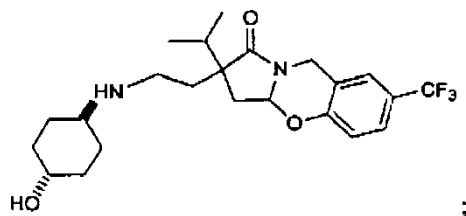
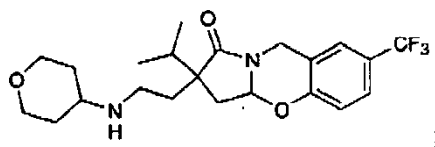
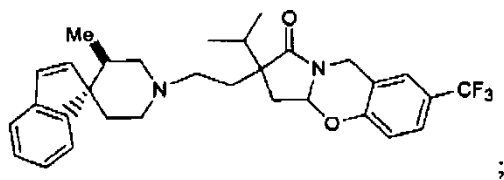
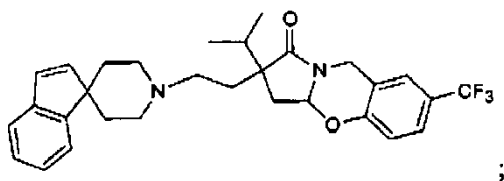
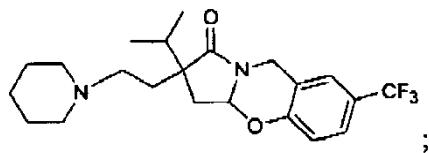
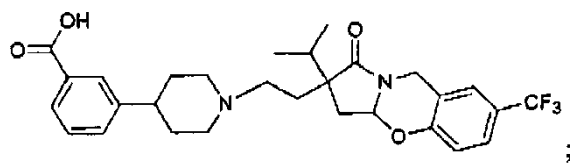
R₆, en cada aparición, está seleccionado independientemente de Cl, Br, F, t-butilo, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃ y fenilo opcionalmente sustituido con Cl, Br, F o I;

30 R_{10n}, en cada aparición, está seleccionado independientemente de metilo, -CF₃, -CF₂CF₃, arilo, Cl, F, Br, -C(=O)OH, -OCF₃, -OH o bencilo.

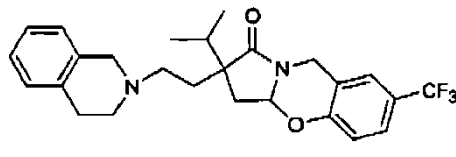
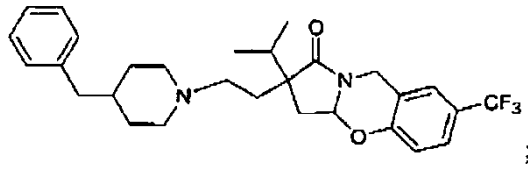
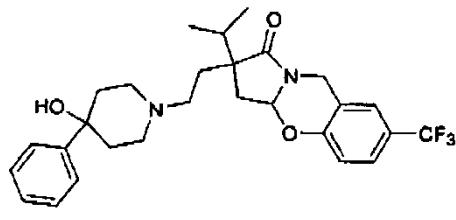
10. El compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



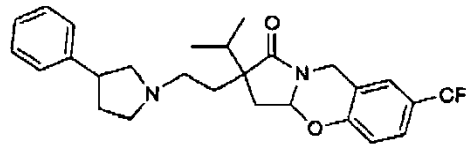
35



5

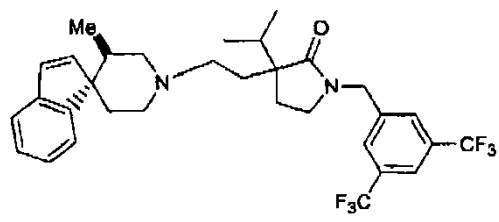
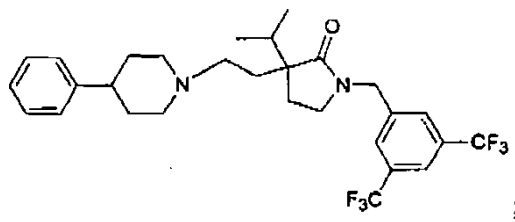
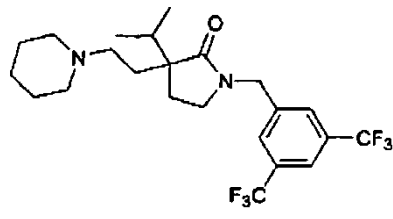


y

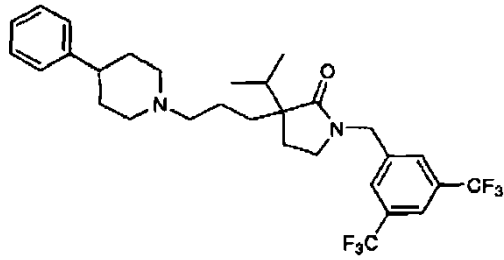


5

11. Un compuesto, enantiómero, diaestereómero o sal del mismo seleccionado del grupo que consiste en:



10 y



12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.

5 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

10 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por el VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral física o químicamente inducido, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis, rechazo de trasplante o cáncer; preferentemente para su uso en el tratamiento de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección por el VIH, demencia asociada al VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arteriosclerosis por trasplante, traumatismo cerebral física o químicamente inducido, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arterosclerosis o artritis reumatoide.

15