

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 837**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2011 E 11794348 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2646429**

54 Título: **Antagonistas de ccr2 de ciclohexilamino-4-piperidinil-acetamida sustituida en posición 4**

30 Prioridad:

**01.12.2010 US 418479 P**

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

**30.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LANTER, JAMES, C.;  
MARKOTAN, THOMAS, P.;  
SUBASINGHE, NALIN;  
SUI, ZHIHUA y  
ZHANG, XUQING**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 525 837 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).

**Antagonistas de ccr2 de ciclohexilamino-4-piperidinil-acetamida sustituida en posición 4****Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos de ciclohexilamino-4-piperidinil-acetamida sustituida en posición 4, que son antagonistas del receptor 2 de citocina quimioatrayente (CCR2), a composiciones farmacéuticas y a métodos para utilizarlos. Los compuestos de la invención son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

CCR2 es un miembro de la familia de receptores GPCR, al igual que todos los receptores de quimiocinas conocidos, y es expresado por los monocitos y los linfocitos T de memoria. La cascada de señalización de CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLC $\beta$ 2), proteínas quinasas (PKC) y quinasas de lípidos (PI-3-quinasa).

Las citocinas quimioatrayentes (es decir, las quimiocinas) son proteínas relativamente pequeñas (8 kD-10 kD), que estimulan la migración celular. La familia de quimiocinas se divide en cuatro subfamilias en base al número de residuos de aminoácidos entre las cisteínas altamente conservadas primera y segunda. La proteína quimiotáctica para monocitos-1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (en la que CC que representa la subfamilia que tiene cisteínas primera y segunda adyacentes) y se une a la receptor 2 de quimiocina (CCR2) de la superficie celular. MCP-1 es un potente factor quimiotáctico, que, tras unirse a CCR2, interviene en la migración de monocitos y linfocitos (es decir, la quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 también es expresada por las células del músculo cardiaco, las células endoteliales de los vasos sanguíneos, los fibroblastos, los condrocitos, las células del músculo liso, las células mesangiales, las células alveolares, los linfocitos T, los macrófagos, y similares.

Una vez los monocitos entran en el tejido inflamatorio y se diferencian a macrófagos, la diferenciación de los monocitos proporciona una fuente secundaria de varios moduladores proinflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimiocinas CXC, en el que CXC representa un residuo de aminoácido entre las cisteínas primera y segunda), IL-12, metabolitos de ácido araquidónico (por ejemplo, PGE $_2$  y LTB $_4$ ), radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas de la matriz y componentes del complemento.

Los estudios en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. Se ha atribuido a la interacción entre MCP-1 y CCR2 (véase Rollins B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2, p 198; y Dawson J, *et al.*, Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2003, 7 (1), págs. 35-48) patologías de enfermedades inflamatorias tales como la psoriasis, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la nefritis, el rechazo de aloinjerto de órgano, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la microangiopatía diabética, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación tras cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodonitis, la gingivitis, la enfermedad de las encías, las miocardiopatías diastólicas, el infarto cardíaco, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin y los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata y estómago.

La migración de monocitos es inhibida por antagonistas de MCP-1 (anticuerpos o fragmentos inactivos solubles de MCP-1), que han demostrado inhibir el desarrollo de la artritis, el asma y la uveítis. Los ratones knock out (KO) para MCP-1 y CCR2 han demostrado que la infiltración de monocitos en las lesiones inflamatorias está significativamente reducida. Además, tales ratones KO son resistentes al desarrollo de la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humana), el asma inducida por alérgenos de cucaracha, la aterosclerosis y la uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de TNF- $\alpha$  (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con la disminución en la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

Se ha atribuido a MCP-1 la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, después de haber sido hallada en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a ácaros del polvo. También se ha descubierto que MCP-1 induce la liberación de histamina a partir de los basófilos *in vitro*. Durante las afecciones alérgicas, ambos alérgenos e histaminas han demostrado desencadenar (es decir, regular por aumento) la expresión

de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle de retroalimentación positiva en tales pacientes.

5 Sigue existiendo la necesidad de antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 derivado de la migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de la inflamación.

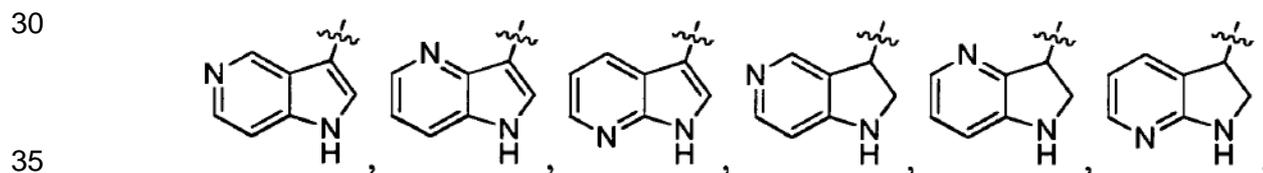
**RESUMEN DE LA INVENCION**

10 La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I)



25 en la que:

R<sup>1</sup> es



40 2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirroliilo; en la que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirroliilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN o C(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CN, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

45 R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

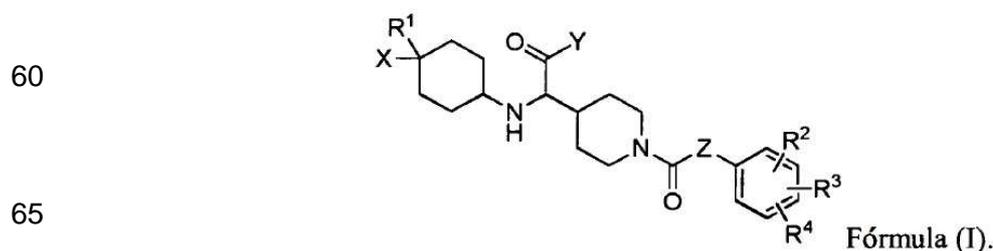
X es H, OH, NH<sub>2</sub> o F;

50 Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH; Z es NH o -HC=CH-;

y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

55 La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I).

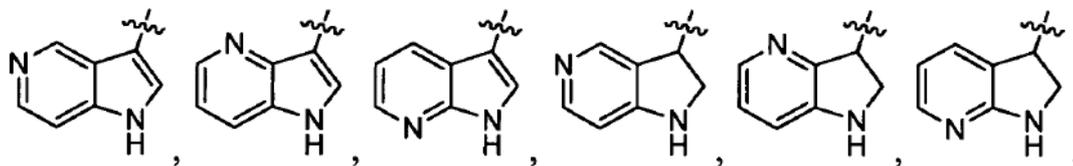


en la que:

R<sup>1</sup> es

5

10



15

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo; en la que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN o C(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F;

20

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CN, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

25

R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H, OH, NH<sub>2</sub> o F;

Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH;

Z es NH o -HC=CH-;

30

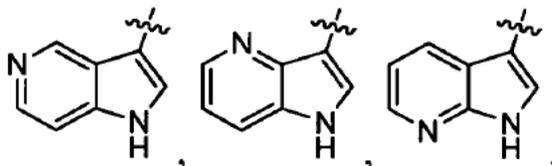
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

R<sup>1</sup> es

35

40



45

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo o piridazilo; en el que dicho piridilo, pirimidilo o piridazilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F;

50

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H, OH o F;

55

Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH;

Z es NH o -HC=CH-;

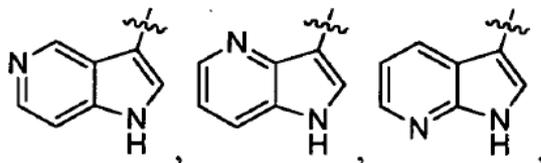
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

60

R<sup>1</sup> es

65



2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo o piridilo; en la que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H, Cl, OCH<sub>3</sub> o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCH<sub>3</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> es H, OCH<sub>3</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H o F;

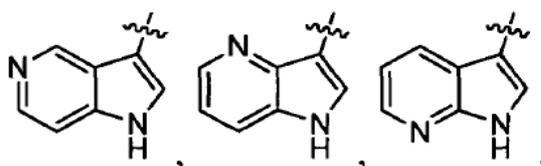
Y es OH, NH<sub>2</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH;

Z es NH o -HC=CH-;

y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

R<sup>1</sup> es



2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo o 2-metoxipirid-5-ilo;

R<sup>2</sup> es H, Cl o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> es H o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

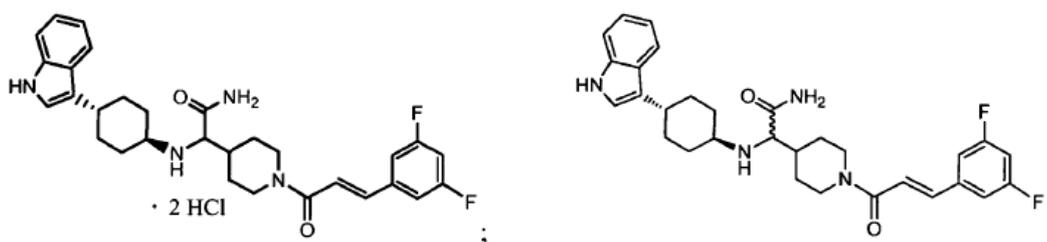
X es H;

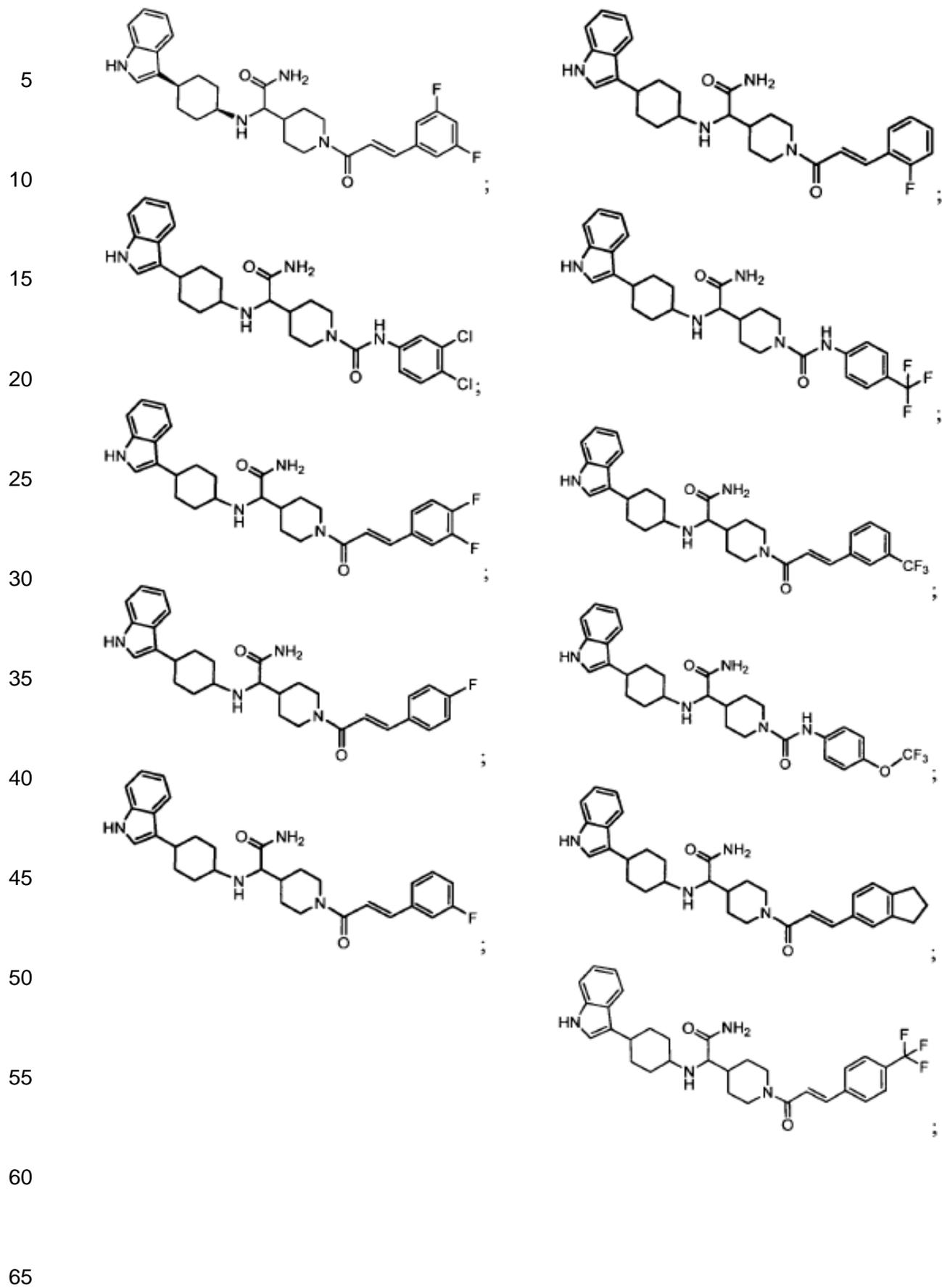
Y es OH, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NHOH;

Z es NH o -HC=CH-;

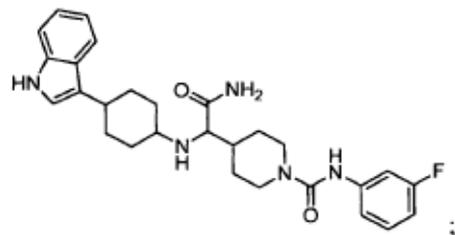
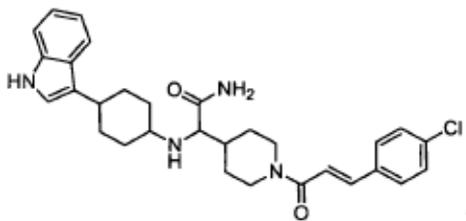
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra forma de realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

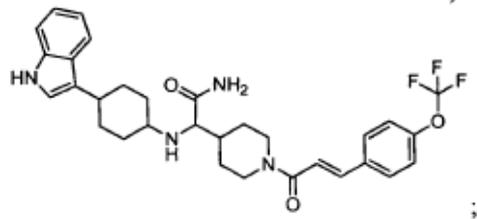
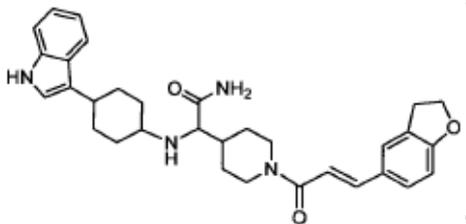




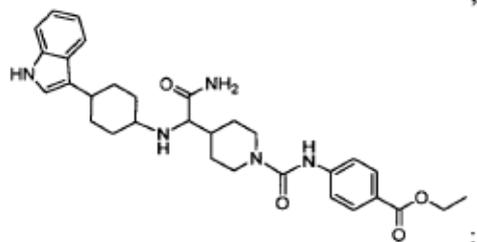
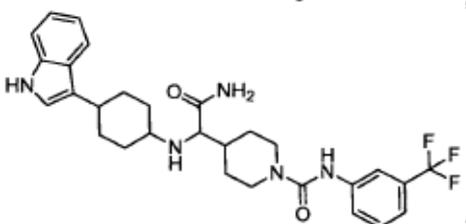
5



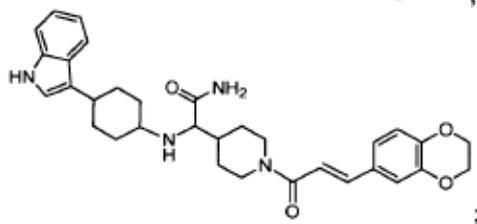
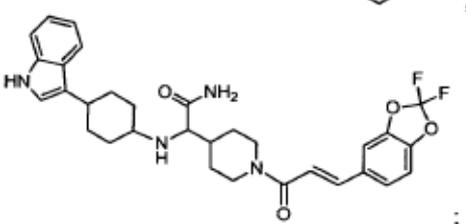
10



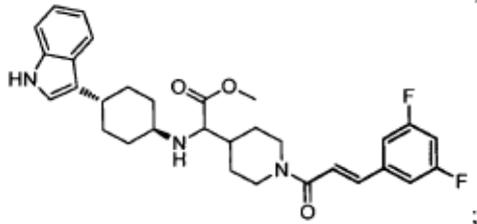
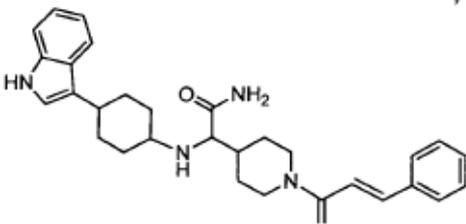
15



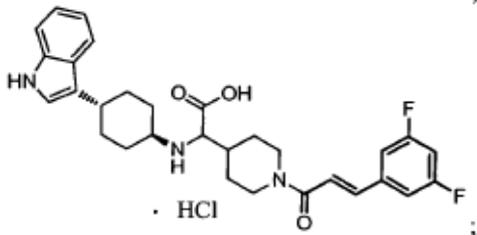
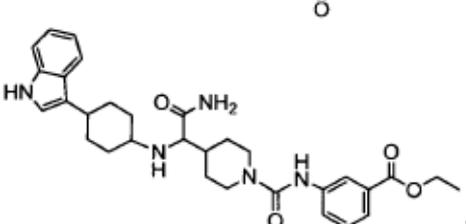
20



30



35



40

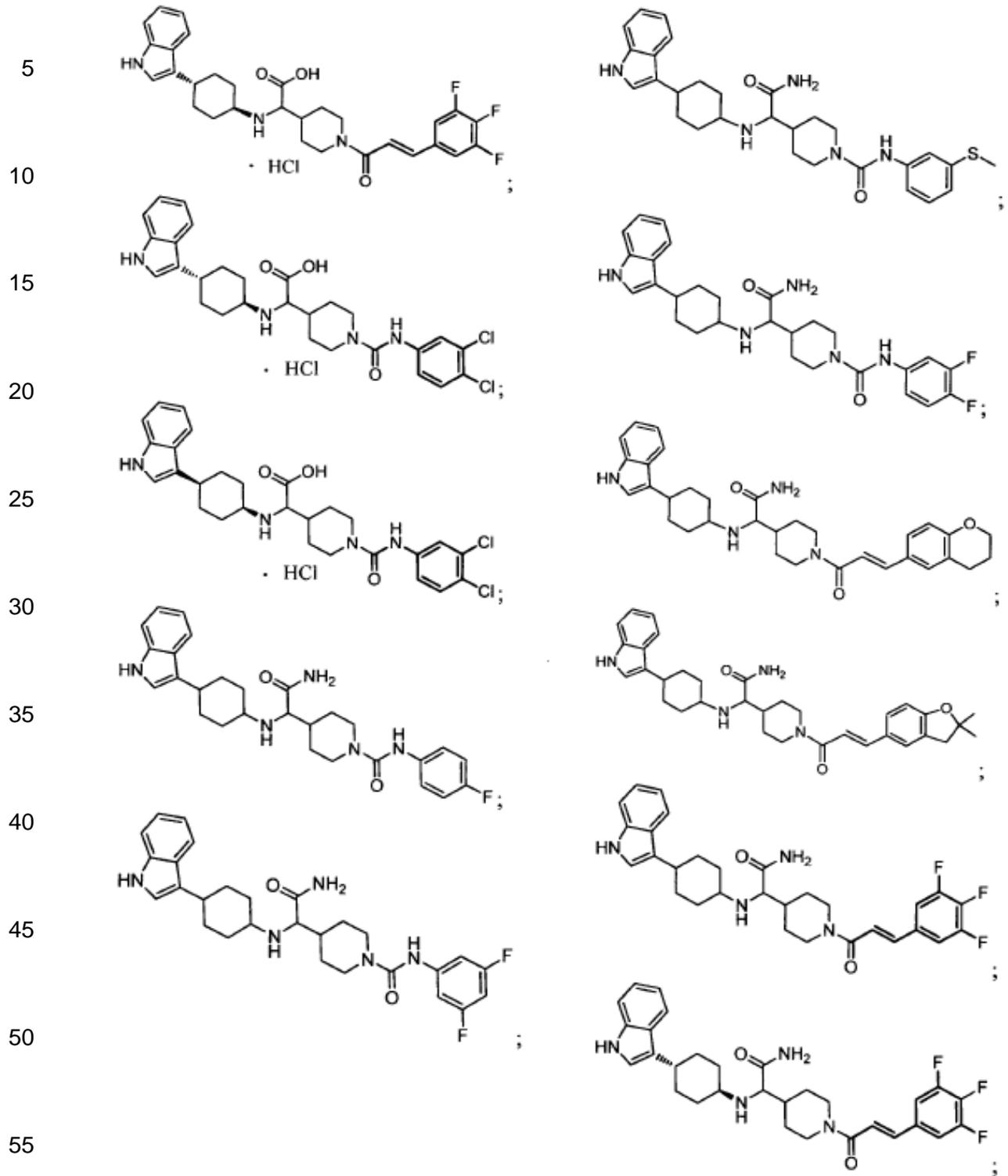
45

50

55

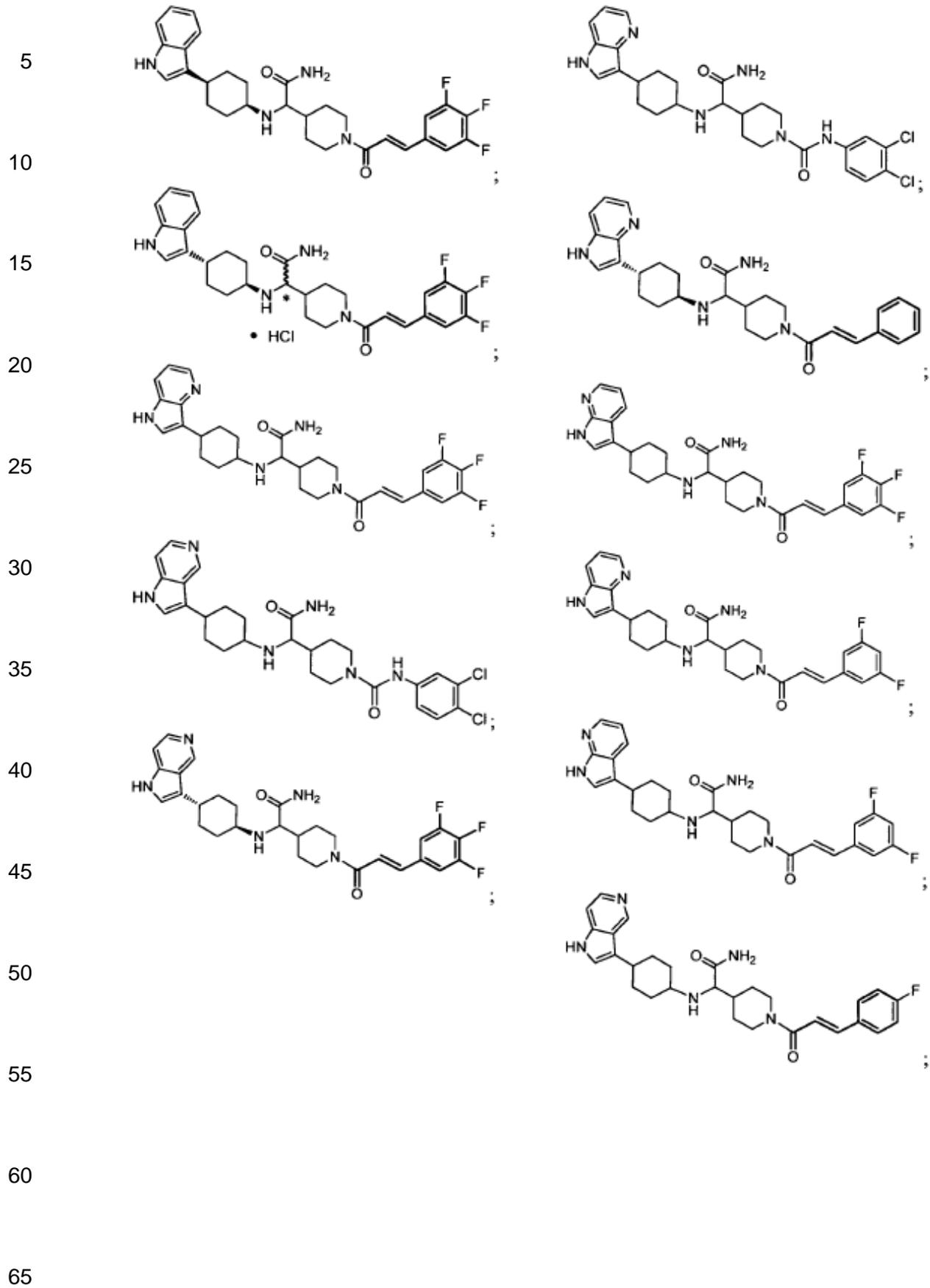
60

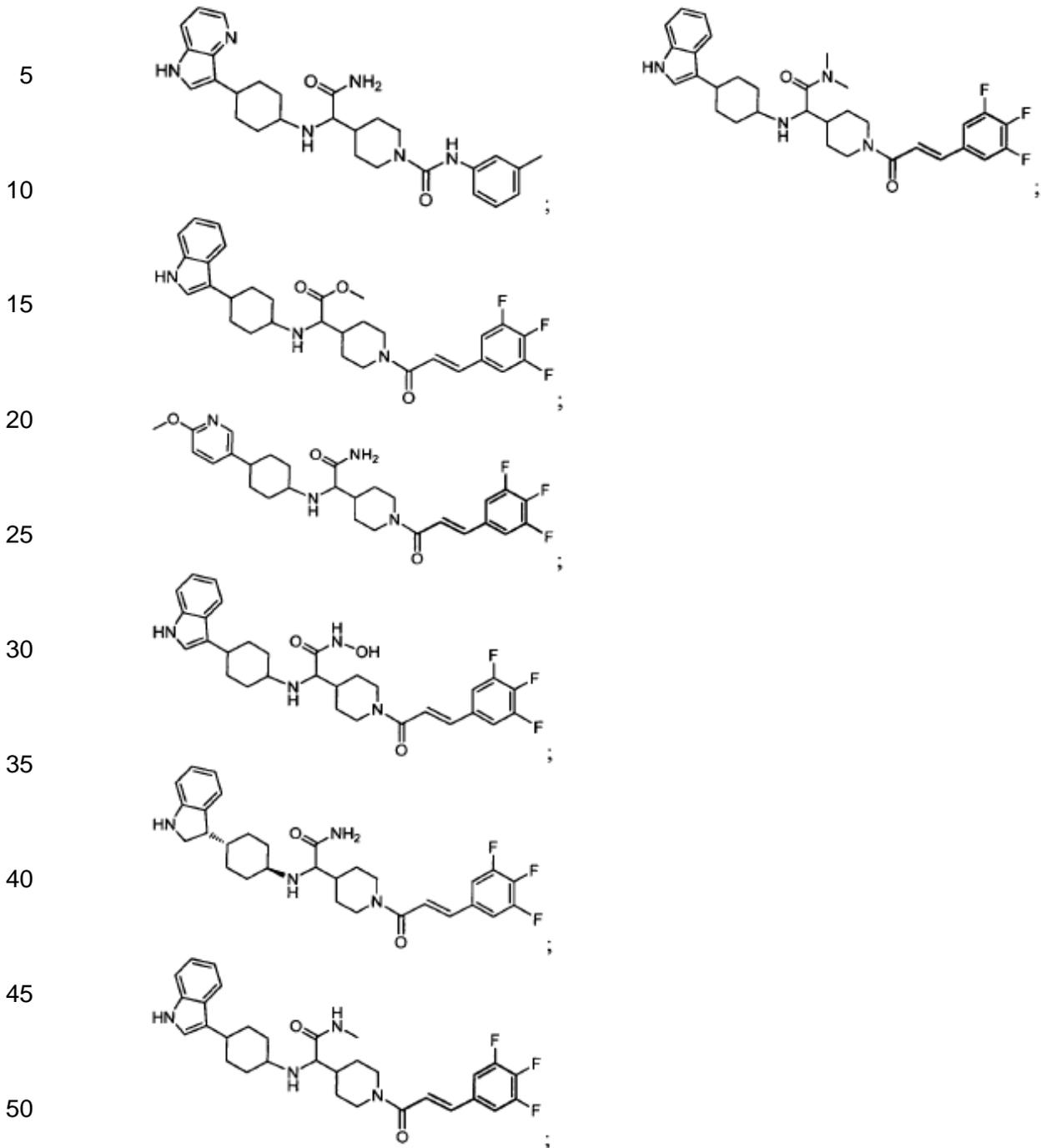
65



60

65





55 y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, preparada mezclando un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o

trastorno mediado por CCR2. En una forma de realización de la presente invención, el síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 es un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 en el que el síndrome, enfermedad o trastorno está asociado con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1 o es una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjerto de órgano, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes tipo I, diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, insulinoresistencia asociada a la obesidad, síndrome metabólico, tuberculosis, sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación tras cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos por reperfusión, glomerulonefritis, cánceres y tumores sólidos, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago.

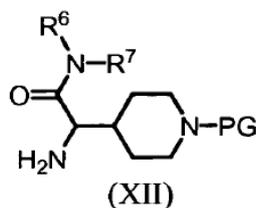
25 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: diabetes tipo I, diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, insulinoresistencia asociada a la obesidad, síndrome metabólico, asma y asma alérgica.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad y asma.

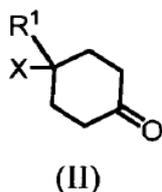
35 En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso según cualquiera de los Ejemplos del Ejemplo 1 al Ejemplo 54.

40 En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto que es el isómero más polar según cualquiera de los Ejemplos nº 1-54.

45 En otra forma de realización, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)

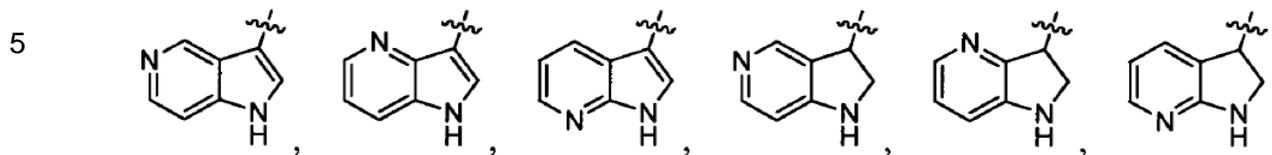


55 en el que PG es un grupo protector de amina y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente H, OH, Alquilo C<sub>(1-4)</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub> o alquilo C<sub>(1-4)</sub> o forman conjuntamente un anillo heterocíclico de 5 miembros, con un compuesto de Fórmula (II)



65

en presencia de un agente reductor, en el que R<sup>1</sup> es



10 2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo; en el que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN o C(O)CH<sub>3</sub>; y X es H, OH, NH<sub>2</sub> o F. En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso anteriormente indicado.

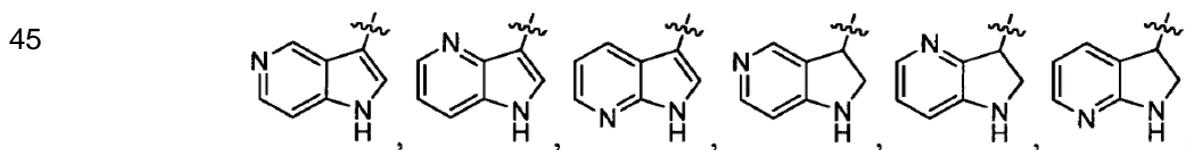
15 En otra forma de realización, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



en el que R<sup>5</sup> es -N=C=O, -C=C-CO<sub>2</sub>H o C(=O)haluro, con un compuesto de Fórmula (XIV)



40 en presencia de una base tal como TEA o DIEA, y/o reactivo de acoplamiento tal como DCC o EDCI; en el que R<sup>1</sup> es



50 2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo; en el que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN o C(O)CH<sub>3</sub>;

55 R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CN, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

60 R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H, OH, NH<sub>2</sub> o F; e

65 Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH. En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso anteriormente indicado.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se describe en los ejemplos o de Fórmula (I) para su uso como medicamento, en concreto para su uso como medicamento para el tratamiento de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

5 En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en los Ejemplos de la Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad de CCR2 elevada o inapropiada.

### Definiciones

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

15 El término " $C_{(a-b)}$ " (en el que  $a$  y  $b$  son números enteros que se refieren a un número establecido de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene de  $a$  a  $b$  átomos de carbono, ambos incluidos. Por ejemplo,  $C_{(1-4)}$  indica un radical que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

20 Los términos "haluro" o "halógeno" se refieren a un átomo que consiste en flúor, cloro, bromo o yodo. Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables autorizadas por la FDA (Ref. internacional J. Pharm. 1986, 33, págs. 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), p. 1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

25 A lo largo de la presente memoria descriptiva, los compuestos se describen separados, normalmente mediante columna de gel de sílice, aunque también puede utilizarse la cromatografía preparativa en capa fina o la cromatografía de líquidos a alta o baja presión. Se acepta en general que cuando se eluyen compuestos a través de un medio de separación de tipo gel de sílice, los compuestos menos polares eluyen antes que los compuestos más polares. Por lo tanto, la expresión "isómero menos polar" o "diastereómero menos polar" se refiere al compuesto que eluye primero desde un medio de separación de tipo gel de sílice.

### Abreviaturas

35 En el presente documento y a lo largo de la presente solicitud, puede utilizarse las siguientes abreviaturas.

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Ar                       | grupo aromático o arilo                                  |
| Boc                      | terc-butiloxicarbonilo                                   |
| 40 Bn                    | bencilo  |
| Bu                       | butilo   |
| Cbz                      | benciloxicarbonilo                                       |
| DAST                     | trifluoruro de dietilaminoazufre                         |
| DBU                      | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno                       |
| 45 DCC                   | diciclohexilcarbodiimida                                 |
| DCM                      | diclorometano  |
| DIEA                     | diisopropiletamina (también conocido como base de Hunig) |
| DMF                      | dimetilformamida   |
| EDCI                     | 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida             |
| 50 Et                    | etilo  |
| EtOAc                    | acetato de etilo   |
| EtOH                     | etanol   |
| Fmoc                     | 9-fluorenilmetoxicarbonilo                               |
| Het                      | grupo heteroaromático                                    |
| 55 HOBt                  | hidroxibenzotriazol                                      |
| HPLC                     | cromatografía de líquidos de alto rendimiento            |
| IPA                      | alcohol isopropílico                                     |
| LCMS                     | cromatografía de líquidos - espectrometría de masas      |
| LHMDS                    | hexametildisilazano de litio                             |
| 60 Me                    | metilo   |
| Ms                       | mesilato   |
| OAc                      | acetato  |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf) | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)     |
| PG                       | grupo protector  |
| 65 PPh <sub>3</sub>      | trifenilfosfina  |
| iPr                      | isopropílico   |

|        |   |
|--------|---|
| PyBrop | hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio |
| TEA    | triethylamina                                       |
| TFA    | ácido trifluoroacético                              |
| THF    | tetrahidrofurano                                    |
| 5 CCF  | cromatografía en capa fina                          |
| TMS    | trimetilsililo                                      |
| Ts     | tosilato  |

10 Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietyoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

20 Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio-2-etilhexanoato (SEH), hidróxido de sodio, 25 trietanolamina o zinc.

### **Métodos de uso**

30 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

35 Los ejemplos de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 para el que son útiles los compuestos de Fórmula (I) incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjerto de órgano, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la 40 insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación tras cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodonitis, la gingivitis, la enfermedad de las encías, las cardiomiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, el aneurisma aórtico abdominal, la esclerosis múltiple, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica, el 45 mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago y los trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a la enfermedad de Alzheimer, el accidente cerebrovascular isquémico, la lesión de la médula espinal, la lesión por aplastamiento del nervio y la lesión cerebral traumática.

50 El término "administrar" con respecto a los métodos descritos, se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, enfermedad o trastorno tal como se describe en el presente documento utilizando un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante un tratamiento o al mismo tiempo en una forma de combinación. 55 Debe entenderse que los métodos descritos abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

60 El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser un animal, por lo general un mamífero, por lo general un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. En un aspecto de la descripción, el sujeto corre el riesgo de (o es propenso a) desarrollar un síndrome, enfermedad o trastorno que se asocia con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1 o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

65 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de agente farmacéutico o compuesto activo que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano, que busca

un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, enfermedad o trastorno que se está tratando.

5 El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que implica al ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en función de la parte del ojo en la que se presenta la inflamación (los porcentajes corresponden a pacientes que se sabe se ajustan a estas categorías): anterior (51%), intermedia (13%), posterior (20%) o panuveítis (16%) y, según el curso de la enfermedad, como aguda (16%), recurrente (26%) o crónica (58%). Las personas con uveítis anterior desarrollan finalmente daños irreparables en la vista a pesar del tratamiento agresivo tal como la ceguera unilateral (9%), la ceguera bilateral (2%) o el deterioro de la vista unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen la infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo como un componente de un trastorno autoinmunitario y/o inflamatorio sistémico (por ejemplo, la AR juvenil, las espondiloartropatías asociadas a HLA-B27, la sarcoidosis, y similares). (HLA-B27: antígeno leucocitario humano B\*27 - es un antígeno de superficie de clase I codificado por el locus B en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos a los linfocitos T. El HLA-B27 se asocia fuertemente con un determinado conjunto de enfermedades autoinmunitarias conocidas como espondiloartropatías seronegativas).

20 Cuando se emplean como inhibidores de CCR2, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en dosis únicas o divididas diariamente. La dosis administrada se verá influida por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

25 También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia y variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el sujeto concreto que se está tratando, incluidos el peso, la dieta, la edad del sujeto y el tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriormente indicadas son por lo tanto ejemplos del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran mayores o menores intervalos de dosificación, y tales se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprendan cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico y agente isotónico adecuado. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, disgregantes y lubricantes.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio que cumpla su fin previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Como alternativa o de manera simultánea, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa en agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

60 La presente descripción abarca también un método para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas preparadas por la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

65

### **Polimorfos y solvatos**

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas o cristalinas amorfas y como tales pretenden quedar incluidos en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En determinados casos podrá aislarse el solvato, por ejemplo cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar los solvatos en fase de solución y los aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los mismos.

En general, los profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto necesario. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

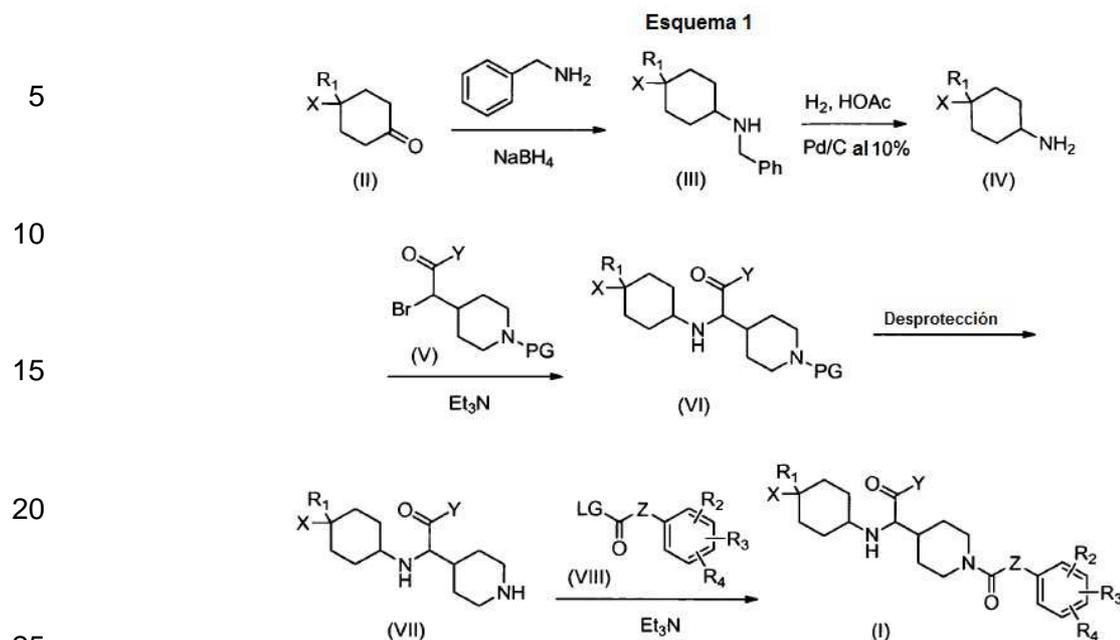
Cuando los procesos para preparar los compuestos según la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros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

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

### **ESQUEMAS DE REACCIÓN GENERALES**

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos de síntesis generales que se describen más adelante. Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos conocidos por los expertos en la materia. Los siguientes esquemas de reacción sólo pretenden representar los ejemplos de la invención y no pretenden en modo alguno limitar la invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 1.



en el que PG es un grupo protector, tal como Cbz, Fmoc o Boc;  
y LG es un grupo saliente, tal como Cl.

El Esquema 1 ilustra una ruta de síntesis que conduce a compuestos de Fórmula (I). La ciclohexanona sustituida (II), preparada a partir de reactivos disponibles en el mercado mediante procedimientos bien conocidos en la técnica (tales como los descritos en los documentos con número de publicación WO 2005/060665, US 2005/026714, WO 2006/010094, WO 2007/145835; y Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 14, págs. 3285-99), se trata con bencilamina en presencia de un reactivo reductor tal como  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Na-BH}(\text{CN})_3$  o  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , en un disolvente orgánico tal como metanol o acetonitrilo, lo que da la amina secundaria (III), que puede enriquecerse de manera diastereotópica por trituración o recristalización con disolventes orgánicos.

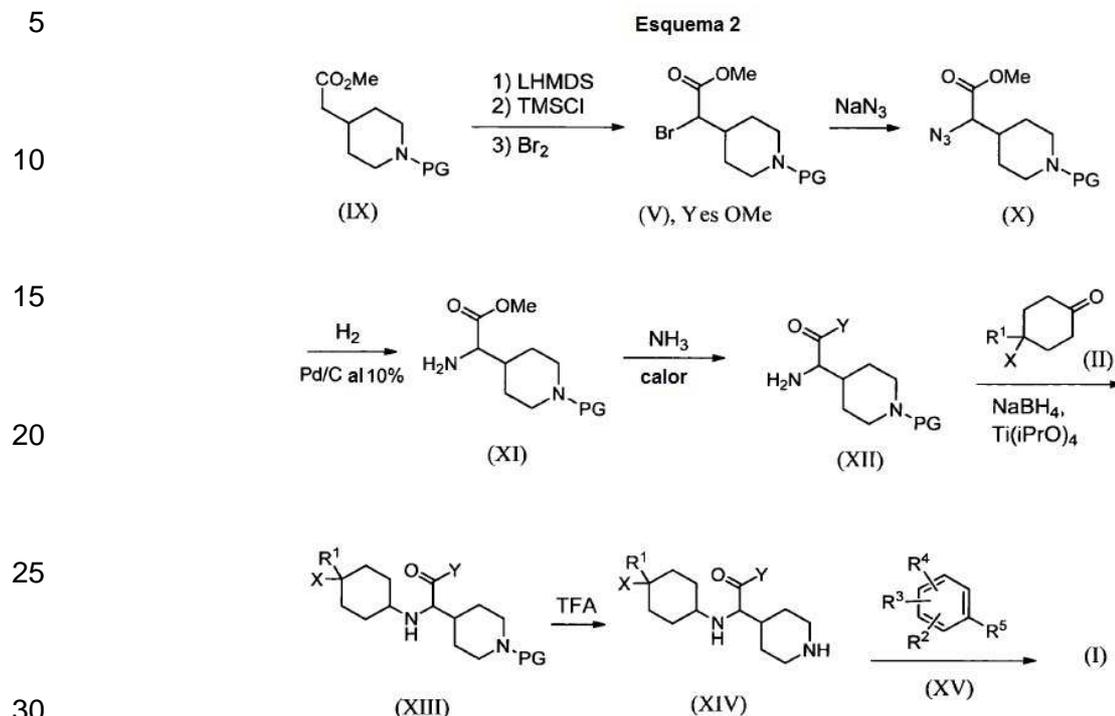
A continuación, se desprotege el bencilo de la amina secundaria (III) por hidrogenólisis sobre un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, óxido de platino y similares, en presencia de un ácido tal como  $\text{HCl}$  o  $\text{HOAc}$ , en un disolvente orgánico tal como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$  para proporcionar la sal de amina primaria (IV). La sal de amina se convierte en la base libre con una base adecuada tal como  $\text{NaOEt}$  o  $\text{NaOMe}$ , en un disolvente orgánico tal como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . El tratamiento de la base libre de (IV) con bromuro (V) y una base orgánica tal como TEA o DIEA, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , produce una amina secundaria (VI).

El grupo Y de (VI) puede convertirse opcionalmente en otro grupo funcional, ya sea en este punto o en la última etapa, mediante un método convencional, tal como saponificación, hidrólisis, amonólisis o la formación de amida. La desprotección del grupo piperidinilo, puede eliminarse por hidrogenólisis sobre un catalizador metálico tal como paladio (en el que PG es Cbz) o tratamiento con un ácido adecuado tal como TFA o  $\text{HCl}$  (en el que PG es Boc o Fmoc), en un disolvente orgánico tal como  $\text{MeOH}$ ,  $\text{DCM}$  o dioxano, a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  para dar piperidina (VII).

A continuación, se trata la piperidina (VII) con un electrófilo adecuadamente sustituido (VIII), tal como un cloruro de ácido, isocianato o cloroformiato, en presencia de una base orgánica tal como TEA o piridina, en un disolvente orgánico tal como  $\text{DCM}$  o piridina, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  para producir el producto final (I).

La última etapa del Esquema 1 también puede llevarse a cabo por reacción de la piperidina (VII) con un ácido carboxílico sustituido en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ , lo que da el producto final (I).

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 2.



en el que R<sup>5</sup> es -N=C=O o -C=C-CO<sub>2</sub>H.

En el Esquema 2, el éster (IX) se convierte primero en el enol éter TMS por tratamiento con una base orgánica impedida fuerte tal como LHMDS y por inmovilización con un agente de sililación tal como TMSCl, y a continuación se hace reaccionar el enol intermedio con un electrófilo tal como bromo, lo que da bromuro (V). La conversión a azida (X) se lleva a cabo por desplazamiento nucleófilo con una sal de azida tal como NaN<sub>3</sub>, y a continuación se reduce el producto por hidrogenólisis sobre un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, óxido de platino y similares, para dar una amina primaria (XI). A continuación, puede convertirse el éster de (XI) en una amida por reacción con un reactivo tal como NH<sub>3</sub> (o su hidrato o sal), NH<sub>2</sub>OH o una alquilamina en un disolvente tal como agua, alcohol o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, para proporcionar la aminoamida (XII).

La aminoamida (XII) se hace reaccionar con una cetona adecuadamente sustituida (II), en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaBH(CN)<sub>3</sub> o NaBH(OAc)<sub>3</sub>, y un ácido de Lewis tal como Ti(iPrO)<sub>4</sub>, con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como THF, IPA o EtOH, a una temperatura en el intervalo de -10°C a aproximadamente 50°C, para producir la correspondiente ciclohexilamina (XIII).

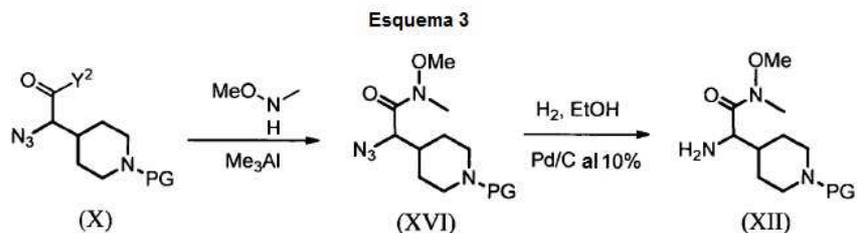
A continuación, se elimina el grupo protector de ciclohexilamina (XIII) mediante tratamiento con un ácido tal como HCl 1N, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N o TFA, en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF o diclorometano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, para producir la correspondiente amina (XIV).

Se hace reaccionar la amina (XIV) con el electrófilo (XV), en el que Z es como se define en la Fórmula (I), y R<sup>5</sup> es -N=C=O o -C=CCO<sub>2</sub>H, en la que R<sup>5</sup> es -C=C-CO<sub>2</sub>H. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, y una base tal como TEA, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o piridina, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o acetonitrilo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Cuando R<sup>5</sup> es -N=C=O, los reactivos adecuados incluyen una base tal como TEA, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o acetonitrilo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C.

Como alternativa, puede generarse la aminoamida (XII) a partir del éster azido (X) mediante el método de Weinreb *et al.* [Tet. Lett., 1977, 48, págs. 4171-74], seguido de hidrogenólisis, como se ha descrito anteriormente, lo que da la aminoamida (XII), como se muestra en el Esquema 3.

5

10

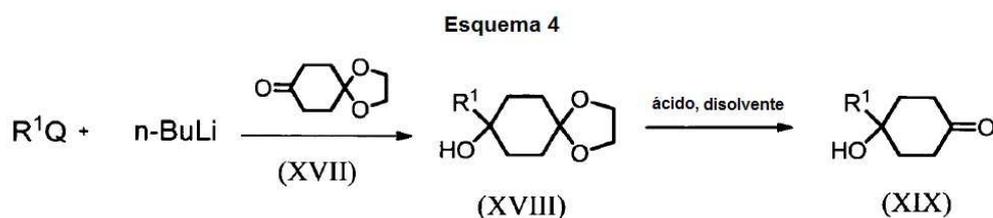


15

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XIX). La preparación de (XIX) se esboza en el Esquema 4.

20

25



30

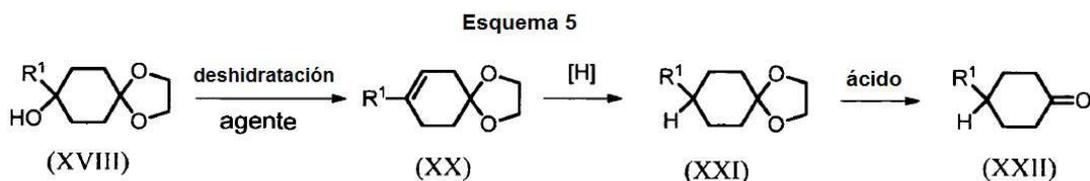
35

Se hace reaccionar haluro de arilo, de alquilo o de heteroarilo  $\text{R}^1\text{Q}$  disponible en el mercado, en la que  $\text{R}^1$  es como se define en la Fórmula (I) y Q es cualquier halógeno, con cetona (XVII) disponible en el mercado en presencia de un agente organometálico tal como n-BuLi, i-PrMgBr o i-PrMgCl, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ , para producir el correspondiente acetal (XVIII). El acetal (XVIII) se trata con un ácido tal como HCl 1N o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1N en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , para producir la correspondiente cetona (XIX).

40

45

50



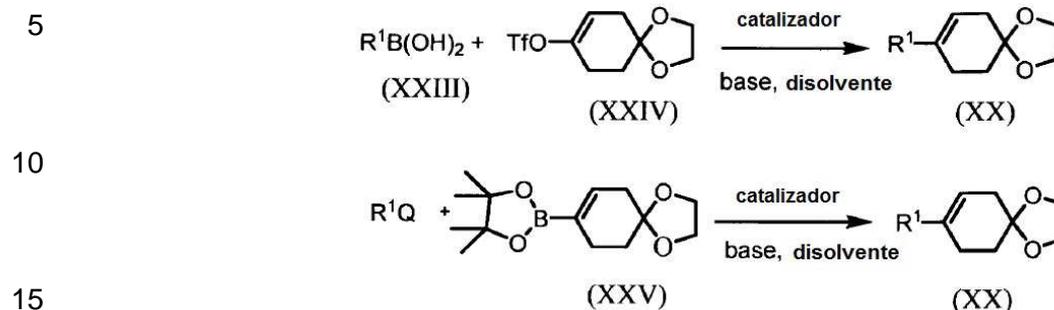
55

60

65

El acetal (XVIII) se trata con un agente de deshidratación tal como el reactivo de Burgess, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ , para producir el correspondiente alqueno (XX). El alqueno (XX) se hidrogena con un reductor tal como gas  $\text{H}_2$ , catalizado mediante un metal tal como Pd/C al 10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ , para producir el correspondiente alcano (XXI). El alcano (XXI) se trata con un ácido tal como HCl 1N o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , para producir la correspondiente cetona (XXII). Como alternativa, el compuesto (XX) puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 6.

Esquema 6



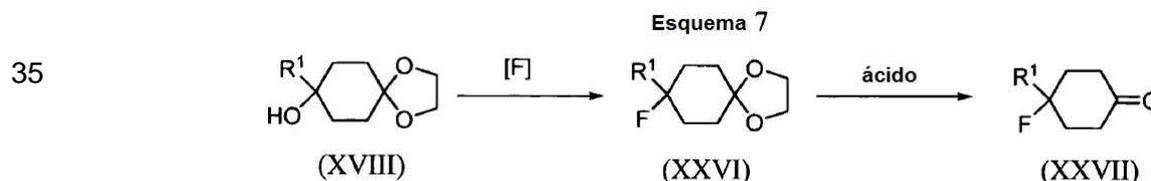
20

25

Se hace reaccionar ácido aril borónico (XXIII) disponible en el mercado, en el que  $\text{R}^1$  es como se define en la Fórmula (I) y Q es cualquier halógeno, con triflato de vinilo (XXIV), preparado según el procedimiento de W. Pearson *et al.*, J. Org. Chem. 2004, 69, págs. 9109-9122, en presencia de un catalizador tal como  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  o  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , y una base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2N o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente orgánico tal como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ , para producir el correspondiente alqueno (XX). Como alternativa, se hace reaccionar haluro de arilo o heteroarilo disponible en el mercado  $\text{R}^1\text{Q}$  con éster borónico de vinilo (XXV) preparado según A.M. Birch *et al.*, solicitud internacional PCT de 2006, WO 2006064189, en presencia de un catalizador tal como  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  o  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , y una base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2N o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente orgánico tal como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ , para producir el correspondiente alqueno (XX).

30

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXVII). La cetona (XXVII) puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 7.

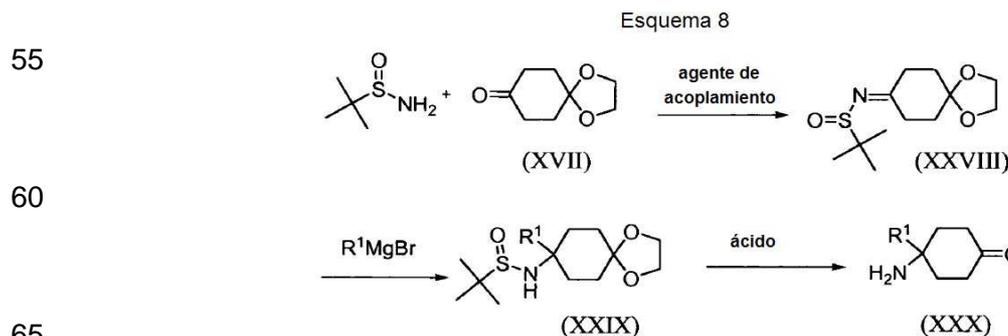


45

El cetal (XVIII) se trata con un agente de fluoración tal como DAST o fluoruro de trifluorosulfonilo, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ , para producir el correspondiente fluoruro (XXVI). El fluoruro (XXVI) se trata con un ácido tal como  $\text{HCl}$  1N o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , para producir la correspondiente cetona (XXVII).

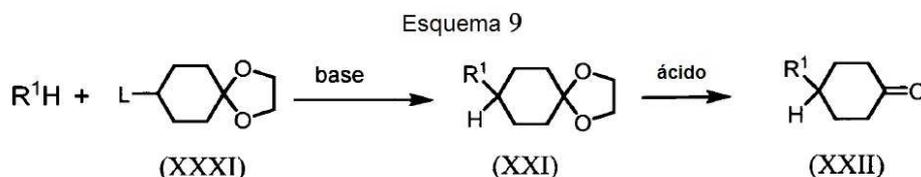
50

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXX). La cetona (XXX) puede prepararse según los procesos descritos en el Esquema 8.



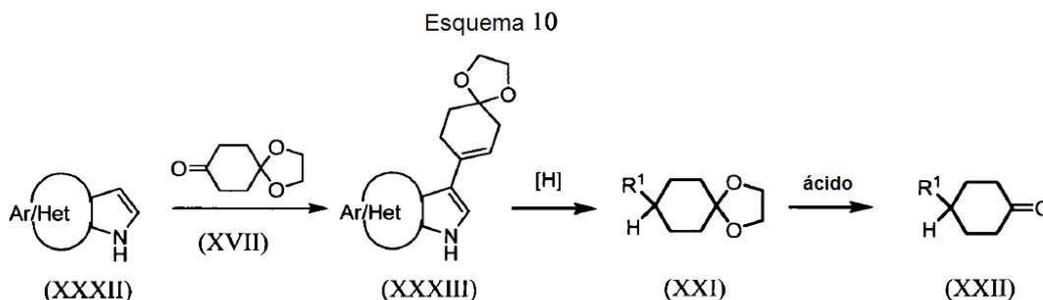
Se hace reaccionar amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico disponible en el mercado, con 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (XVII) disponible en el mercado, en presencia de un agente de acoplamiento tal como  $Ti(OEt)_4$  o  $CuSO_4$ , en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $25^\circ C$  a aproximadamente  $80^\circ C$ , para producir la sulfínimida (XXVIII). La sulfínimida (XXVIII) se trata con un agente organometálico tal como  $R^1MgBr$  o  $R^1Li$ , en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-78^\circ C$  a aproximadamente  $25^\circ C$ , para producir la correspondiente sulfínimida (XXIX). La sulfínimida (XXIX) se trata con un ácido tal como  $HCl$  1N o  $H_2SO_4$  1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ C$  a aproximadamente  $25^\circ C$ , para producir la correspondiente cetona (XXX).

Los compuestos de Fórmula (I) en la que  $R^1$  está unido con el anillo ciclohexilo a través del N, tal como en la pirrolidina, pueden derivarse de la cetona (XXII). La cetona (XXII) puede prepararse según el proceso descrito en el Esquema 9.



Se hace reaccionar el heteroarilo  $R^1H$  disponible en el mercado, en el que  $R^1$  es como se define en la Fórmula (I), con tosilato, mesilato o haluro (XXXI) en presencia de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  o  $NaH$ , en un disolvente orgánico tal como DMF o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $25^\circ C$  a aproximadamente  $80^\circ C$ , para producir el correspondiente cetil (XXI), que a continuación puede tratarse con un ácido tal como  $HCl$  1N o  $H_2SO_4$  1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ C$  a aproximadamente  $50^\circ C$ , para producir la correspondiente cetona (XXII).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXII). La preparación de (XXII) se esboza en el Esquema 10.



Se hace reaccionar pirrol condensado con arilo o con heteroarilo disponible en el mercado, tal como indol o azaindol, con cetona (XVII) disponible en el mercado en presencia de una base tal como  $NaOH$  o  $KOH$ , en un disolvente orgánico, tal como  $MeOH$ , IPA o dioxano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $50^\circ C$  a aproximadamente  $100^\circ C$ , para producir el correspondiente alquenciletal (XXXIII). A continuación, se hidrogena el alquenciletal (XXXIII) y se trata con un ácido tal como se describe en el Esquema 5 para producir la correspondiente cetona (XXII), en la que  $R^1$  es un pirrol condensado con arilo o con heteroarilo.

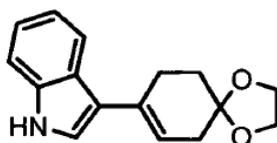
## EJEMPLOS

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos generales de síntesis que se describen a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos para los expertos en la materia. Los siguientes ejemplos sólo pretenden representar ejemplos de la invención y no pretenden en modo alguno limitar la invención.

### Ejemplo 1: Diclorhidrato de R,S-2-[4-(1H-Indol-3-il)-trans-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida

Etapa A: 3-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-indol

5



10

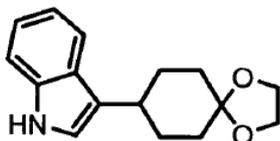
15

A un matraz de fondo redondo, de 2 litros y tres bocas, equipado con un agitador superior, manta calefactora, sonda de temperatura y condensador de reflujo, se añadió indol (100,0 g, 0,836 mol), 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetal (175,10 g, 1,09 mol, 1,3 eq.) y metanol (221 ml). A esta solución agitada se añadieron lentejas de KOH (31,5 g, 0,48 mol) de una sola vez y se calentó la reacción a 70°C durante 4 horas. La reacción se consideró terminada mediante HPLC. Se filtró la suspensión resultante, se lavó con MeOH (150 ml), seguido de lavado del sólido con etanol (2 x 150 ml). Se secó adicionalmente el producto en un horno de vacío a 60°C durante 30 minutos para eliminar el disolvente residual y obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7,97 - 8,16 (m, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,05 - 7,23 (m, 3 H), 6,05 - 6,22 (m, 1 H), 3,95 - 4,12 (m, 4 H), 2,72 (ddd, *J* = 1,6, 4,6, 8,4 Hz, 2 H), 2,45 - 2,61 (m, 2 H), 1,97 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H); mp: 190,7-193,1; Calc. Anal. elemental para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,49; Hallado: C, 74,93; H, 6,73; N, 5,37; KF: < 0,1.

20

Etapa B: 3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-1H-indol

25



30

35

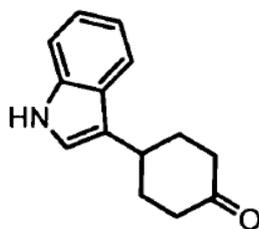
40

A un frasco de hidrogenación Parr de 2 litros se cargó Pd/C (10%, 11,06 g) y parte del THF (1,11 l). Se añadió 3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1H-indol sólido (tal como se preparó en el etapa anterior, 221,1 g) junto con el resto del THF. Se conectó el frasco al agitador Parr, se sometió a ciclado de vacío/nitrógeno (3x), vacío/hidrógeno (3x) y se aplicó el hidrógeno a 45 psi con agitación. A lo largo de 4 horas, la presión fue reduciéndose y se recargó hasta que se mantuvieron 45 psi. La reacción se dio por terminada mediante LCMS. Se filtró el catalizador utilizando un filtro de fibra de vidrio/celite, y se evaporó la reacción, pero no a sequedad completa. Se añadió EtOH desnaturalizado (250 ml), se concentró la reacción, pero de nuevo no a sequedad. Se añadió EtOH (1.050 ml), se calentó el contenido a ebullición, lo que disolvió casi todo el material. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente con agitación y el producto precipitó. Después de alcanzar la temperatura ambiente, se enfrió la suspensión en un frigorífico durante 3 horas, y se filtró el producto y se lavó con EtOH enfriado en hielo (250 ml) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7,79 - 8,04 (m, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 4,00 (s, 4 H), 2,74 - 3,03 (m, 1 H), 2,09 (br. s., 2 H), 1,66 - 1,96 (m, 6 H), <sup>13</sup>C RMN (101MHz, CLOROFORMO-d): 136,4, 126,8, 121,9, 119,3, 111,1, 108,9, 77,2, 64,3, 35,1, 34,1,31,0.

45

Etapa C: 4-(1H-indol-3-il)ciclohexanona

50

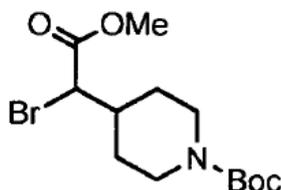


55

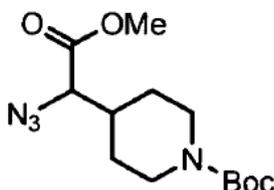
60

65

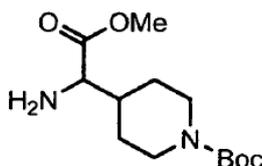
A un matraz de fondo redondo de 3 litros y cuatro bocas, equipado con un agitador superior, sonda de temperatura, embudo de adición, se añadió 3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)-1H-indol (tal como se preparó en la etapa anterior, 143,2 g, 0,56 mol) y DMF (190 ml). Se calentó la suspensión a 50°C, y se cargó en el embudo de adición HCl acuoso (2M, 290 ml) y se añadió gota a gota, y al cabo de aproximadamente 5 minutos, se formó un precipitado. Se agitó la reacción a 30°C durante 24 horas. La HPLC mostró que quedaba < 2% del acetal. La suspensión se enfrió en un baño de hielo a 6°C, se añadió agua (1,2 l), y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtró el sólido, se lavó con agua (250 ml) y se secó en un horno de vacío a 50°C durante la noche. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ: 8,16 (br. s., 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 1 H), 6,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 3,33 (tt, *J* = 3,3, 11,6 Hz, 1 H), 2,28 - 2,66 (m, 6 H), 1,88 - 2,06 (m, 2 H).

Etapa D: 2-Bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinil)-acetato de metilo

Se disolvió 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinil)-acetato de metilo disponible en el mercado (Astatech, 2,57 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) en atmósfera de argón, se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se trató gota a gota con una solución 1N de LHMDS en THF (20 ml) y se agitó a presión positiva de Ar durante 30 minutos. Se añadió, gota a gota, bromotrimetilsilano (2,10 ml, 15,9 mmol) mediante una jeringa seca durante 5 minutos, a continuación se añadió una solución de N-bromosuccinimida recién recristalizada (2,14 g, 12,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) en una porción desde un embudo de adición. Se mantuvo la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se concentró a vacío la reacción en bruto y a continuación se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y acetato de etilo. Se extrajo dos veces la capa acuosa con acetato de etilo y se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentró el filtrado a vacío, lo que dio 4,7 g de una suspensión naranja. Esta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución de la etapa EtOAc/DCM del 0% al 10%) y las fracciones puras por CCF combinadas se concentraron y se secaron a vacío, lo que dio el compuesto del título en forma de aceite viscoso, de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 4,05 - 4,26 (m, 2H), 4,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,70 (br. s., 2H), 1,97 - 2,10 (m, 4H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,13 - 1,32 (m, 3H).

Etapa E: 2-azido-2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinil)-acetato de metilo

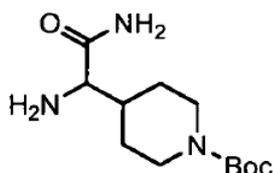
El producto de la etapa anterior (26,3 g, 78,2 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF, 100 ml), se trató con azida de sodio (26,2 g, 403 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtró la reacción a través de un filtro de vidrio poroso, se lavó una vez la fracción insoluble con DMF, y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (DCM) y se lavó dos veces con agua, se extrajeron las capas acuosas con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a vacío dio el compuesto del título en forma de aceite dorado. Espectro de masas (LCMS, espectrometría de masas mediante ionización por electrospray en modo positivo ("ESI pos.)) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ : 299 (M+H). Hallado: 298,7 (87% de pureza).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 3,81 (s, 3 H), 3,73 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 2,59 - 2,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H), 1,62 - 1,72 (m, 1 H), 1,55 (ddd,  $J = 13,1, 2,6, 2,5$  Hz, 1 H), 1,42 - 1,48 (m, 10 H), 1,25 - 1,42 (m, 2 H).

Etapa F: 2-amino-2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinil)-acetato de metilo

Se disolvió el producto de la etapa anterior (23,5 g, 78,2 mmol) en metanol (100 ml), se burbujeó con argón durante 10 minutos, se trató con paladio(0) sobre carbono al 10% (2,3 g) en atmósfera de argón, se evacuó el matraz de reacción a vacío doméstico y se rellenó con hidrógeno (5 veces), y se agitó la reacción enérgicamente en atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente. El globo de hidrógeno se rellenó 3 veces (con evacuación y relleno) a lo largo de 24 horas, a continuación se eliminó el hidrógeno, se burbujeó brevemente la reacción con

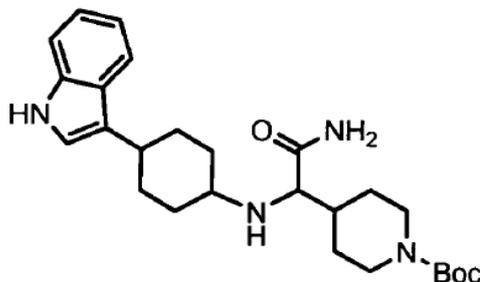
argón y se filtró dos veces a través de Celite 521. Se lavó el Celite con metanol (en atmósfera de Ar) y los filtrados combinados se concentraron a vacío, lo que dio el compuesto del título en forma de aceite dorado. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{13}H_{24}N_2O_4$ : 273 (M+H). Hallado: 272,8 (100% puro).  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 4,15 (br. s., 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,48 (s, 1 H), 3,34 (d,  $J=5,6$  Hz, 1 H), 2,67 (br. s., 2 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 1,64 (d,  $J=13,1$  Hz, 1 H), 1,54 (d,  $J=12,9$  Hz, 1 H), 1,42 - 1,49 (m, 10 H), 1,32 - 1,42 (m, 1 H), 1,22 - 1,32 (m, 1 H).

Etapa G: 2-Amino-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-acetamida



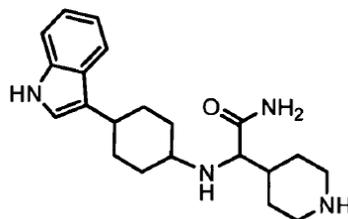
Se disolvió el producto de la etapa anterior (11,5 g, 42,2 mmol) en amoníaco 7N en metanol (100 ml), se transfirió a un matraz de presión de vidrio recubierto de plástico, de 150 ml, tapado herméticamente con un tapón de rosca de PTFE y una junta tórica Viton, y se calentó a 100°C con agitación durante 3 días. A continuación, se enfrió la reacción en hielo, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a vacío hasta una goma de color ámbar. Esta se trató con éter dietílico seco (100 ml), se sonicó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se filtró a través de un filtro de vidrio poroso de porosidad media. Se lavaron los sólidos con éter y se secaron en un desecador a vacío a temperatura ambiente durante la noche, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido de color canela claro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{12}H_{23}N_3O_3$ : 258 (M+H). Hallado: 258,0.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,31 (br. s., 4 H), 6,99 (br. s., 4 H), 3,95 (d,  $J=11,6$  Hz, 10 H), 2,95 (d,  $J=5,8$  Hz, 4 H), 2,62 (br. s., 10 H), 1,50 - 1,67 (m, 9 H), 1,45 (d,  $J=13,1$  Hz, 5 H), 1,38 (s, 44 H), 1,21 (ddd,  $J=12,8, 3,9$  Hz, 1 H), 1,00 - 1,13 (m, 5 H).

Etapa H: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-(1-Boc-piperidin-4-il)-acetamida



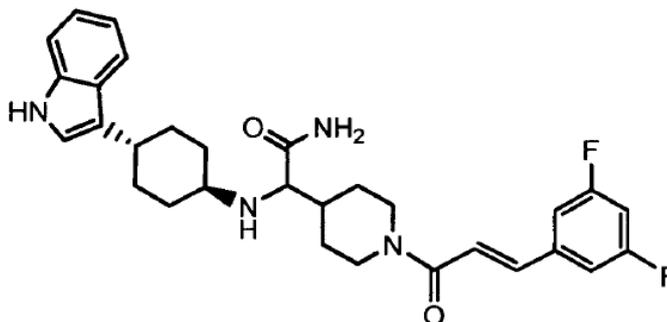
El producto de la etapa anterior (456 mg, 1,77 mmol) y la cetona del Ej. 1, etapa C (345 mg, 1,62 mmol) se trataron en atmósfera de argón con etanol anhidro (30 ml) e isopropóxido de titanio (IV) (0,56 ml, 1,91 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se trató en atmósfera de argón con borohidruro de sodio en polvo (93 mg, 2,45 mmol), se purgó con argón el recipiente de reacción y se agitó con septo a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se inactivó con  $Na_2CO_3$  acuoso saturado (30 ml), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró a través de un vidrio poroso de porosidad media, y los sólidos se lavaron con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar los disolventes orgánicos y se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc y DCM. Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado evaporado se purificó en una columna Analogix de gel de sílice de 40 g mediante el sistema CombiFlash de ISCO (acetonitrilo en DCM al 40%-100% durante 35 minutos, 40 ml/min). La concentración a vacío de las fracciones de producto de migración más lenta dio el compuesto del título en forma de sólido blanco. La HPLC mostró que se trataba de una mezcla 3:1 de diastereómeros ciclohexilo (en su mayoría el más polar). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{26}H_{38}N_4O_3$ : 455 (M+H). Hallado: 455,1 (89% de pureza).  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,99 (br. s., 1 H), 7,62 (d,  $J=7,8$  Hz, 1 H), 7,36 (d,  $J=8,1$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 7,18 (td,  $J=7,6, 1,3$  Hz, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 6,93 (d,  $J=2,3$  Hz, 1 H), 5,54 (d,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 4,17 (br. s., 2 H), 3,12 (d,  $J=4,3$  Hz, 1 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 2,59 - 2,76 (m, 3 H), 2,44 (tt,  $J=11,2, 3,7$  Hz, 1 H), 2,17 (dd,  $J=6,8, 3,0$  Hz, 1 H), 2,13 (dd,  $J=5,6, 1,8$  Hz, 1 H), 2,06 - 2,12 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 3 H), 1,77 - 1,86 (m, 1 H), 1,67 - 1,77 (m, 2 H), 1,59 - 1,67 (m, 5 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,45 (d,  $J=1,8$  Hz, 4 H), 1,40 (dd,  $J=12,9, 4,5$  Hz, 1 H), 1,32 - 1,37 (m, 1 H), 1,17 - 1,32 (m, 3 H).

Etapa J: diclorhidrato de 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-piperidin-4-il-acetamida



Se disolvió el producto de la etapa anterior (0,423 g, 0,930 mmol) en diclorometano (20 ml), se trató con HCl 4N en dioxano (2,3 ml, 9,2 mmol) y se calentó a 50°C en un condensador de reflujo con agitación durante 3 horas. Se diluyó la reacción con DCM, se enfrió brevemente en hielo y se filtró a través de un vidrio poroso de porosidad media. Se lavaron los sólidos con DCM y éter, y se secaron en un desecador a vacío a temperatura ambiente durante la noche, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido blanco. La HPLC mostró que este producto contenía un 77% del diastereoisómero más polar. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O: 355 (M+H). Hallado: 355,3 (95% de pureza). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,81 (s, 1 H), 9,21 (br. s., 1 H), 9,03 (br. s., 1 H), 8,83 (br. s., 1 H), 8,67 (br. s., 1 H), 8,23 (br. s., 1 H), 7,93 (br. s., 1 H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,05 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 6,95 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 3,95 (br. s., 1 H), 3,57 (s, 1 H), 3,07 (br. s., 1 H), 2,64 - 2,94 (m, 3 H), 2,21 (d, J=10,4 Hz, 2 H), 1,98 - 2,17 (m, 4 H), 1,91 (d, J=12,1 Hz, 2 H), 1,71 (d, J=14,9 Hz, 2 H), 1,59 - 1,65 (m, 1 H), 1,44 - 1,59 (m, 3 H).

Etapa K: R,S-2-[4-(1H-Indol-3-il)-trans-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida (Ejemplo 1a)

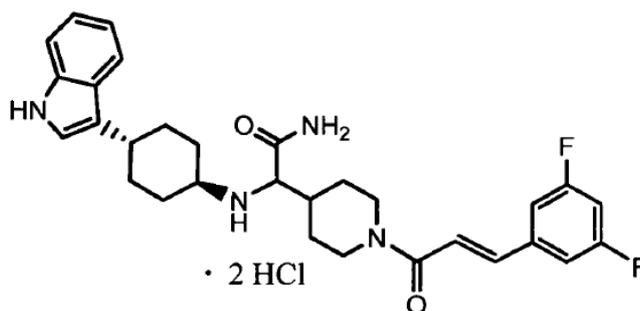


Se disolvió una mezcla de ácido trans-3,5-difluorocinámico disponible en el mercado (320 mg, 1,74 mmol), HOBT hidratado (274 mg, 2,02 mmol) y clorhidrato de EDCI (480 mg, 2,50 mmol), en DCM anhidro (30 ml) en atmósfera de Ar, se agitó durante 10 minutos y se trató con una solución del producto de la etapa anterior (0,70 g, 1,51 mmol) y TEA (3,50 ml, 25,1 mmol) en una mezcla 2:1 de DCM anhidro y DMF anhidro (18 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se lavó la reacción con agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con DCM la capa acuosa combinada, se lavó con salmuera la fracción orgánica combinada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado evaporado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM al 5%), lo que dio el compuesto del título como una mezcla en bruto de diastereómeros. La mitad de este producto se purificó dos veces mediante cromatografía preparativa en capa fina (3:1 y a continuación 2:1 de acetonitrilo/DCM), lo que dio el compuesto del título en forma de sólido verde claro para el producto más polar. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 521 (M+H). Hallado: 521,2 (100% puro). La HPLC mostró que se trataba de un 96% de diastereómero más polar. <sup>1</sup>H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,97 (br. s., 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,80 (tt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 4,14 (br. s., 1H), 3,15 (br. s., 2H), 2,75 - 2,86 (m, 1H), 2,56 - 2,75 (m, 1H), 2,46 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,05 - 2,26 (m, 4H), 2,01 (br. s., 1H), 1,81 (br. s., 2H), 1,44 - 1,55 (m, 3H), 1,10 - 1,44 (m, 3H).

Etapa L: diclorhidrato de R,S-2-[4-(1H-Indol-3-il)-trans-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida (Ejemplo 1b)

5

10



15

20

Se disolvió parcialmente el producto de la etapa anterior (0,73 g, 1,40 mmol) en acetonitrilo caliente (80 ml), se trató gota a gota con HCl 4N en dioxano (0,36 ml, 1,44 mmol) mientras se agitaba, y se cubrió la suspensión resultante y se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró el producto a través de un embudo de vidrio sinterizado fino, se lavaron los sólidos dos veces con acetonitrilo y se secaron en un desecador a vacío durante 24 horas, lo que dio el compuesto del título en forma de polvo blanco. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{34}F_2N_4O_2$ : 521 (M+H). Hallado: 521,2 (100% puro). La HPLC mostró que se trataba de un 96% de diastereómero más polar.

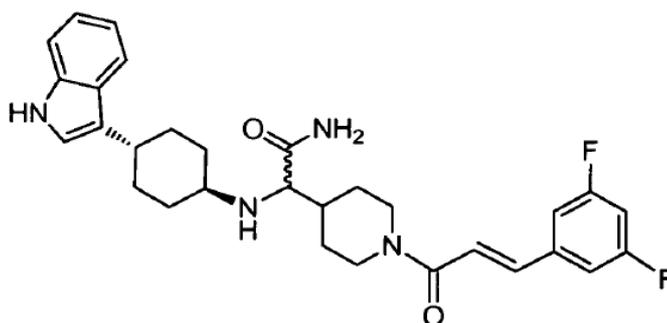
25

**Ejemplo 2: enantiómeros  $R^*$  y  $S^*$  de 2-[4-(1H-Indol-3-il)-trans-ciclohexilaminol]-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

30

35

40



45

El producto del Ejemplo 1, etapa H, se separó diastereoméricamente y enantioméricamente mediante HPLC quiral (Chiracel®-OJ) y etanol al 20%/acetonitrilo al 80% como eluyente y se convirtió en el compuesto del título (I) mediante los métodos del Ejemplo 1, etapas J y K, para dar los compuestos del título.

50

**Enantiómero  $R^*$  (Ejemplo 2a):** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{34}F_2N_4O_2$ : 521 (M+H). Hallado: 521,0 (92% de pureza).  $^1H$  RMN (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 8,01 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 2H), 6,93 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 6,80 (tt,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1H), 5,54 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,81 (t,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 4,14 (br. s., 1H), 3,02 - 3,24 (m, 2H), 2,80 (tt,  $J = 11,9, 3,0$  Hz, 1H), 2,55 - 2,74 (m, 1H), 2,45 (tt,  $J = 10,9, 3,5$  Hz, 1H), 2,04 - 2,23 (m, 4H), 1,99 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 1,80 (br. s., 2H), 1,13 - 1,58 (m, 7H).

55

**Enantiómero  $S^*$  (Ejemplo 2b):** Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{34}F_2N_4O_2$ : 521 (M+H). Hallado: 521,2 (100% puro).  $^1H$  RMN (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 7,94 - 8,07 (m, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 2H), 6,93 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 6,80 (tt,  $J = 8,7, 2,3$  Hz, 1H), 5,55 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,81 (t,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,14 (br. s., 1H), 3,05 - 3,23 (m,  $J = 15,2$  Hz, 2H), 2,80 (tt,  $J = 11,9, 3,3$  Hz, 1H), 2,56 - 2,74 (m, 1H), 2,45 (tt,  $J = 11,1, 3,6$  Hz, 1H), 2,04 - 2,23 (m, 4H), 1,99 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 1,79 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,40 - 1,57 (m, 4H), 1,13 - 1,40 (m, 3H).

60

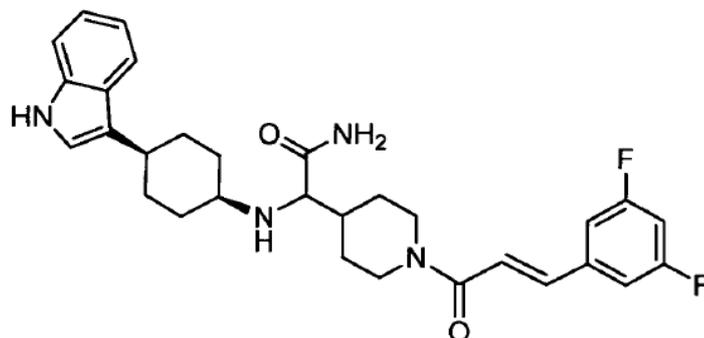
**Ejemplo 3: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-cis-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

65

5

10

15



20

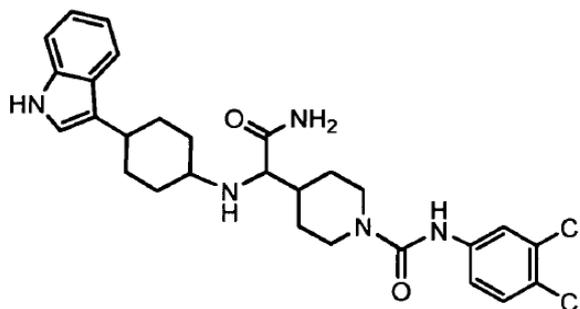
El compuesto del título se separó como el producto menos polar de las separaciones cromatográficas en el Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo menos polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{34}F_2N_4O_2$ : 521 (M+H). Hallado: 521.

**Ejemplo 4: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[N-(3,4-diclorofenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**

25

30

35



40

45

Se disolvió el producto del Ejemplo 1, etapa J (102 mg, 0,239 mmol) en DCM anhidro (10 ml) en atmósfera de Ar, se trató con TEA (0,20 ml, 1,43 mmol) mediante una jeringa, se agitó durante 10 minutos, se trató con 3,4-diclorofenilisocianato (53 mg, 0,282 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente con septo durante 24 horas. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con agua y  $NaHCO_3$  acuoso saturado, se extrajeron las capas acuosas con DCM y EtOAc, se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se filtraron. El filtrado evaporado se purificó dos veces mediante CCF preparativa, lo que dio los diastereómeros ciclohexilo *cis* (menos polar) y *trans* (más polar) separados. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_2$ : 542 (M+H). Hallado: 542,2 (100% de pureza), para ambos isómeros.

50

Diastereómero *cis* (Ejemplo 4a):  $^1H$  RMN (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 8,84 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,00 (d,  $J = 15,7$  Hz, 3H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 2,74 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 1,77 - 1,96 (m, 5H), 1,59 - 1,77 (m, 4H), 1,22 - 1,51 (m, 2H).

55

Diastereómero *trans* (Ejemplo 4b):  $^1H$  RMN (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 8,63 (br. s., 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 1H), 7,16 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,03 - 7,13 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,16 (br. s., 2H), 3,12 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 2,81 - 2,92 (m, 3H), 2,35 - 2,53 (m, 1H), 2,05 - 2,24 (m, 3H), 1,99 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 1,73 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 1,18 - 1,62 (m, 6H).

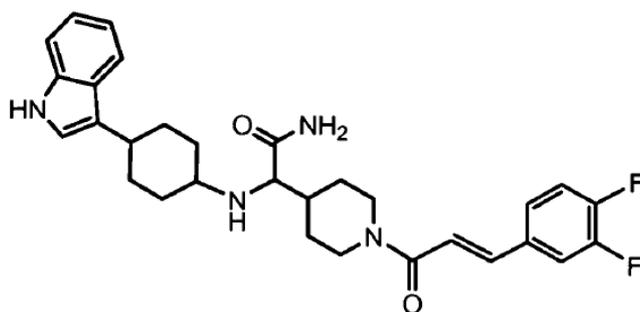
**Ejemplo 5: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,4-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]acetamida**

60

65

5

10



15

20

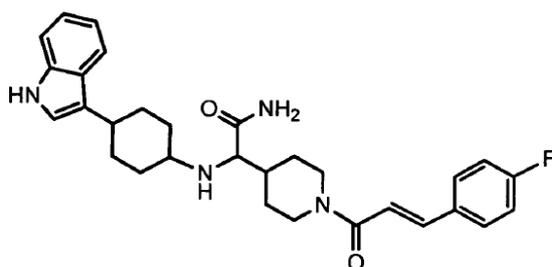
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J (142 mg, 0,333 mmol) y ácido *trans*-3,4-difluorocinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido amarillo para el producto cromatográfico más polar, que todavía era una mezcla de estereoisómeros mediante RMN y LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{34}F_2N_4O_2$ : 521 (M+H). Hallado: 521,2.  $^1H$  RMN (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ : 7,95 - 8,03 (m, 1H), 7,62 (dd,  $J = 7,7, 3,9$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 15,4, 6,8$  Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,06 - 7,24 (m, 4H), 6,90 - 7,02 (m, 1H), 6,75 - 6,86 (m,  $J = 15,4, 6,1$  Hz, 1H), 5,54 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 4,69 - 4,90 (m, 1H), 4,14 (br, s., 1H), 3,02 - 3,22 (m,  $J = 15,4$  Hz, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,73 (m, 1H), 2,45 (tt,  $J = 11,0, 3,4$  Hz, 1H), 2,04 - 2,23 (m, 3H), 1,89 - 2,04 (m, 2H), 1,66 - 1,88 (m, 5H), 1,14 - 1,54 (m, 6H).

25

**Ejemplo 6: 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-4-fluorocinamoil)-piperidin-4-yl]-acetamida**

30

35



40

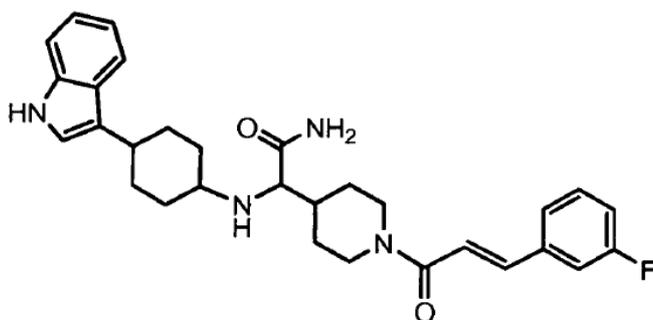
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J (0,50 mmol) y ácido *trans*-4-fluorocinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido blanco que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{35}FN_4O_2$ : 503 (M+H). Hallado: 503.

45

**Ejemplo 7: 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3-fluorocinamoil)-piperidin-4-yl]-acetamida**

50

55



60

65

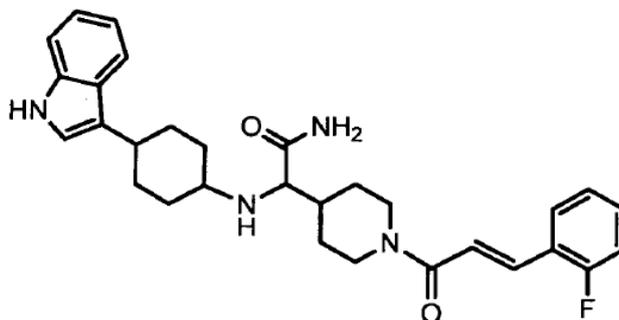
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J (0,50 mmol), y ácido *trans*-3-fluorocinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido blanco que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{35}FN_4O_2$ : 503 (M+H). Hallado: 503.

**Ejemplo 8: 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-2-fluorocinamoil)-piperidin-4-yl]-acetamida**

5

10

15



20

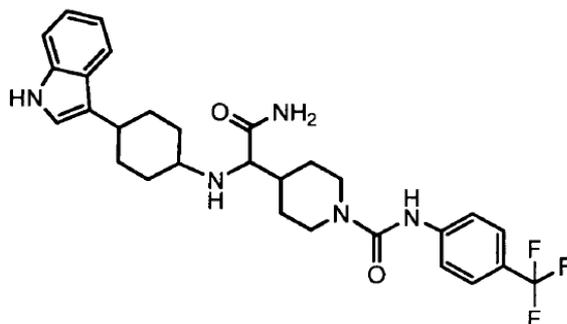
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-2-fluoro-cinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{35}FN_4O_2$ : 502 (M+H). Hallado: 503.

25

**Ejemplo 9: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilaminol-2-[N-(4-trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**

30

35



40

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J (0,50 mmol), y 3-(etoxicarbonil)fenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{34}F_3N_5O_2$ : 542 (M+H). Hallado: 542.

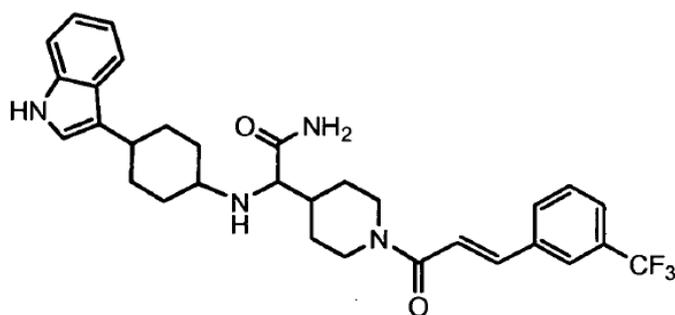
45

**Ejemplo 10: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3-(trifluorometil)-cinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

50

55

60



65

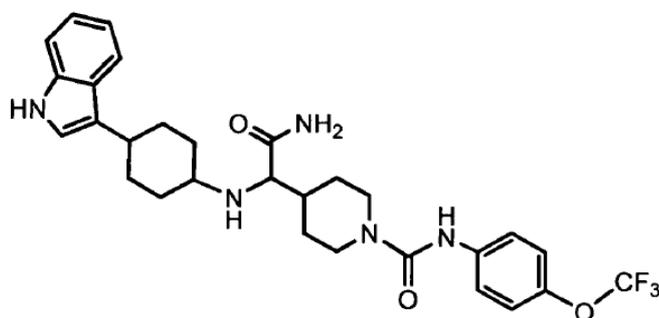
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J (142 mg, 0,333 mmol), y ácido *trans*-3-(trifluorometil)-cinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido dorado que era en su mayoría el diastereómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{31}H_{35}F_3N_4O_2$ : 553 (M+H). Hallado: 553,2.

**Ejemplo 11: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[*N*-(4-(trifluorometoxi)-fenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**

5

10

15



20

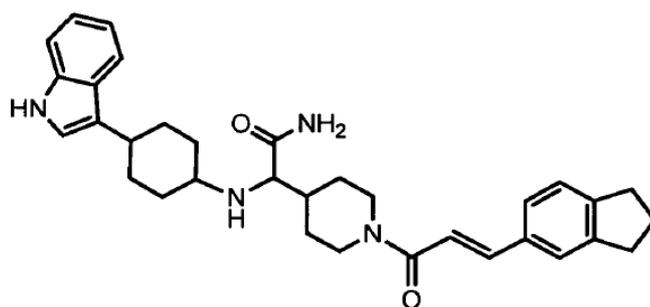
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J (0,50 mmol), y 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio un sólido que era una mezcla de diastereómeros mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{34}F_3N_5O_3$ : 558 (M+H). Hallado: 558.

**Ejemplo 12: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3-indan-5-ilprop-2-enoil)piperidin-4-il]-acetamida**

25

30

35



40

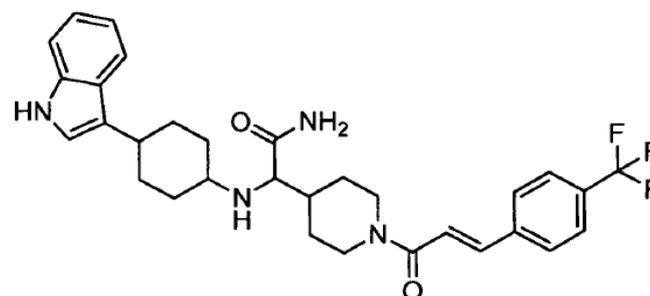
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-3-indan-5-ilprop-2-enoico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{33}H_{40}N_4O_2$ : 525 (M+H). Hallado: 525.

**Ejemplo 13: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-4-(trifluorometil)-cinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

45

50

55



60

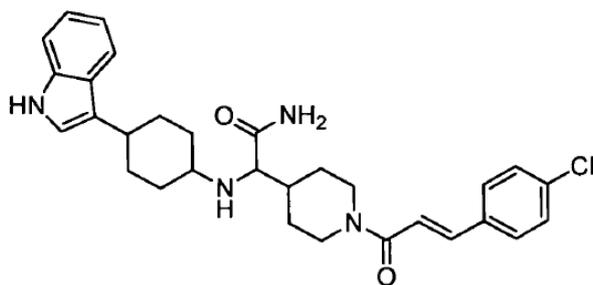
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-4-(trifluorometil)-cinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{31}H_{35}F_3N_4O_2$ : 553 (M+H). Hallado: 553.

**Ejemplo 14: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-4-clorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

65

5

10

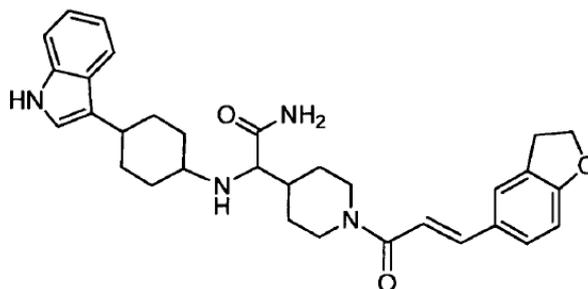


15 Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-3-cloro-cinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{35}ClN_4O_2$ : 519 (M+H). Hallado: 519.

20 **Ejemplo 15: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)prop-2-enil)piperidin-4-il]-acetamida**

25

30

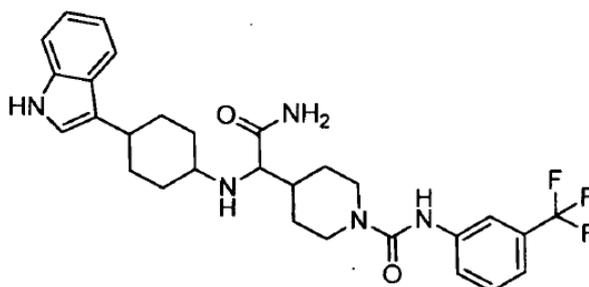


35 Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)prop-2-enoico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{32}H_{38}N_4O_3$ : 527 (M+H). Hallado: 527.

40 **Ejemplo 16: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[N-(3-{trifluorometil}fenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**

45

50



55

60

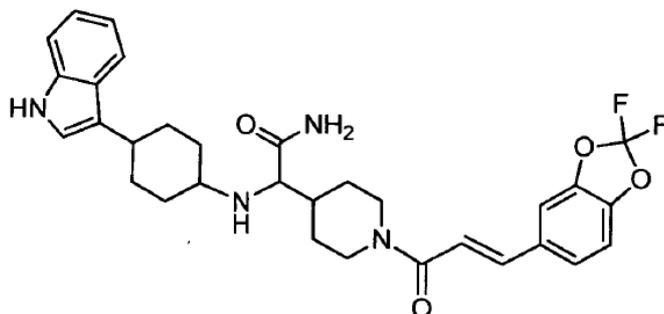
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 3-(trifluorometil)fenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{34}F_3N_5O_2$ : 542 (M+H). Hallado: 542.

65 **Ejemplo 17: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilaminol-2-[1-(*trans*-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)prop-2-enil)piperidin-4-il]-acetamida**

65

5

10



15

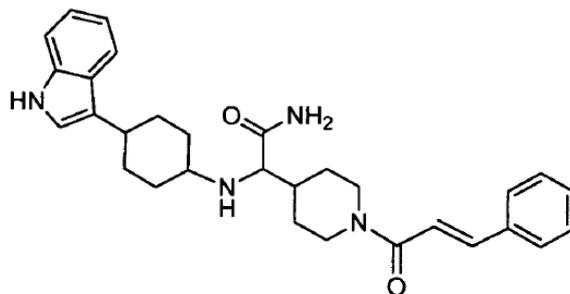
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)prop-2-enoico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{31}H_{34}F_2N_4O_4$ : 565 (M+H). Hallado: 565.

20

**Ejemplo 18: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-cinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

25

30



35

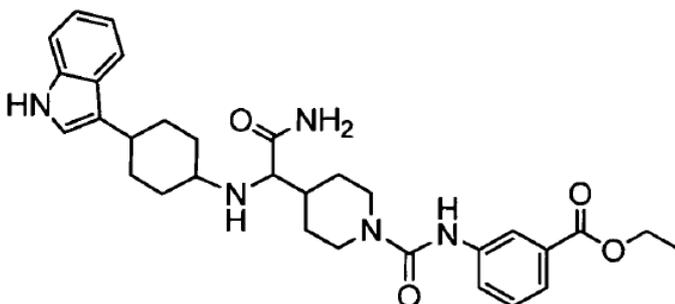
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-cinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{36}N_4O_2$ : 484 (M+H). Hallado: 484.

40

**Ejemplo 19: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[*N*-(3-(etoxicarbonil)-fenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**

45

50



55

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 3-(etoxicarbonil)fenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{31}H_{39}N_5O_4$ : 546 (M+H). Hallado: 546.

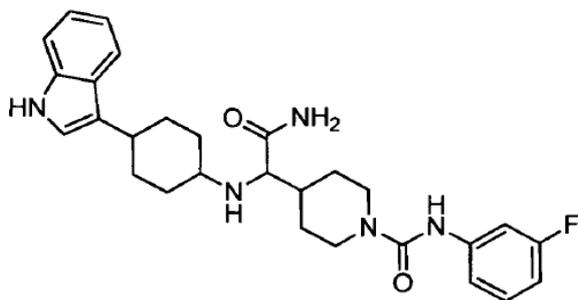
60

**Ejemplo 20: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[*N*-(3-fluorofenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida (I)**

65

5

10



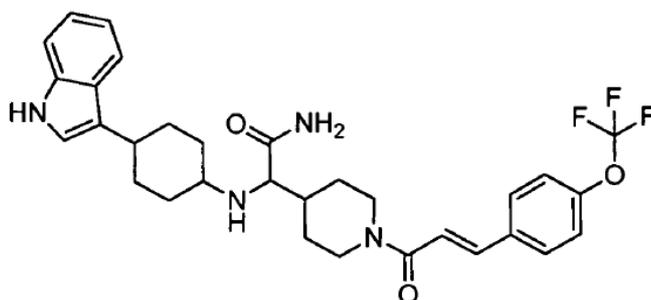
15

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 3-fluorofenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio un sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{28}H_{34}FN_5O_2$ : 492 (M+H). Hallado: 492.

**Ejemplo 21:** 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-4-(trifluorometoxi)cinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida

25

30



35

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-4-(trifluorometoxi)cinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{31}H_{35}F_3N_4O_3$ : 569 (M+H). Hallado: 569.

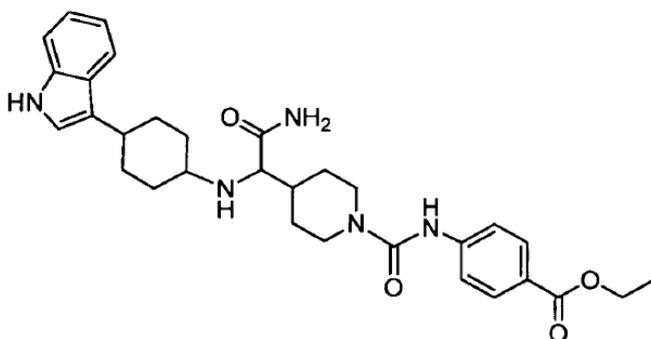
40

**Ejemplo 22:** 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-ciclohexilamino]-2-[N-(4-(etoxicarbonil)-fenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida

45

50

55



60

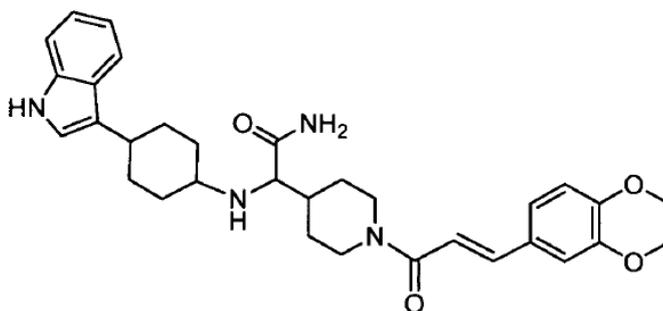
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 4-(etoxicarbonil)fenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{31}H_{39}N_5O_4$ : 546 (M+H). Hallado: 546.

**Ejemplo 23:** 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il)prop-2-enoil)piperidin-4-il]-acetamida

65

5

10



15

20

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il)prop-2-enoico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{32}H_{38}N_4O_4$ : 543 (M+H). Hallado: 543.

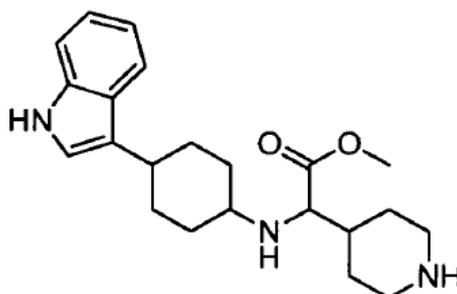
**Ejemplo 24: 2-[4-(1H-indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetato de metilo**

25

Etapa A: 2-((4-(1H-indol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(piperidin-4-il)acetato de metilo

30

35



40

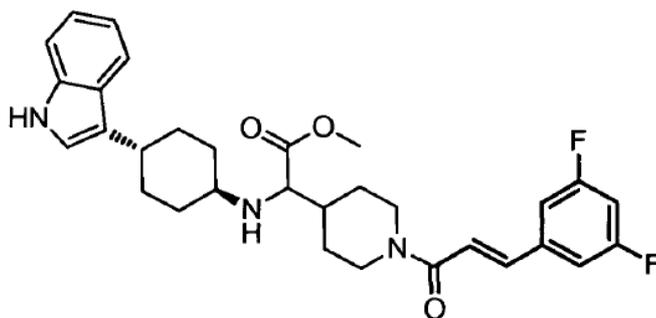
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas H e I, utilizando el 2-amino-2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinil)acetato de metilo del Ejemplo 1, etapa F, en lugar de 2-amino-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-acetamida.

45

Etapa B: 2-[4-(1H-indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetato de metilo

50

55



60

65

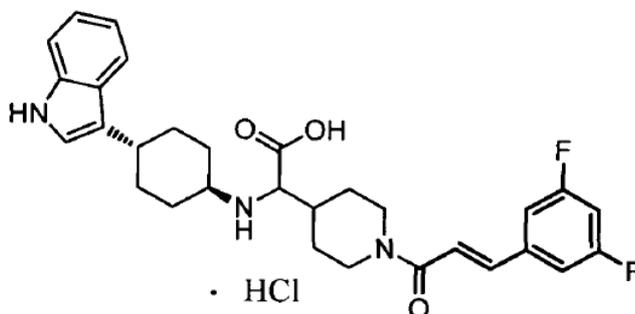
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-((4-(1H-indol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (del Ejemplo 24, etapa A) y ácido *trans*-3,5-difluorocinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) calc. para  $C_{31}H_{35}F_2N_3O_3$ : 536 (M+H). Hallado: 536,3.

**Ejemplo 25: clorhidrato del ácido 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-[1-*trans*-3,5-difluorocinamoil]-piperidin-4-il]-acético**

5

10

15



20

25

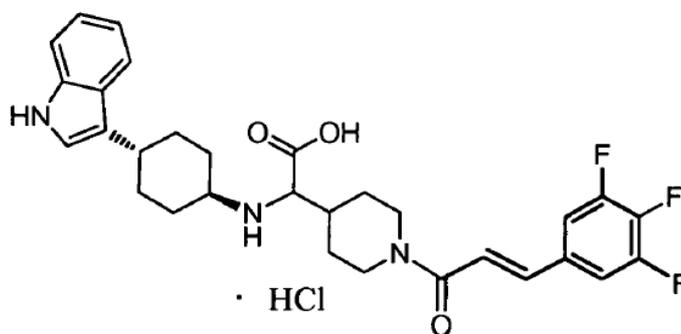
Se disolvió el producto del Ejemplo 24 en 3:1 v/v de MeOH/THF (8 ml), se trató con una solución de hidróxido de litio en polvo (36 mg, 1,50 mmol) en agua (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se concentró a vacío la reacción hasta una suspensión, se acidificó a pH 4 con HCl acuoso 1N, se filtró a través de un filtro de vidrio poroso, se lavaron los sólidos una vez con agua, dos veces con éter anhidro, y se secaron a vacío, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido amorfo blanco. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_2N_3O_3$ : 522 (M+H). Hallado: 522,3.

**Ejemplo 26: clorhidrato del ácido 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acético**

30

35

40



45

50

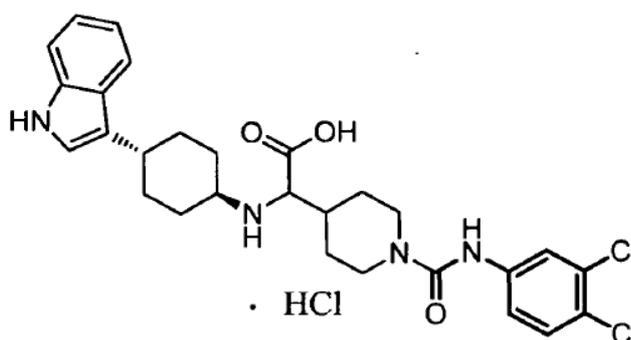
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-((4-(1*H*-indol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (del Ejemplo 24, etapa A) y ácido *trans*-3,4,5-trifluorocinámico, mediante los métodos del Ejemplo 1, etapa K, y del Ejemplo 25, lo que dio un polvo blanco. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) calc. para  $C_{30}H_{32}F_3N_3O_3$ : 540 (M+H). Hallado: 540.

**Ejemplo 27: clorhidrato del ácido 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-(*N*-(3,4-diclorofenil)-piperidina-1-carboxamid-4-il)-acético**

55

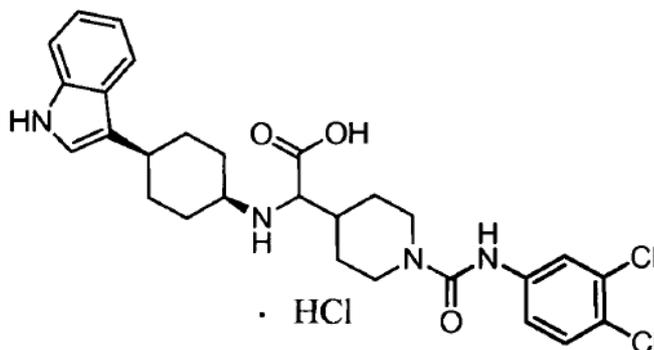
60

65



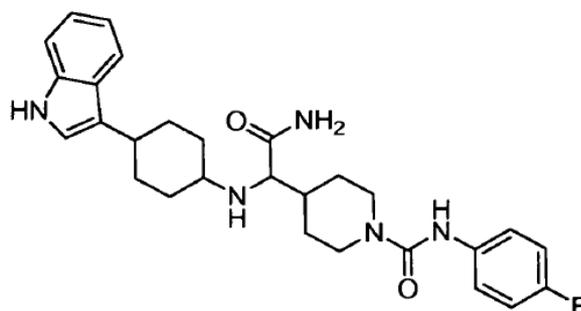
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-((4-(1H-indol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (del Ejemplo 24, etapa A) y 3,4-diclorofenilisocianato, mediante los métodos del Ejemplo 4 y del Ejemplo 25, lo que dio un polvo blanco para el producto cromatográfico más polar. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) calc. para  $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ : 543 (M+H). Hallado: 543,3.

**Ejemplo 28: clorhidrato del ácido 2-[4-(1H-Indol-3-il)-cis-ciclohexilamino]-2-[N-(3,4-diclorofenil)-piperidina-1-carboxamid-4-il]-acético (I)**



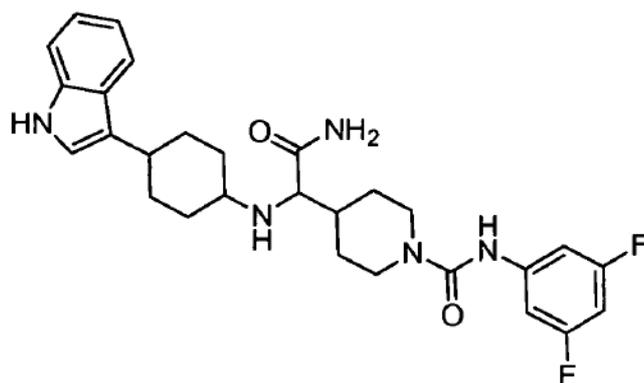
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-((4-(1H-indol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (del Ejemplo 24, etapa A) y 3,4-diclorofenilisocianato, mediante los métodos del Ejemplo 1, etapa k, y del Ejemplo 25, lo que dio un polvo blanco para el segundo producto cromatográfico más polar. Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) calc. para  $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$ : 543 (M+H). Hallado: 543,3.

**Ejemplo 29: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[N-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**



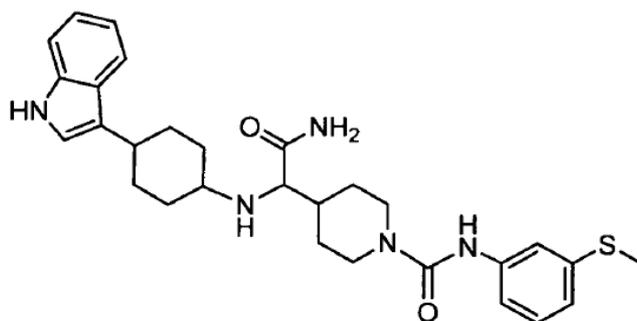
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 4-fluorofenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{28}H_{34}FN_5O_2$ : 492 (M+H). Hallado: 492.

**Ejemplo 30: 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[N-(3,5-difluorofenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**



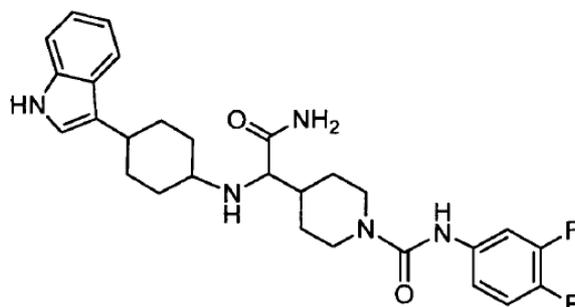
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 3,5-(difluorofenil)isocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{28}H_{33}F_2N_5O_2$ : 510 (M+H). Hallado: 510.

**Ejemplo 31:** 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[N-(3-(metilsulfanil)fenil)-piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida



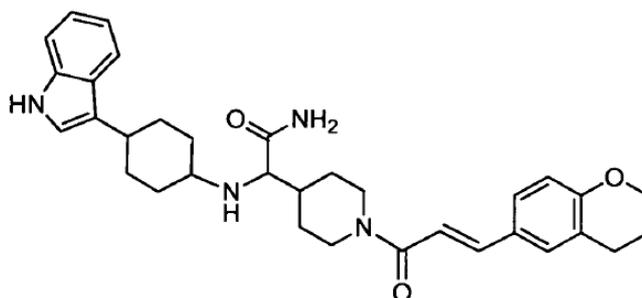
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 3-(metilsulfanil)fenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{37}N_5O_2S$ : 520 (M+H). Hallado: 520.

**Ejemplo 32:** 2-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[N-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida

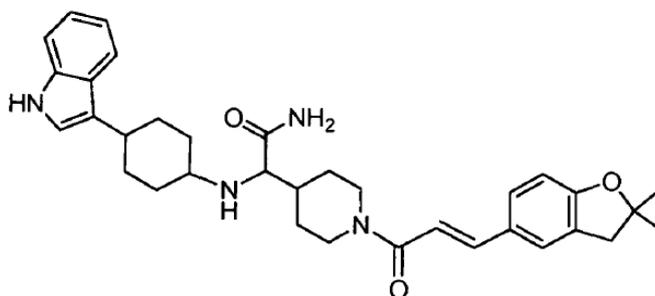


Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y 3,4-difluorofenilisocianato, mediante el método del Ejemplo 4, lo que dio el compuesto del título en forma de sólido que era en su mayoría el diastereoisómero ciclohexilo más polar mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{28}H_{33}F_2N_5O_2$ : 510 (M+H). Hallado: 510.

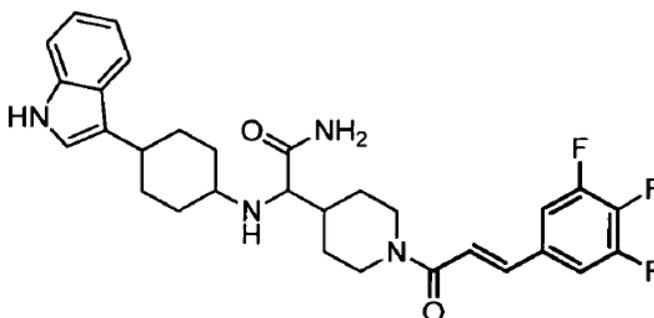
**Ejemplo 33:** 2-[4-(1H-indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-[(2E)-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)prop-2-enil]piperidin-4-il]acetamida



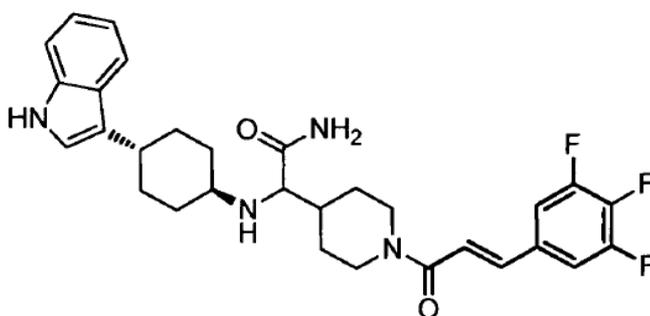
Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido (2E)-3-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)prop-2-enoico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido amarillo que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{33}H_{40}N_4O_3$ : 541 (M+H). Hallado: 541.

**Ejemplo 34: 2-[4-(1*H*-indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-[(2*E*)-3-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)prop-2-enoil]piperidin-4-il]acetamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido (2*E*)-3-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)prop-2-enoico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido amarillo que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{33}H_{40}N_4O_3$ : 541 (M+H). Hallado: 541.

**Ejemplo 35: 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

Se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 1, etapa J, y ácido *trans*-3,4,5-trifluorocinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, lo que dio un sólido amarillo que era una mezcla de diastereómeros ciclohexilo mediante LCMS. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_2$ : 539 (M+H). Hallado: 539.

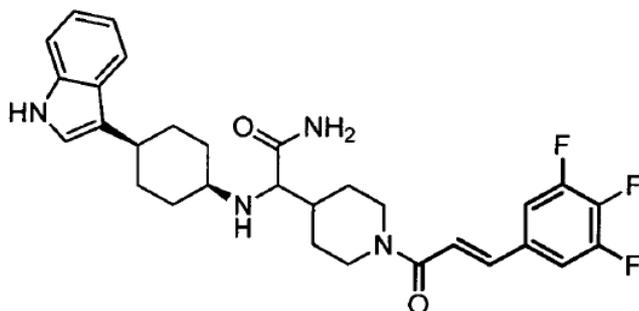
**Ejemplo 36: *R,S*-2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

Se purificó el producto del Ejemplo 35 mediante HPLC de fase inversa (fase estacionaria C-18 y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua del 20% al 80% que contenía TFA al 0,05% como aditivo en ambos disolventes) lo que dio el compuesto del título como el diastereoisómero más polar (tiempo de retención más corto). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_2$ : 539 (M+H). Hallado: 539.

**Ejemplo 37: *R,S*-2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-*cis*-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

5

10



15

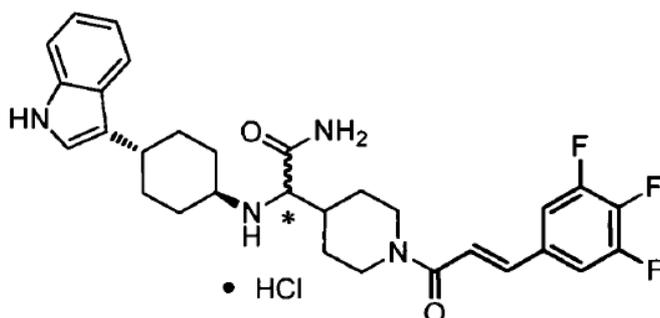
Se purificó el producto del Ejemplo 35 mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/EtOAc al 20%) lo que dio el compuesto del título como el diastereómero menos polar (tiempo de retención más largo). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_2$ : 539 (M+H). Hallado: 539.

20

**Ejemplo 38: enantiómeros  $R^*$  y  $S^*$  de clorhidrato de 2-[4-(1*H*-Indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)piperidin-4-il]-acetamida**

25

30



35

El producto del Ejemplo 36 se separó enantioméricamente mediante HPLC de fase inversa quiral para dar los compuestos del título en forma de sólidos de color canela.

40

Enantiómero  $R^*$  (Ejemplo 38a): Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_2$ : 539 (M+H). Hallado: 539.

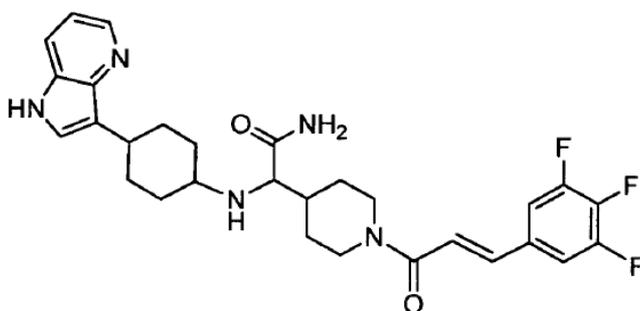
Enantiómero  $S^*$  (Ejemplo 38b): Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_2$ : 539 (M+H). Hallado: 539.

45

**Ejemplo 39: 2-[4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

50

55



60

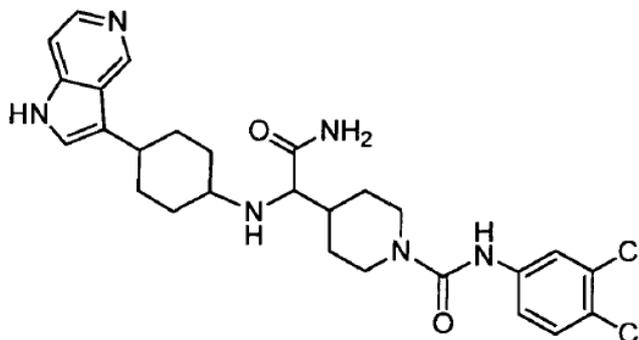
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)ciclohexanona (producida a partir de 4-azaindol a través del procedimiento del Ejemplo 1, etapas A a C), la aminoamida del Ejemplo 1, etapa G y ácido *trans*-3,4,5-trifluorocinámico, mediante los métodos del Ejemplo 1, etapas H a K, lo que dio un sólido amarillo.

65

Este se separó mediante cromatografía ultrarrápida lo que dio dos diastereómeros, un sólido amarillo para el diastereómero ciclohexilo más polar (*trans*, Ejemplo 39a), un sólido amarillo para el diastereómero ciclohexilo

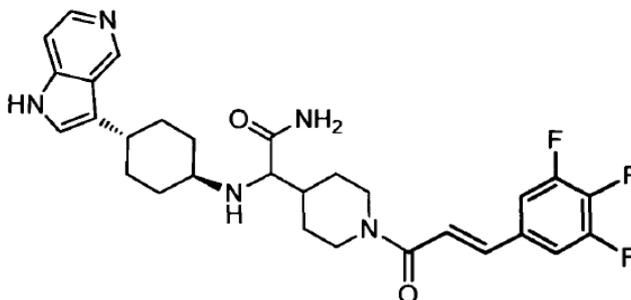
menos polar (*cis*, Ejemplo 39b). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{32}F_3N_5O_2$ : 540 (M+H). Hallado: 540 para ambos.

**Ejemplo 40: 2-[4-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[*N*-(3,4-diclorofenil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**



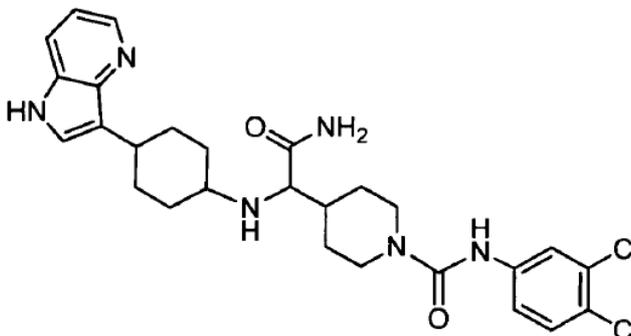
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)ciclohexanona (producida a partir de 5-azaindol a través del procedimiento del Ejemplo 1, etapas de A a C), 2-amino-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-acetamida (del Ejemplo 1, etapa G) y 3,4-diclorofenilisocianato, mediante los métodos del Ejemplo 1, etapas H y J, y el Ejemplo 4, lo que dio un sólido de color canela. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2N_6O_2$ : 543 (M+H). Hallado: 543.

**Ejemplo 41: *R,S*-2-[*trans*-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)piperidin-4-il]-acetamida**



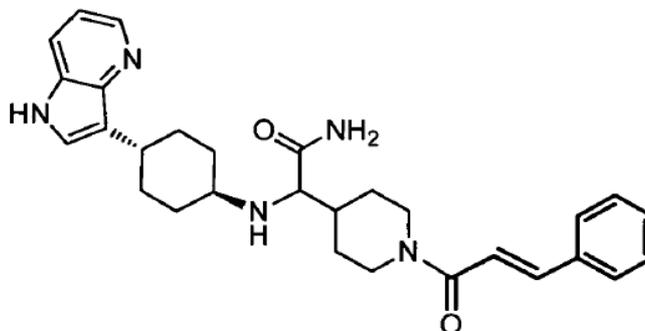
Se preparó el compuesto del título a partir de 5-azaindol, mediante el método del Ejemplo 39, lo que dio un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{32}F_3N_5O_2$ : 540 (M+H). Hallado: 540.

**Ejemplo 42: 2-[*trans*-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[*N*-(3,4-diclorofenil)-piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**



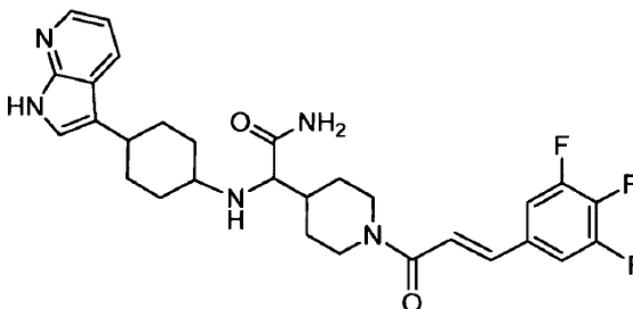
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-azaindol, mediante el método del Ejemplo 40, lo que dio un sólido incoloro. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2N_6O_2$ : 543 (M+H). Hallado: 543.

**Ejemplo 43: R,S-2-[trans-4-(1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(trans-cinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**



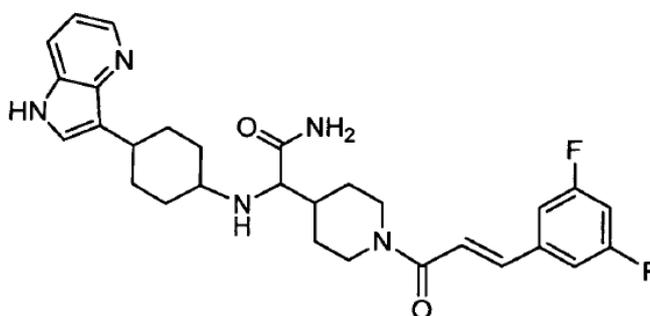
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-azaindol, mediante el método del Ejemplo 39, lo que dio un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{35}N_5O_2$ : 486 (M+H). Hallado: 486.

**Ejemplo 44: 2-[4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(trans-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**



Se preparó el compuesto del título a partir de 7-azaindol, mediante el método del Ejemplo 39, lo que dio un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{32}F_3N_5O_2$ : 540 (M+H). Hallado: 540.

**Ejemplo 45: R,S-2-[trans-4-(1H-pirrolol[3,2-b]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

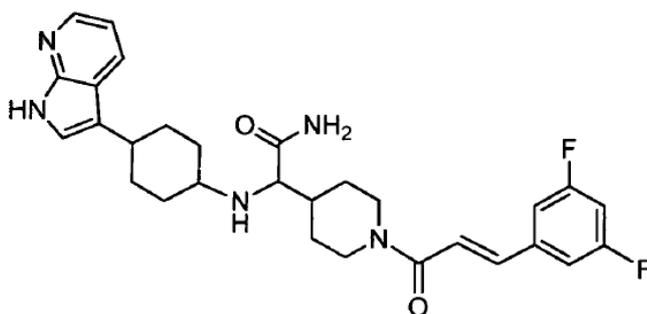


Se preparó el compuesto del título a partir de 4-azaindol, mediante el método del Ejemplo 39, lo que dio un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{33}F_2N_5O_2$ : 522 (M+H). Hallado: 522.

**Ejemplo 46: R,S-2-[4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(trans-3,5-difluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

5

10



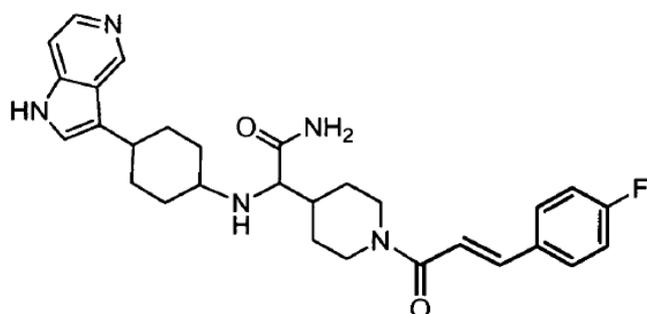
15 Se preparó el compuesto del título a partir de 7-azaindol, mediante el método del Ejemplo 39, lo que dio un sólido amarillo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{33}F_2N_5O_2$ : 522 (M+H). Hallado: 522.

**Ejemplo 47: 2-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(trans-4-fluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

20

25

30



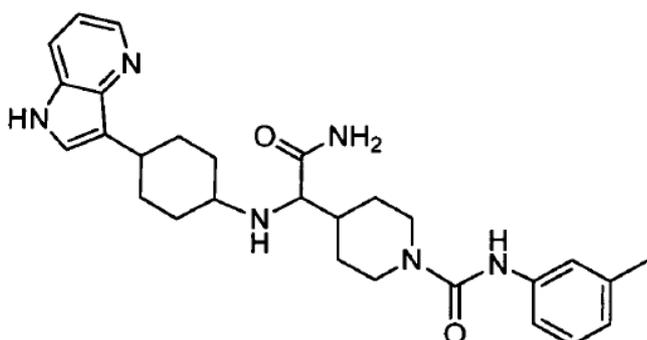
35 Se preparó el compuesto del título a partir de 5-azaindol, mediante el método del Ejemplo 39, lo que dio un sólido de color canela para el diastereoisómero ciclohexilo más polar (*trans*, Ejemplo 47a), un sólido amarillo para el diastereómero ciclohexilo menos polar (*cis*, Ejemplo 47b). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{29}H_{34}FN_5O_2$ : 504 (M+H). Hallado: 504.

**Ejemplo 48: 2-[4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[N-(3-tolil)piperidina-1-carboxamid-4-il]-acetamida**

45

50

55



Se preparó el compuesto del título a partir de 4-azaindol, mediante el método del Ejemplo 40, lo que dio un sólido de color canela como una mezcla de diastereómeros ciclohexilo. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{28}H_{36}N_6O_2$ : 489 (M+H). Hallado: 489.

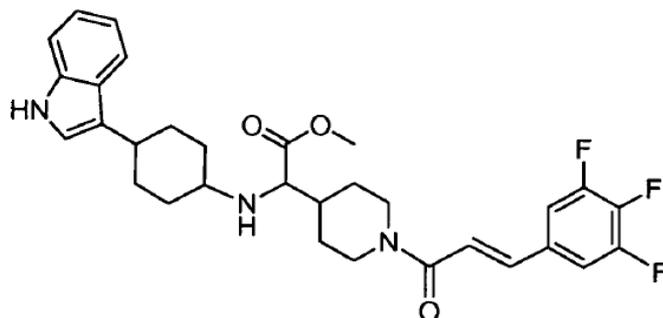
**Ejemplo 49: 2-[4-(1H-indol-3-il)-trans-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,4,5-trifluorocinamoil)piperidin-4-il]-acetato de metilo**

60

65

5

10



15

20

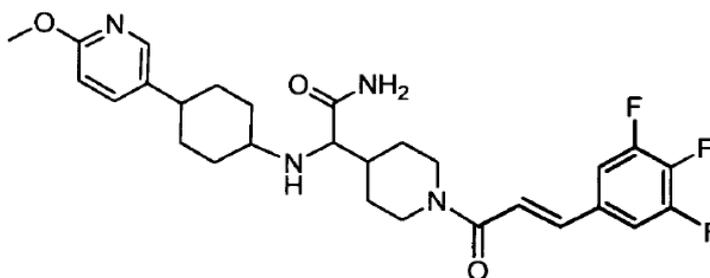
Se preparó el compuesto del título a partir de 2-((4-(1H-indol-3-il)ciclohexil)amino)-2-(piperidin-4-il)acetato de etilo (del Ejemplo 24, etapa A) y ácido *trans*-3,4,5-trifluorocinámico, mediante el método del Ejemplo 1, etapa K, y la mezcla de diastereómeros producto se separó mediante cromatografía ultrarrápida, lo que dio un sólido amarillo claro para el diastereómero ciclohexilo más polar (*trans*, Ejemplo 49a), un sólido de color canela para el diastereómero ciclohexilo menos polar (*cis*, Ejemplo 49b). Espectro de masas (LCMS, APCI pos.) calc. para  $C_{31}H_{35}F_2N_3O_3$ : 536 (M+H). Hallado: 536.

**Ejemplo 50: 2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]amino-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

25

30

35



40

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexanona (preparada a partir 4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexanona disponible en el mercado según el procedimiento general mostrado en el esquema 5), 2-amino-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-acetamida (del Ejemplo 1, etapa G) y ácido *trans*-3,4,5-trifluorocinámico, mediante los métodos del Ejemplo 1, etapas H a K, lo que dio un sólido amarillo claro como una mezcla de diastereómeros ciclohexilo.

Utilizando los procesos como se expone en el presente documento, se prepararon también los compuestos de los Ejemplos 51 a 54.

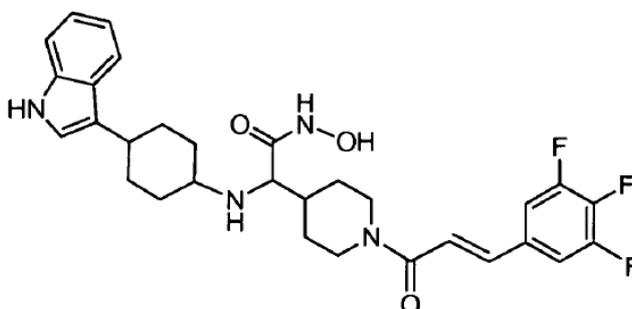
45

**Ejemplo 51: N-Hidroxi-2-[[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

50

55

60



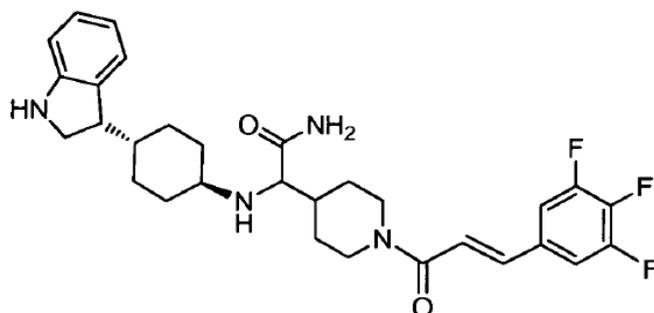
Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_3$ : 555 (M+H). Hallado: 555.

**Ejemplo 52: 2-[[4-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-*trans*-ciclohexilamino]-2-[1-(*trans*-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il]-acetamida**

65

5

10



15

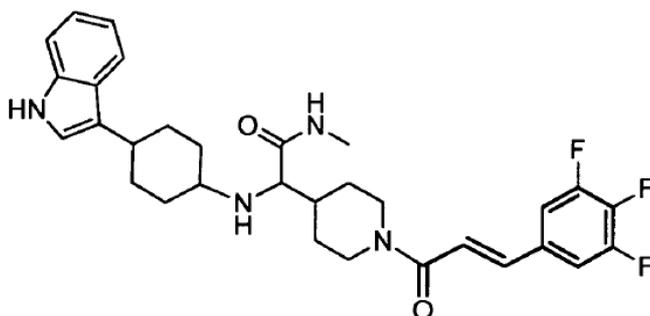
Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{35}F_3N_4O_2$ : 541 (M+H). Hallado: 541.

20

**Ejemplo 53: N-Metil-2-([4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il])acetamida**

25

30



35

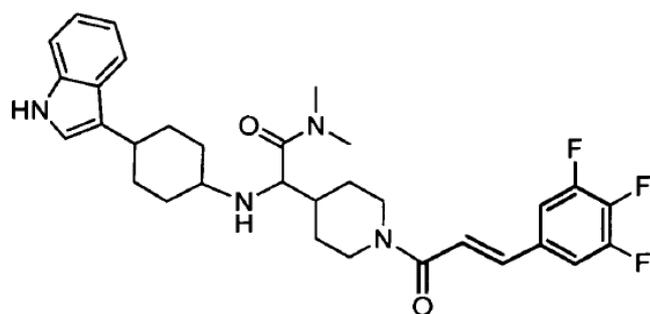
Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_3$ : 553 (M+H). Hallado: 553.

40

**Ejemplo 54: N,N-dimetil-2-([4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexilamino]-2-[1-(trans-3,4,5-trifluorocinamoil)-piperidin-4-il])acetamida**

45

50



55

Espectro de masas (LCMS, ESI pos.) calc. para  $C_{30}H_{33}F_3N_4O_3$ : 567 (M+H). Hallado: 567.

**Ejemplo 55: DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO**

60

Se sometieron los compuestos de la invención a diversos ensayos biológicos representativos. Los resultados de estos ensayos pretenden ilustrar la invención de manera no limitativa. Ensayo de unión del receptor de MCP-1 en células THP-1. Se obtuvieron células THP-1 de la línea celular de monocitos humana de la colección americana de cultivos tipo (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 (RPMI: medio Roswell Park Memorial Institute - medio de crecimiento de cultivo celular) complementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera humidificada de  $CO_2$  al 5% a  $37^\circ C$ . La densidad celular se mantuvo entre  $0,5 \times 10^6$  células/ml.

65

Se incubaron las células THP-1 con MCP-1 marcada con <sup>125</sup>I 0,5 nM (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) en presencia de concentraciones variables de cualquiera de MCP-1 no marcada (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) o compuesto de ensayo durante 2 horas a 30°C en una placa de 96 pocillos. A continuación, se recogieron las células sobre una placa de filtro, se secaron y se añadieron a cada pocillo 20 µl de Microscint 20. Las placas se contaron en un contador de centelleo y luminiscencia TopCount NXT, Microplate Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.). Se restaron los valores del testigo (sólo tampón) de todos los valores y se compararon los valores tratados con fármaco con los valores tratados con vehículo. Para la unión no específica se utilizó 1 µM de MCP-1 fría.

La Tabla 1 enumera los valores de CI<sub>50</sub> para la inhibición de la unión de MCP-1 a CCR2 obtenidos para los compuestos de ensayo de la invención. Cuando no se obtuvo un valor de CI<sub>50</sub> para un compuesto concreto, se proporciona el porcentaje de inhibición a una concentración de ensayo de 25 µM. Cuando se dispuso de más de un valor de CI<sub>50</sub>, se indica la media de los dos valores más similares.

Tabla 1: CI<sub>50</sub> de la inhibición de la unión de MCP-1

| Ejemplo | Unión a CCR2 (uM) |
|---------|-------------------|
| 1a      | 0,013             |
| 1b      | 0,014             |
| 2a      | 0,005             |
| 2b      | 0,187             |
| 3       | 0,740             |
| 4a      | 0,470             |
| 4b      | 0,008             |
| 5       | 0,021             |
| 6       | 0,019             |
| 7       | 0,023             |
| 8       | 0,270             |
| 9       | 0,130             |
| 10      | 0,075             |
| 11      | 0,264             |
| 12      | 0,120             |
| 13      | 0,136             |
| 14      | 0,130             |
| 15      | 0,149             |
| 16      | 0,150             |
| 17      | 0,177             |
| 18      | 0,190             |
| 19      | 0,058             |
| 20      | 0,370             |
| 21      | 0,492             |
| 22      | 0,553             |
| 23      | 0,602             |
| 24      | 0,390             |
| 25      | 0,220             |
| 26      | 0,020             |
| 27      | 0,230             |
| 28      | 0,320             |
| 29      | 0,669             |
| 30      | 0,708             |
| 31      | 0,710             |
| 32      | 0,807             |
| 33      | 0,960             |
| 34      | 1,098             |
| 35      | 0,025             |

|    |     |       |
|----|-----|-------|
| 5  | 36  | 0,008 |
|    | 37  | 0,406 |
|    | 38a | 0,005 |
|    | 38b | 0,880 |
|    | 39a | 0,025 |
|    | 39b | 0,600 |
| 10 | 40  | 0,040 |
|    | 41  | 0,083 |
|    | 42  | 0,087 |
|    | 43  | 0,122 |
|    | 44  | 0,132 |
| 15 | 45  | 0,130 |
|    | 46  | 0,330 |
|    | 47a | 0,405 |
|    | 47b | 0,641 |
| 20 | 48  | 0,590 |
|    | 49a | 0,410 |
|    | 49b | 0,750 |
|    | 50  | 0,635 |
|    | 51  | 0,665 |
| 25 | 52  | 0,950 |
|    | 53  | 0,984 |
|    | 54  | 0,981 |

**Ejemplo 56: Animales.**

Se generaron ratones knock out para CCR2 de ratón / knock in para CCR2 humana utilizando clones de células madre embrionarias 129Sv/Evbrd diana inyectadas en ratones C57BL/6. La expresión del transcrito *hCCR2* se confirmó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa realizada en ARN total de sangre y bazo de ratones knock in *hCCR2* homocigóticos. El retrocruzamiento al origen genético C57BL/6 continuó hasta la octava generación. Los ratones transgénicos fueron alojados en una instalación específica libre de patógenos, con control de temperatura, que mantenía un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los ratones tenían libre acceso a agua y comida. Los procedimientos experimentales se llevaron a cabo según las normas institucionales para el cuidado de los animales y fueron autorizados por el comité institucional para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

**Ejemplo 57: Ensayo murino de migración celular *in vivo*.**

Se administra a los animales por vía oral vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg dos veces al día. Se somete a los animales a anestesia y laparotomía. Se eventra suavemente un asa distal del intestino delgado (5 cm de longitud) sobre una gasa estéril húmeda. Se administra, gota a gota, sobre la serosa de asa eventrada, MCP-1 humana sintética (1 mg/100 ml de PBS estéril) o PBS en solitario. Se coloca un nudo de sutura en el mesenterio para marcar el extremo final de la zona tratada. Veinticuatro horas más tarde, se sacrifica al animal y se elimina el segmento de intestino más la región adyacente. Se abre el tejido a lo largo del borde mesentérico, se sujeta plano y se elimina la mucosa. La capa de músculo restante se fija brevemente en EtOH al 100% y a continuación se tiñe utilizando reactivo de Harker-Yates para detectar las células inmunitarias que contienen mieloperoxidasa. A 10 mpk, por vía oral dos veces al día, un compuesto se considera eficaz si la inhibición de la migración celular alcanza el 30% en comparación con los animales tratados con vehículo.

**Ejemplo 58: Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones.**

Se administra a los animales por vía oral vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg dos veces al día. Una hora más tarde, se inyecta a los animales por vía intraperitoneal tioglicolato estéril (25 ml/kg, intraperitoneal, Sigma) para inducir la peritonitis. Se trata a los animales por vía oral dos veces al día con vehículo o antagonistas de CCR2. En el instante de tiempo 72 horas, se lavan las cavidades peritoneales con 10 ml de solución salina estéril. Se realizan los recuentos de células totales en el líquido de lavado peritoneal mediante un microscopio y se lleva a cabo la diferenciación celular mediante análisis en citocentrífuga Cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato se calcula comparando el cambio en el número de leucocitos de ratones tratados con antagonista de CCR2 con los ratones tratados con el vehículo.

**Ejemplo 59: Reclutamiento de monocitos inducido por MCP-1 a las vías respiratorias de los ratones.**

Se trata a los animales por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg dos veces al día por vía oral. Una hora más tarde, se administran a los animales por vía intranasal 4 µg de MCP-1 en solución salina estéril. Se trata a los animales por vía oral dos veces al día con vehículo o antagonistas de CCR2 . Después de 48 horas, se sacrifica a los ratones mediante inyección intraperitoneal de solución de anestesia (Sleepaway - pentobarbital sódico). Se realiza el lavado broncoalveolar (BAL) total utilizando 1,4 ml de PBS enfriado en hielo que contiene EDTA 3 mM. Se realizan los recuentos de células totales en el líquido de lavado BAL mediante un microscopio y se lleva a cabo la diferenciación celular mediante análisis en Cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición se calcula comparando el cambio en el número de recuentos de leucocitos totales (incluidos monocitos/macrófagos y linfocitos) de los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si el porcentaje de inhibición alcanza el 30%.

#### **Ejemplo 60: Insulinorresistencia y obesidad inducida por dieta alta en grasas en ratones.**

Se induce en los animales la obesidad mediante una dieta alta en grasas que proporciona aproximadamente un 60% de calorías de lípidos (D-12492; Research Diets Inc.) durante 10 - 24 semanas hasta la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, se alimenta a los animales con una dieta en gránulos convencional, en la que el 5% de las calorías se proporcionan en forma de grasa. Se asignan al azar los animales obesos por peso corporal y grasa corporal. Se trata a los animales obesos por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg, dos veces al día por vía oral. Se controlan el peso corporal y la ingesta de alimentos y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. La masa corporal se determina mediante un analizador de RMN (Burker MiniSpec). Se lleva a cabo el ensayo de tolerancia a la insulina en animales que se mantienen en ayunas durante 3 horas. Después de una inyección de bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (1,5 U/kg), se miden las concentraciones de glucosa en sangre mediante un glucómetro antes y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección. Los ensayos de tolerancia a la glucosa se realizan después de una noche (17 horas) de ayuno. Las concentraciones de glucosa en sangre se miden antes y después de 15, 30, 60, 90, 120 minutos después de una dosis oral de glucosa disuelta en agua (1 g/kg). Se monitoriza el análisis de gasto energético mediante un sistema de monitorización de animales de laboratorio completo. Después de 40 días de tratamiento con vehículo o antagonistas de CCR2, se sacrifica a los animales por asfixia con CO<sub>2</sub>. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso comparando los cambios en el peso corporal de los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo.

#### **Ejemplo 61: Modelo de ratón de asma alérgica.**

Se sensibiliza a los animales mediante inyección intraperitoneal de 10 µg de ovoalbúmina de pollo (OVA) absorbida a 1 mg de Imject® en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) los días 0 y 5. Los animales de control reciben PBS intraperitoneal. Los animales inmunizados con OVA son provocados por la inhalación de aerosol de OVA al 0,5% durante 10 minutos mediante un nebulizador ultrasónico los días 12, 16 y 20. Se provoca a los animales de control con PBS de manera similar. Los animales sensibilizados con OVA reciben vehículo (Methocel al 0,5%) o antagonistas de CCR2 por vía oral a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg dos veces al día de los días 9-20 y una vez al día el día 21, 2 horas antes del sacrificio. Se administran por vía oral una vez al día Dexametasona (5 mg/kg) y Montelukast (1 mg/kg). El día 21, 2 horas después de la última dosis de los compuestos de CCR2, se mide la reactividad bronquial a la metacolina en aerosol mediante una pletismografía corporal de Buxco. El día 21, se sacrifica a los animales. Se recoge el líquido de lavado broncoalveolar (1 ml) y se cuentan las células totales. Se determina el número de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos mediante análisis en Cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición del recuento de leucocitos BAL total (y recuento de eosinófilos) se calcula comparando los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si la inhibición alcanza el 30%.

#### **Ejemplo 62: Ejemplo de formulación**

##### Forma farmacéutica sólida oral - Ejemplo predictivo

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto del Ejemplo 1, anteriormente indicado, con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 mg a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Aunque la anterior memoria descriptiva ilustra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se comprenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que pertenezcan al alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

65

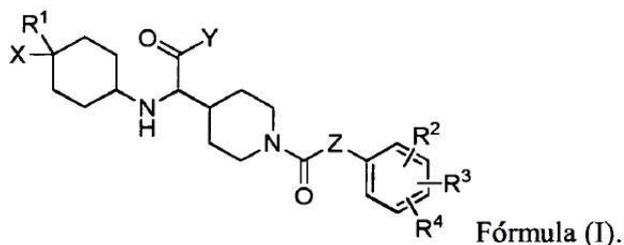
## Reivindicaciones

## 1. Compuesto de Fórmula (I)

5

10

15

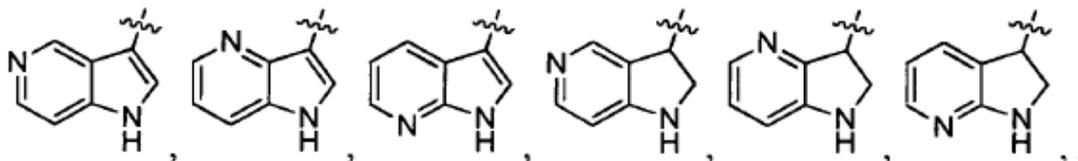


en la que:

20

R<sup>1</sup> es

25



30

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo; en la que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN o C(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F;R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CN, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

35

R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetil-benzod[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzob[1,4]dioxin-6-ilo;

40

X es H, OH, NH<sub>2</sub> o F;Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH; Z es NH o -HC=CH-;

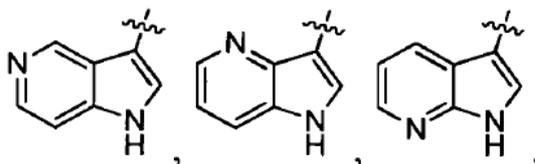
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

45

## 2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que:

R<sup>1</sup> es

50



55

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo o piridazilo; en el que dicho piridilo, pirimidilo o piridazilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>;

60

R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F;R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetil-benzod[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzob[1,4]dioxin-6-ilo;

65

X es H, OH o F;

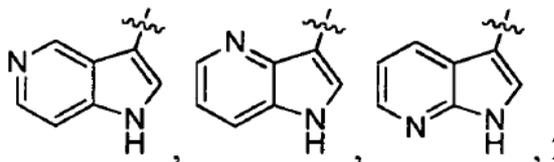
Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH; y  
Z es NH o -HC=CH-.

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

5

R<sup>1</sup> es

10



15

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo o piridilo; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H, Cl, OCH<sub>3</sub> o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCH<sub>3</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

20

R<sup>4</sup> es H, OCH<sub>3</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetil-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H o F;

25

Y es OH, NH<sub>2</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH; y

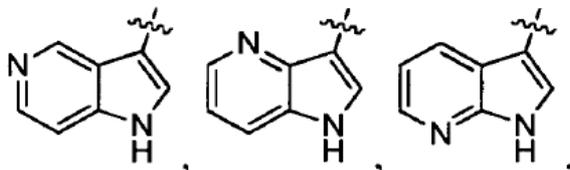
Z es NH o -HC=CH-.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

30

R<sup>1</sup> es

35



40

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo o 2-metoxi-pirid-5-ilo;

R<sup>2</sup> es H, Cl o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

45

R<sup>4</sup> es H o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H;

50

Y es OH, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o NHOH; y

Z es NH o -HC=CH-.

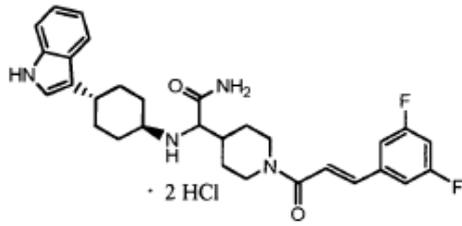
5. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

55

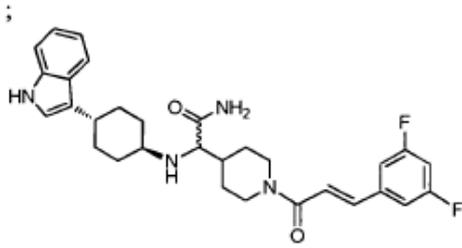
60

65

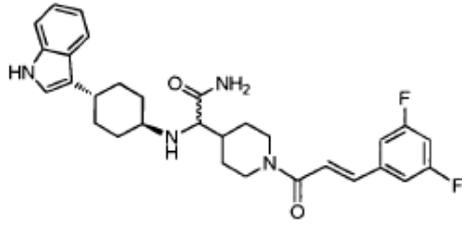
5



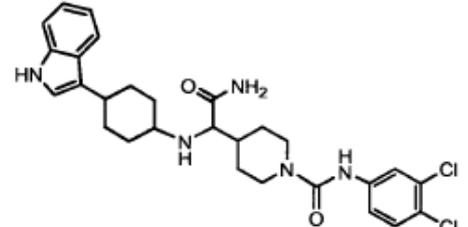
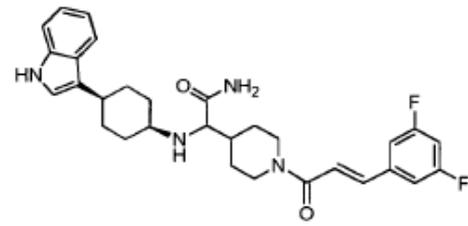
10



15



20



25

30

35

40

45

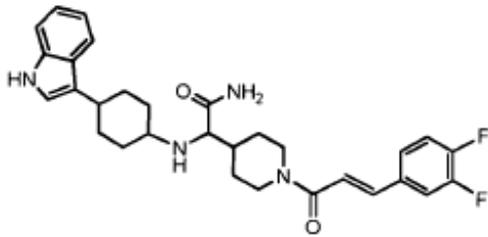
50

55

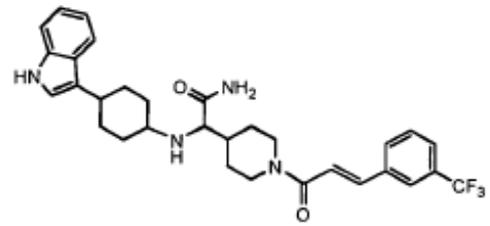
60

65

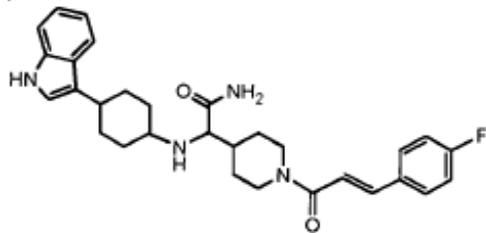
5



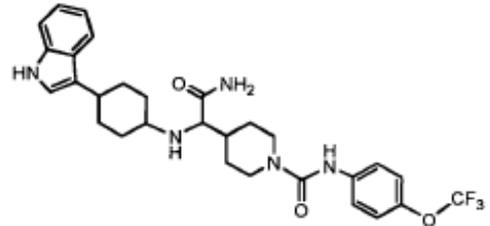
10



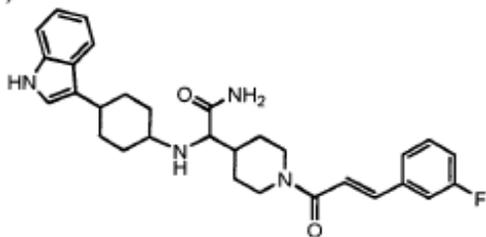
15



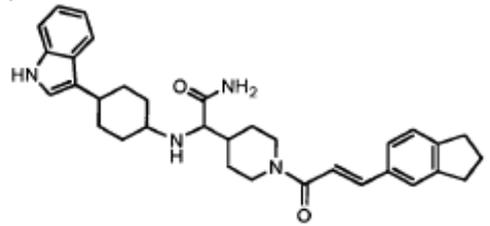
20



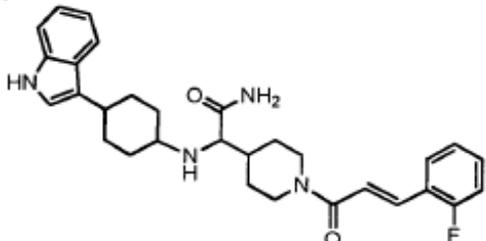
25



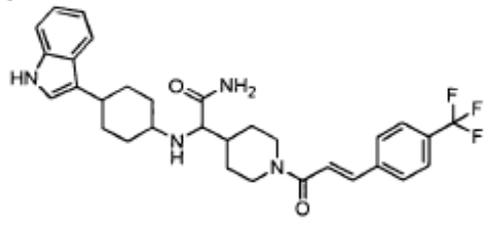
30



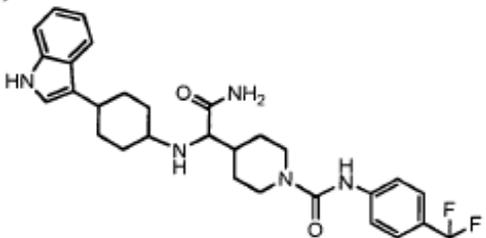
35



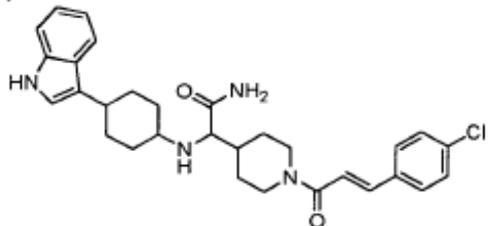
40



45



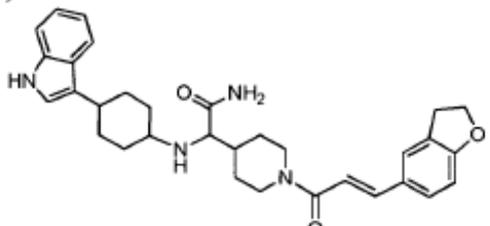
50



55

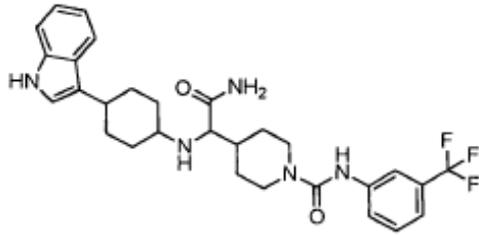


60

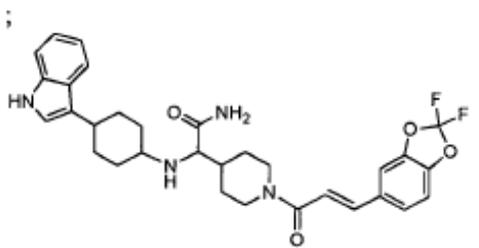


65

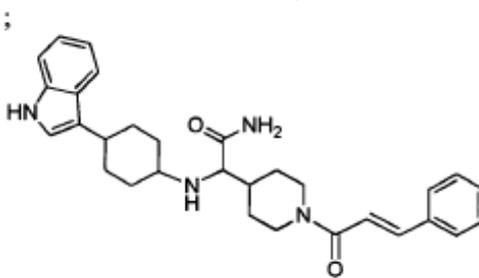
5



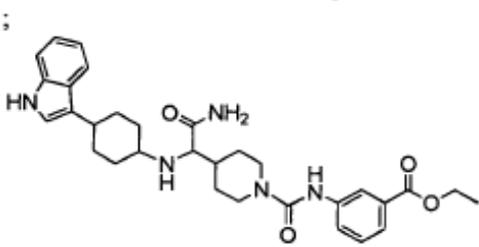
10



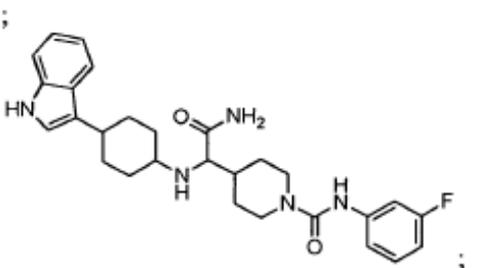
15



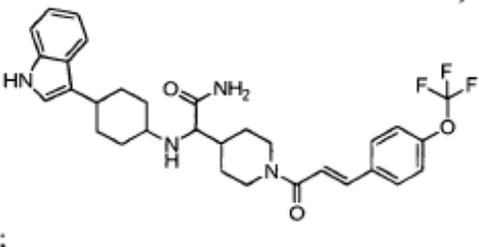
25



30



35



40



45



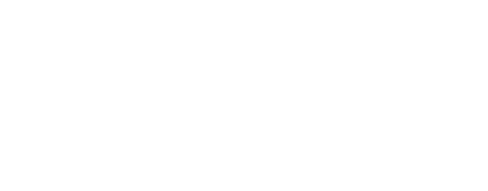
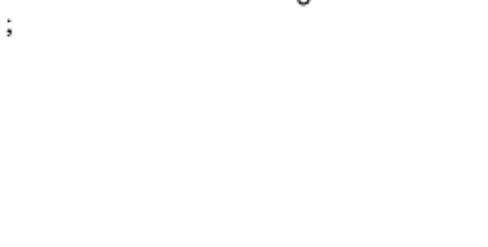
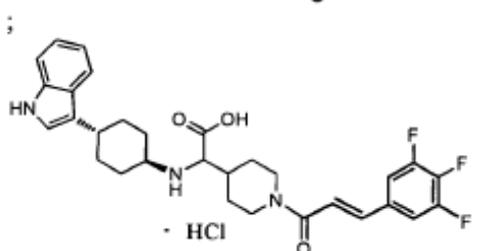
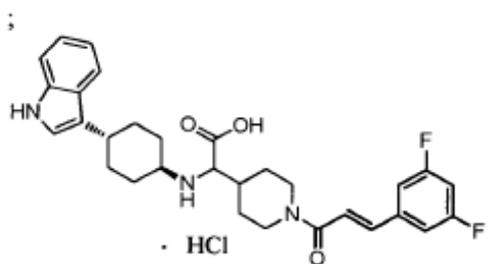
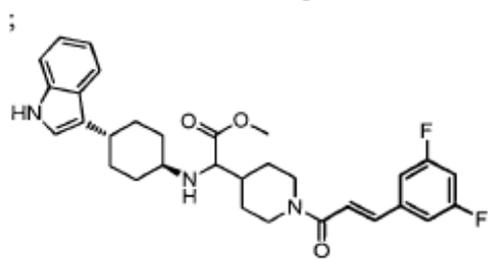
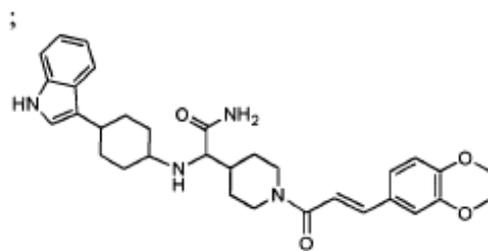
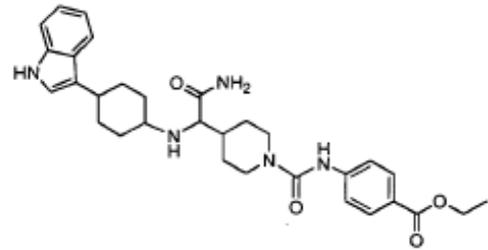
50



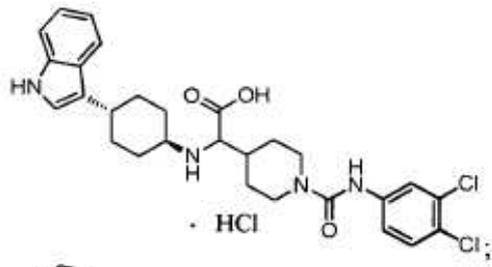
55

60

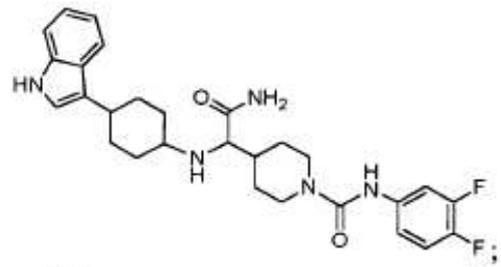
65



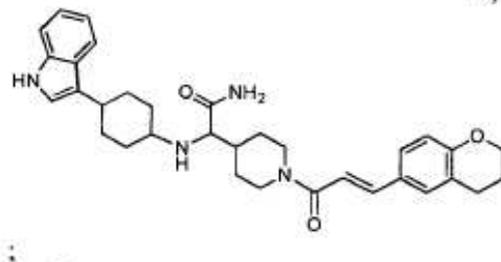
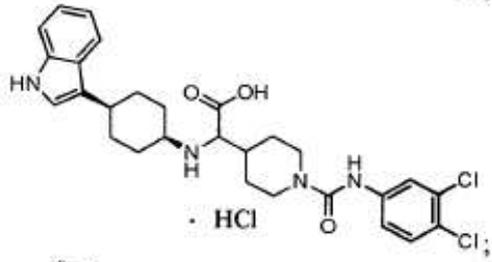
5



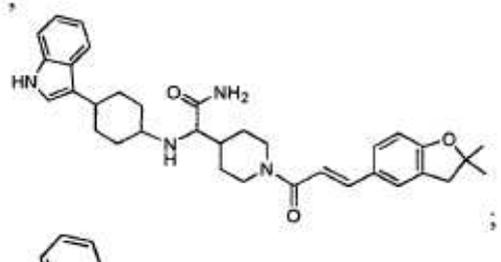
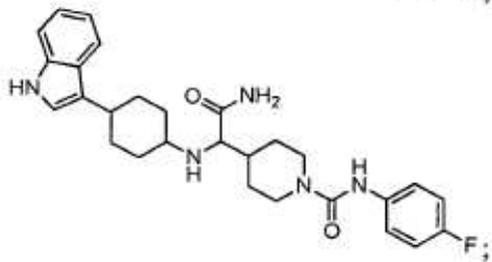
10



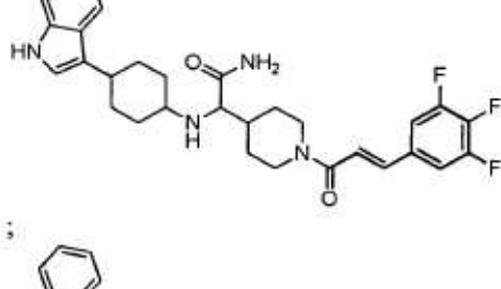
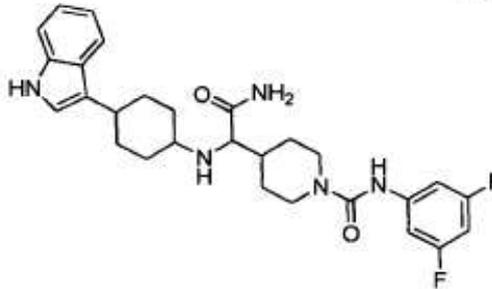
15



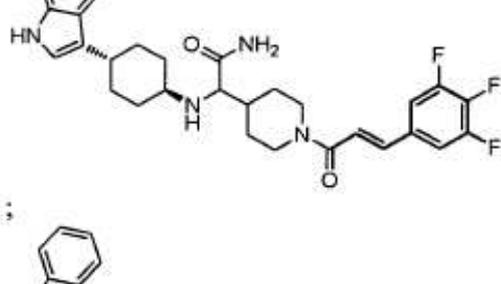
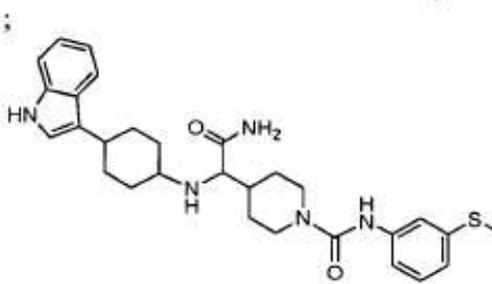
20



25



30



35

40

45

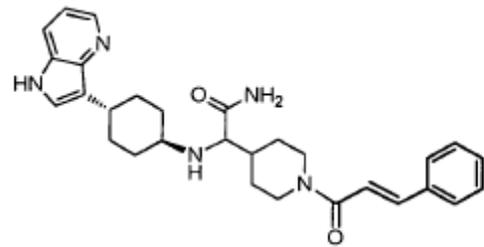
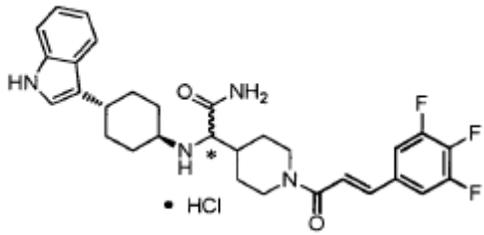
50

55

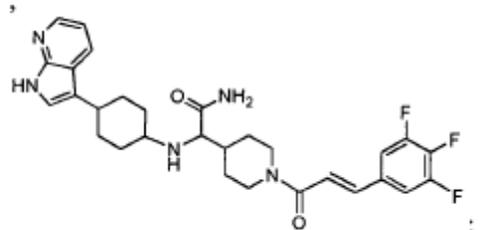
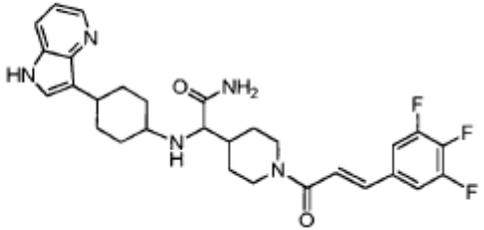
60

65

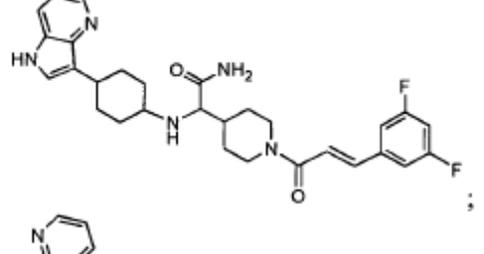
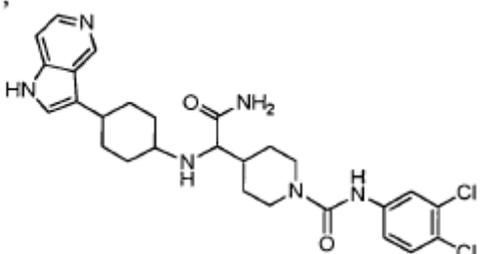
5



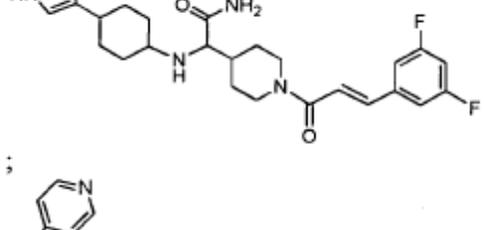
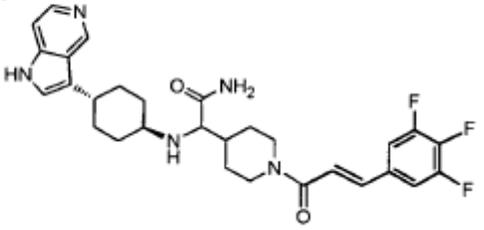
10



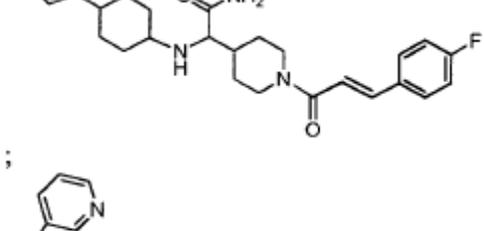
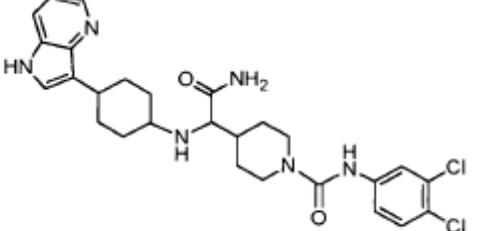
20



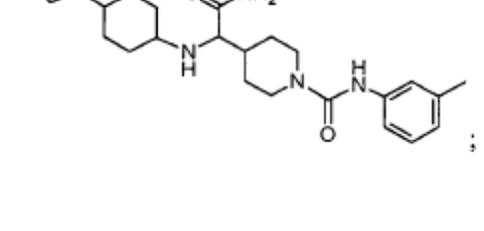
30



40



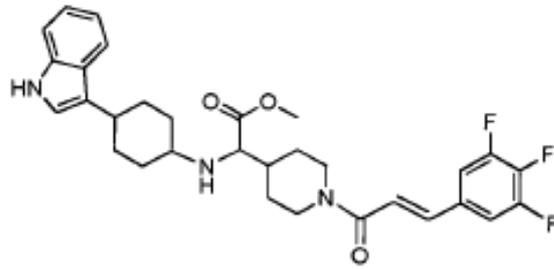
50



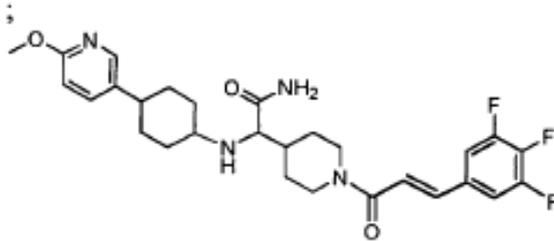
60

65

5

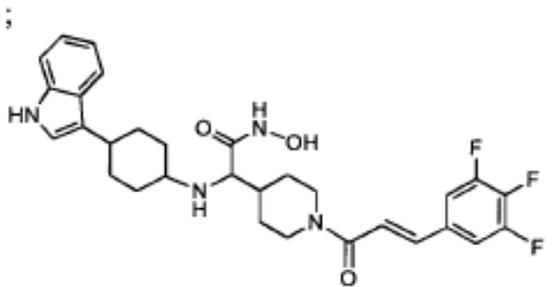


10



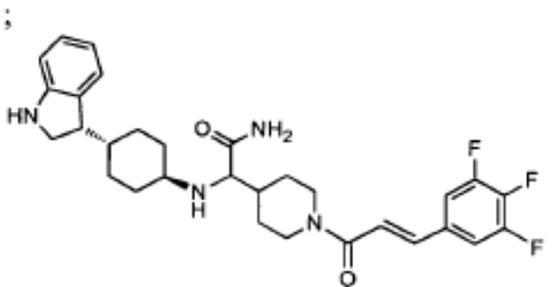
15

20



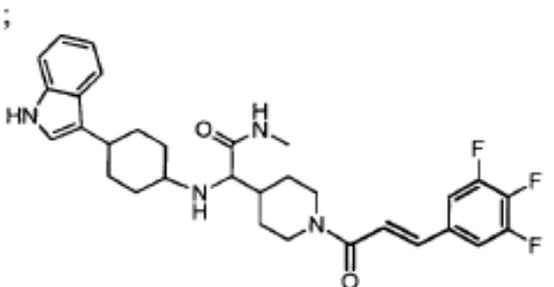
25

30



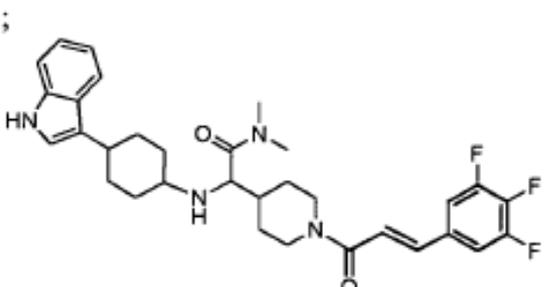
35

40



45

50



55

60

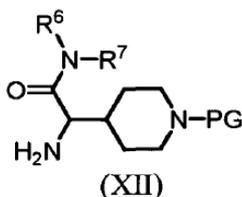
65



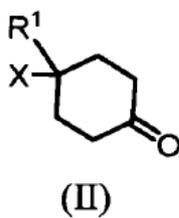
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

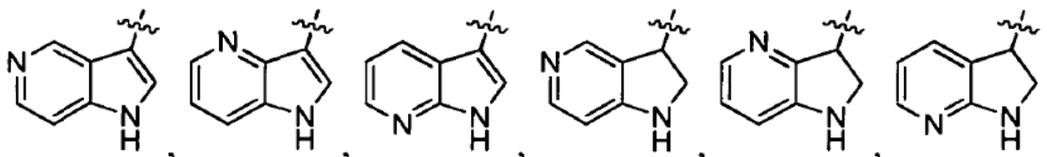
7. Proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



en el que PG es un grupo protector de amina y  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, OH, Oalquilo  $C_{(1-4)}$ ,  $NH_2$ , NHalquilo  $C_{(1-4)}$  o alquilo  $C_{(1-4)}$  o forman conjuntamente un anillo heterocíclico de 5 miembros, con un compuesto de Fórmula (II)

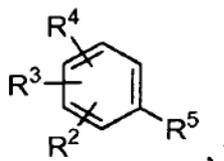


en presencia de un agente reductor, en el que  $R^1$  es



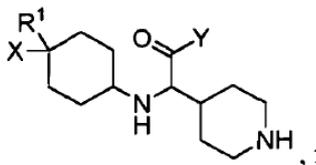
2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo; en el que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $-CN$  o  $C(O)CH_3$ ; y X es H, OH,  $NH_2$  o F.

8. Proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



en el que  $R^5$  es  $-N=C=O$ ,  $-C=C-CO_2H$  o  $C(=O)$ haluro, con un compuesto de Fórmula (XIV)

5



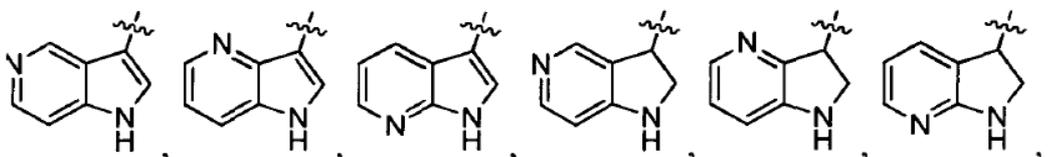
10

en presencia de una base tal como TEA o DIEA, y/o reactivo de acoplamiento tal como DCC o EDCI; en el que

R<sup>1</sup> es

15

20



25

2,3-dihidroindol-3-ilo, indol-3-ilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo; en el que dicho piridilo, pirimidilo, piridazilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o pirrolilo está opcionalmente sustituido con OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -CN o C(O)CH<sub>3</sub>;

30

R<sup>2</sup> es H, Cl, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>(1-4)</sub>, alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, Salquilo C<sub>(1-4)</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CN, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

35

R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub> o F; o R<sup>4</sup> puede tomarse junto con R<sup>3</sup> y su fenilo fijado para formar un anillo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-dimetil-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, croman-6-ilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo;

X es H, OH, NH<sub>2</sub> o F; e

Y es OH, NH<sub>2</sub>, OC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHC(O)alquilo C<sub>(1-4)</sub>, Oalquilo C<sub>(1-4)</sub>, NHalquilo C<sub>(1-4)</sub>, N(alquilo C<sub>(1-4)</sub>)<sub>2</sub> o NHOH.

40

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso terapéutico.

45

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: diabetes tipo I, diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, insulinoresistencia asociada a la obesidad, síndrome metabólico, asma y asma alérgica.

50

11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10 en el que el trastorno está seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad y asma.

55

60

65