

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 625**

51 Int. Cl.:

C07D 401/08 (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01) **C07D 405/08** (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010 E 10714804 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2419419**

54 Título: **Antagonistas de 4-azetidínil-1-fenil-ciclohexano de CCR2**

30 Prioridad:

17.04.2009 US 170307 P

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

11.02.2015

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

ZHANG, XUQING;
HUFNAGAL, HEATHER RAE;
HOU, CUIFEN;
JOHNSON, DANA L. y
SUI, ZHIHUA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 528 625 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 4 – azetidiniil – 1 – fenil – ciclohexano de 77 F2**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se dirige a compuestos de dipiperidina sustituidos, que son antagonistas del receptor 2 de citocina quimioatrayente (CCR2), composiciones farmacéuticas, y métodos para uso de los mismos. Más particularmente, los antagonistas de CCR2 son compuestos de acrilamida piperidilo sustituidos útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2,

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CCR2 es un miembro de la familia de receptores GPCR, como son conocidos todos los receptores de quimiocinas, y se expresan mediante monocitos y linfocitos T de memoria. La cascada de señalización de CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLC β 2), proteínas quinasas (PKC), y quinasas de lípidos (PI – 3 quinasa).

Las citocinas quimioatrayentes (es decir, quimiocinas) son proteínas relativamente pequeñas (8 – 10 kD), que estimulan la migración de las células. La familia de quimiocinas se divide en cuatro subfamilias en base al número de residuos de aminoácidos entre la primera y segunda cisteína altamente conservada.

La proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP – 1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (CC representa la subfamilia que tiene adyacentes la primera y segunda cisteína) y se une al receptor de quimiocina de superficie celular 2 (CCR2). MCP – 1 es un potente factor quimiotáctico, que, tras la unión a CCR2, media la migración de monocitos y linfocitos (es decir, quimiotaxis) a un sitio de inflamación. MCP – 1 es expresada también por las células musculares cardíacas, células endoteliales de los vasos sanguíneos, fibroblastos, condrocitos, células del músculo liso, células mesangiales, células alveolares, linfocitos T, macrófagos, y similares.

Después de que los monocitos entren en el tejido inflamatorio y se diferencien en macrófagos, la diferenciación de monocitos proporciona una fuente secundaria de varios moduladores proinflamatorios, incluyendo factor de necrosis tumoral α (TNF – α), interleucina – 1 (IL – 1), IL – 8 (un miembro de la subfamilia de quimiocinas CXC, en el que CXC representa un residuo de aminoácidos entre la primera y segunda cisteína), IL – 12, metabolitos del ácido araquidónico (por ejemplo, PGE₂ y LTB₄), radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas de la matriz, y componentes del complemento.

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

La migración de monocitos es inhibida por los 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. Tanto MCP – 1 como CCR2 de ratones *knockout* (KO) han demostrado que la infiltración de monocitos en las lesiones inflamatorias se reduce significativamente. Además, dichos ratones KO son resistentes al desarrollo de la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, un modelo de EM humana), asma inducido por alérgenos de cucaracha, arterosclerosis, y uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de TNF – α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) en niveles de dosis correlacionados con disminución en la expresión de MCP – 1 y el número de macrófagos que se infiltran.

MCP – 1 ha estado implicada en la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, habiéndose encontrado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a los ácaros del polvo. Se ha descubierto también que MCP – 1 induce la liberación de histamina de los basófilos *in vitro*. Durante las afecciones alérgicas, se ha demostrado que los alérgenos e histaminas activan (es decir, aumentan) la expresión de MCP – 1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle de retroalimentación positiva en dichos pacientes. Sigue existiendo la necesidad de antagonistas de molécula pequeña

de CCR2 para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 resultante de la migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP – 1 a un sitio de inflamación.

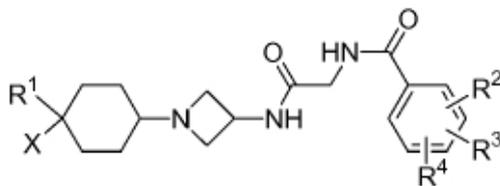
Todos los documentos citados en la presente se incorporan por referencia.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I).

10



15

Fórmula (I)

en la que:

20

X es NH₂, F, H, S(O)CH₃, SCH₃, SO₂CH₃, u OH;

25

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, uno de los cuales es seleccionado del grupo formado por: O alquilo C₍₁₋₄₎, S alquilo C₍₁₋₄₎, SO alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH₂, N alquilo (C₍₁₋₄₎)₂, NH₂, NH alquilo C₍₁₋₄₎, -NHSO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, O alquilo C₍₁₋₄₎ CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, O alquilo C₍₁₋₄₎ CO₂H, OCH₂CH₂N alquilo (C₍₁₋₄₎)₂, F, Cl, CH₂CN, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO alquilo C₍₁₋₄₎, -C≡CH, CONH₂, NHCONH₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CONH alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CONH alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ CONH₂, alquilo C₍₁₋₄₎ CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ CO₂H, CO₂H, CH₂C(NH)NH₂, CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, OCHF₂, CHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, cicloalquilo, heterociclilo, fenoxi, fenil, CH₂fenilo, CH₂heteroarilo, y heteroarilo; y el segundo sustituyente, si está presente, es seleccionado del grupo formado por F, alquilo C₍₂₋₄₎ y OCH₃, o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranoilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tifenilo, 3H – benzotiazol – 2 – onil, 3H – benzooxazol – 2 – onil, 1,3 – dihidrobenzoimidazol – 2 – onil, 1 – metil – 1H – benzoimidazolil, benzo [1,3] dioxolil, 2, 3 – dihidro – benzofuranoil, 2, 3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil, en el que dicho 3H – benzooxazol – 2 – onil, 1,3 – dihidro – benzoimidazol – 2 – onil, y 1 – metil – 1H – benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo C₍₁₋₄₎;

35

R² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N alquilo (C₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquilo, heterociclilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H u O alquilo C₍₁₋₄₎;

40

R³ es F, Cl, CF₃, u O alquilo C₍₁₋₄₎; alternativamente, R² y R³ pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo [1,3] dioxolil, 2,3 – dihidro – benzofuranoil, o 2, 3 – dihidro – benzo [1,4] dioxinil; R⁴ es H, O alquilo C₍₁₋₄₎, o F;

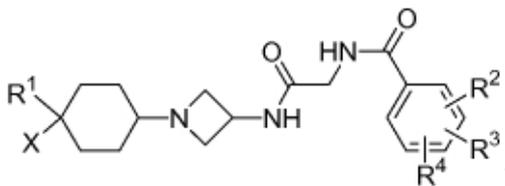
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I):

50



55

Fórmula (I)

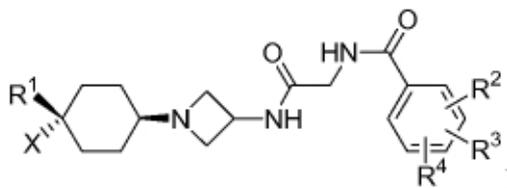
60

en la que X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen anteriormente; y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende los compuestos de Fórmula (Ia):

65

5



Fórmula (Ia)

10 en la que X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente para la Fórmula (I);
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende compuestos de Fórmula (I) y / o Fórmula (Ia) en el que:

15 X es NH₂, F, H, u OH;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, uno de los cuales es seleccionado del grupo formado por: O alquilo C₍₁₋₄₎, S alquilo C₍₁₋₄₎, SO alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH₂, N (alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NH₂, NH alquilo C₍₁₋₄₎, -NHSO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, OH, OCH₂CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, OCH₂CO₂H, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, CH₂CN, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO alquilo C₍₁₋₄₎, -C≡CH, CONH₂, NHCONH₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CONH alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CONH alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CONH₂, CH₂CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CO₂H, CO₂H, CH₂C(NH)NH₂, CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, OCHF₂, CHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, ciclopentilo, ciclohexilo, morfonililino, piperazinilo, piperidinilo, fenoxi, CH₂fenilo, fenil, CH₂piridilo, piridilo, pirrolidinilo, CH₂tetrazolilo y tetrazolilo; y el segundo sustituyente, si está presente, es seleccionado del grupo formado por F, CH₂CH₃ y OCH₃, o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por 3H - benzotiazol - 2 - onil, 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, benzo [1,3] dioxolil, 2, 3 - dihidro - benzo - furanil, 2, 3 - dihidro - benzo [1,4] dioxinil, en el que dicho 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, y 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CN, F, Cl, Br, CF₃, piridinilo, pirrolidinilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H u O alquilo C₍₁₋₄₎;

R³ es F, Cl, CF₃, u O alquilo C₍₁₋₄₎; alternativamente, R² y R³ pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo [1,3] dioxolil;

R⁴ es H, OCH₃, o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende compuestos de Fórmula (I) y / o Fórmula (Ia) en la que:

40 X es NH₂, F, H, u OH;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por: O alquilo C₍₁₋₄₎, S alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂CH₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NH₂, NHSO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, OH, F, Cl, CH₂CN, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂C(CH₃)₃, OCH₂CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, OCH₂CO₂H, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C≡CH, CONH₂, CO₂H, CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CO₂H, CH₂CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂C(NH)NH₂, CH₂CONH₂, pirrolidinilo, CH₂tetrazolilo y tetrazolilo; y el segundo sustituyente, si está presente, es seleccionado del grupo formado por F, CH₂CH₃ y OCH₃, o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, benzo [1,3] dioxolil, 2, 3 - dihidro - benzofuranil, 2, 3 - dihidro - benzo [1,4] dioxinil, en el que dicho 3H - benzotiazol - 2 - onil, 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, y 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CN, F, Cl, Br, CF₃, piridinilo, pirrolidinilo, u OCH₃;

R³ es F, Cl, CF₃, u OH₃; alternativamente, R² y R³ pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo [1,3] dioxolil;

R⁴ es H, o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende compuestos de Fórmula (I) y / o Fórmula (Ia) en la que:

60 X es NH₂, F, H, u OH;

65 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por: O alquilo C₍₁₋₄₎, S alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂CH₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NH₂, NHSO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, OH, F, Cl, CH₂CN,

CN, alquilo C_(1 - 4), NHCO₂C(CH₃)₃, OCH₂CO₂ alquilo C_(1 - 4), OCH₂CO₂H, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, - C≡CH, CONH₂, CO₂H, CO₂ alquilo C_(1 - 4), CH₂CO₂H, CH₂CO₂ alquilo C_(1 - 4), CH₂C(NH)NH₂, CH₂CONH₂, pirrolidinilo, CH₂tetrazolilo y tetrazolilo; o dicho fenilo puede ser sustituido con un grupo OCH₃ y uno F, o dicho fenilo puede sustituirse en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por 3H - benzotiazol - 2 - onil, 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, benzo [1,3] dioxolil, 2, 3 - dihidro - benzofuranóil, 2, 3 - dihidro - benzo [1,4] dioxinil, en el que dicho 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, y 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo C_(1 - 4);

R² es H, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C_(1 - 4), CN, F, Cl, Br, CF₃, piridinilo, pirrolidinilo, u OCH₃;

R³ es F, Cl, CF₃, u OH₃; alternativamente, R² y R³ pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo [1,3] dioxolil;

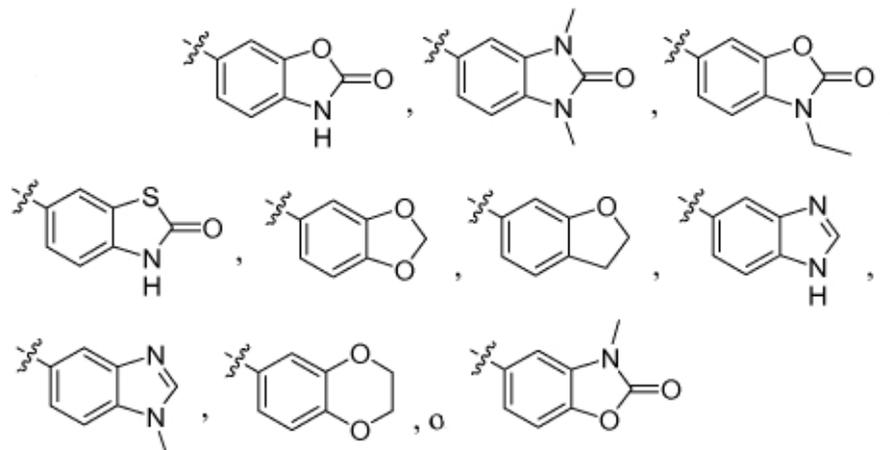
R⁴ es H, o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende compuestos de Fórmula (I) y / o Fórmula (Ia) en la que:

X es NH₂, F, H, u OH;

R¹ es fenilo,



en el que dicho fenilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por: OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NHSO₂CH₃, N(SO₂CH₃)₂, OH, F, Cl, CH₂CN, CN, CH₃, NHCO₂C(CH₃)₃, OCH₂CO₂CH₃, OCH₂CO₂H, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, - C≡CH, CH₂CH₃, CONH₂, CO₂H, CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CH₂CO₂H, CH₂CO₂CH₂CH₃, CH₂C(NH)NH₂, CH₂CONH₂, pirrolidinilo, CH₂tetrazolilo y tetrazolilo; o dicho fenilo puede ser sustituido en un grupo OCH₃ y uno F;

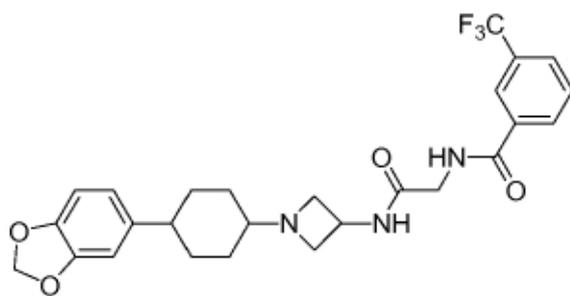
R² es H, F, Br, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C_(1 - 4), piridinilo, pirrolidinilo, OCH₃;

R³ es CF₃;

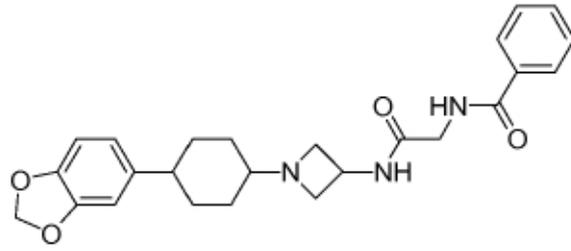
R⁴ es H;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo formado por:

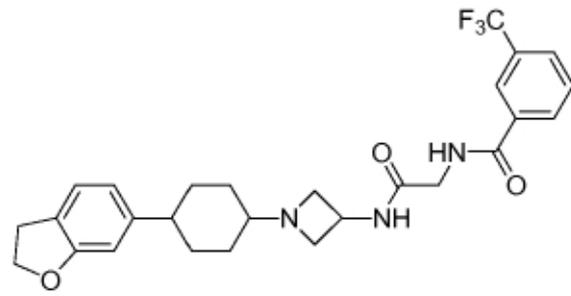


5



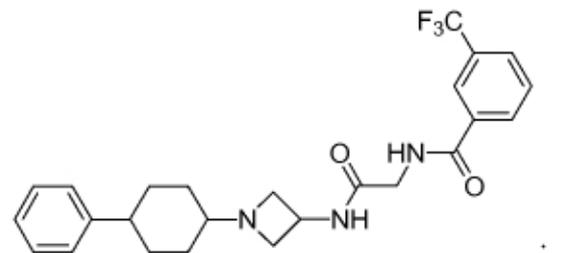
10

15



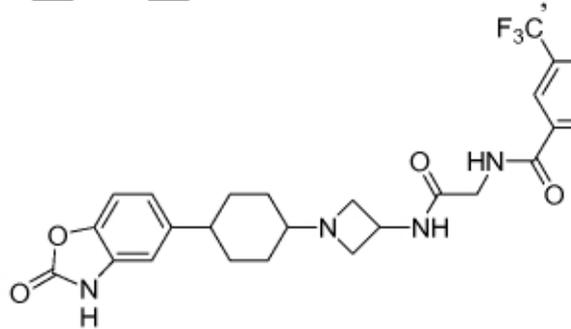
20

25



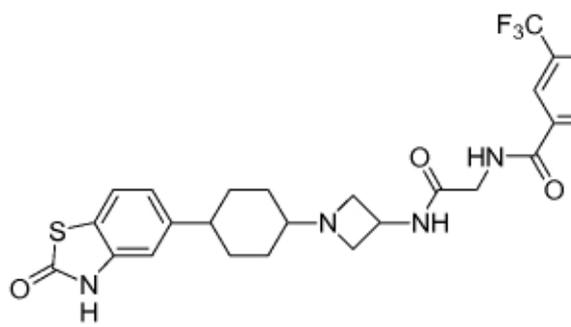
30

35



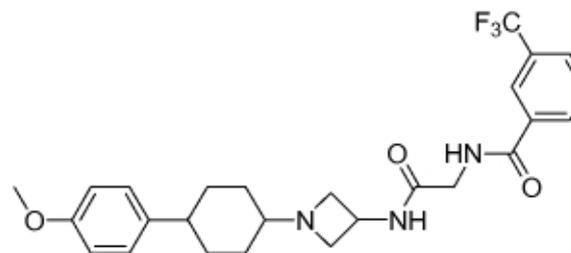
40

45



50

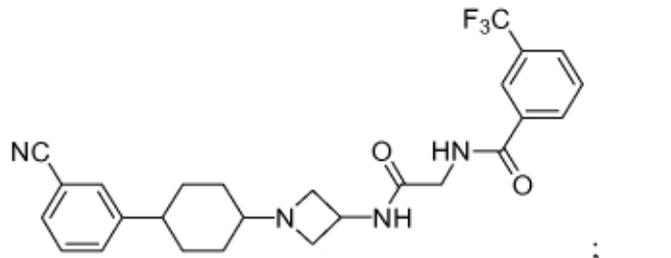
55



60

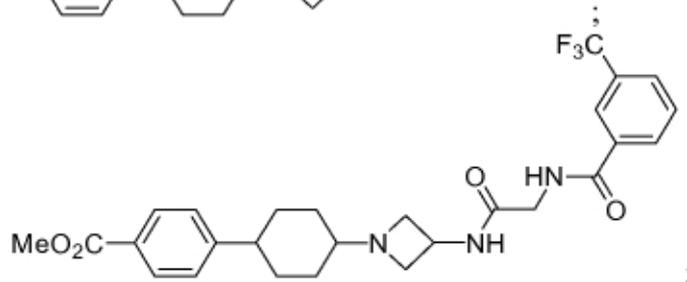
65

5



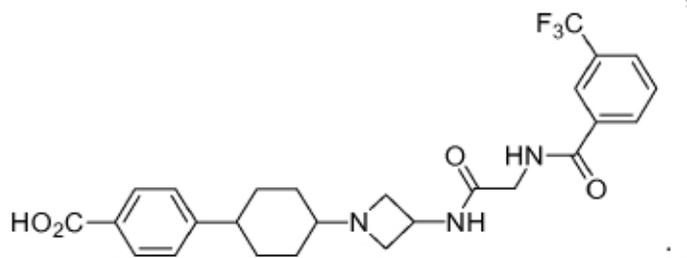
10

15



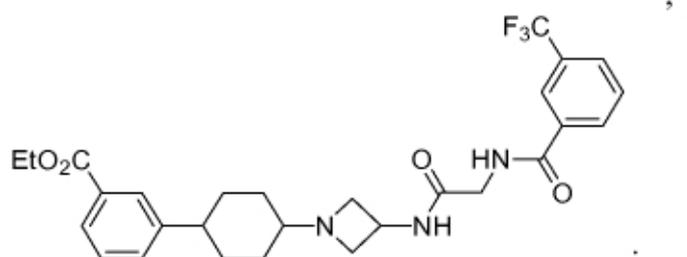
20

25



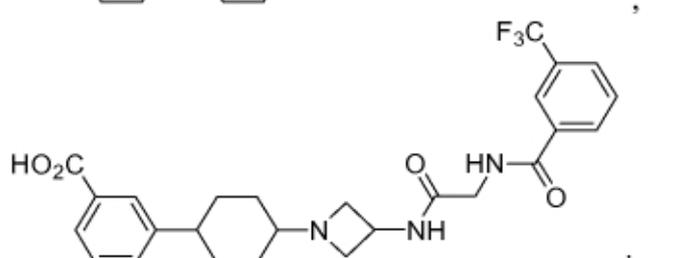
30

35



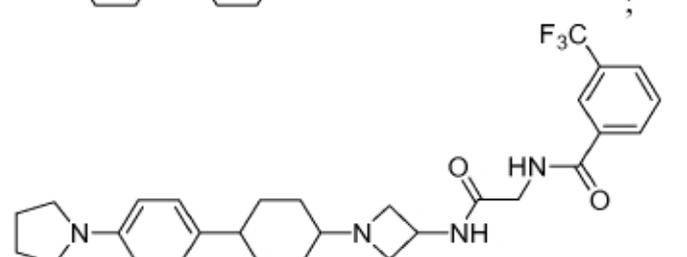
40

45



50

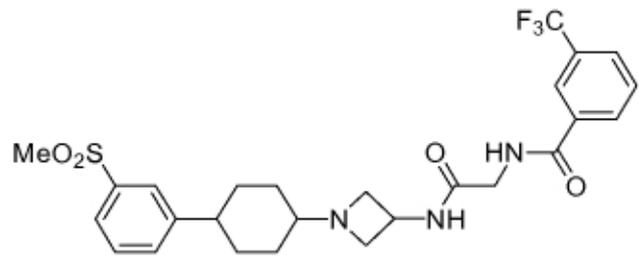
55



60

65

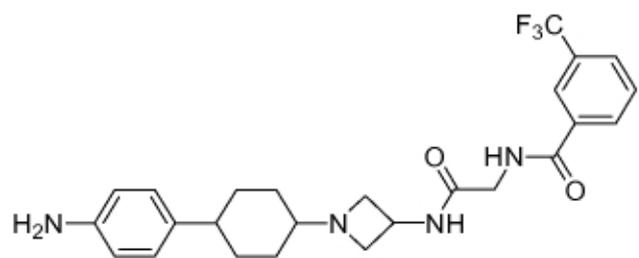
5



;

10

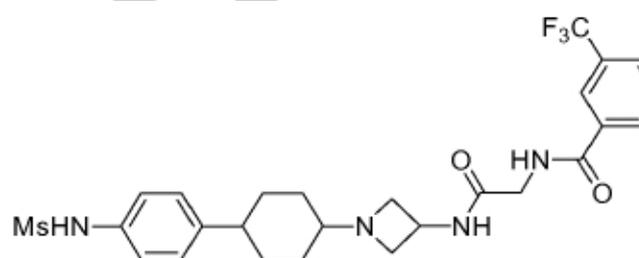
15



;

20

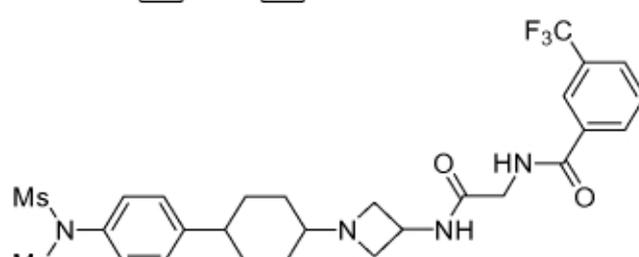
25



;

30

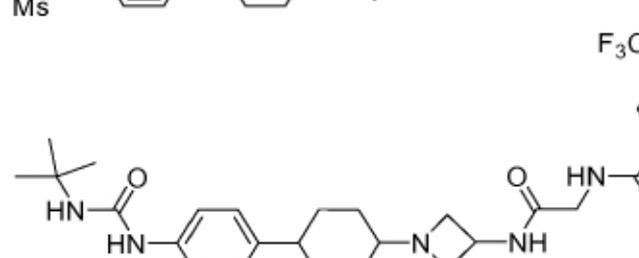
35



;

40

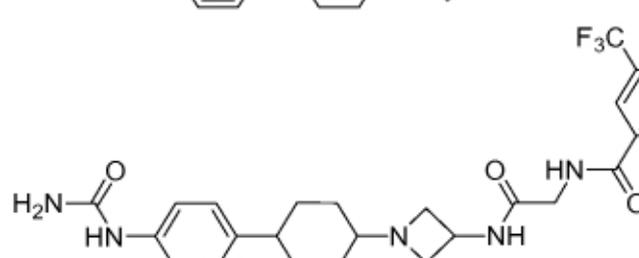
45



;

50

55

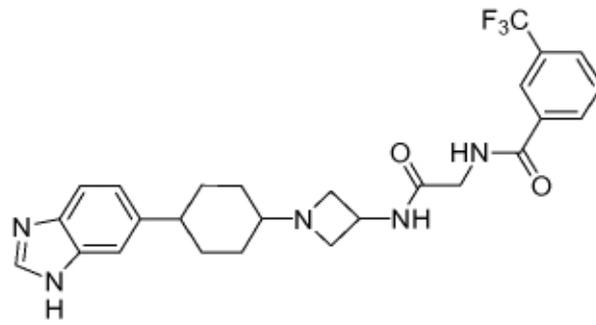


;

60

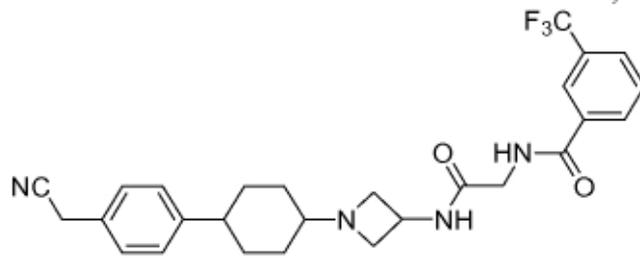
65

5



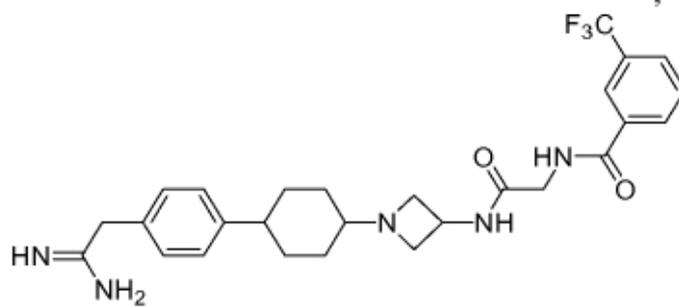
10

15



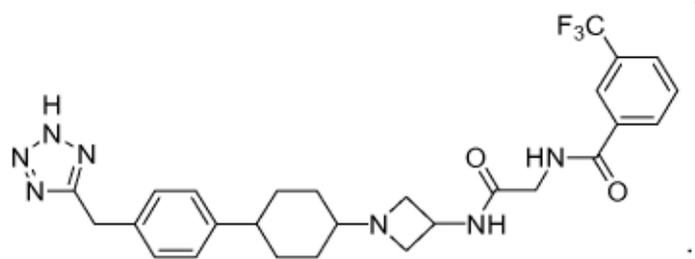
20

25



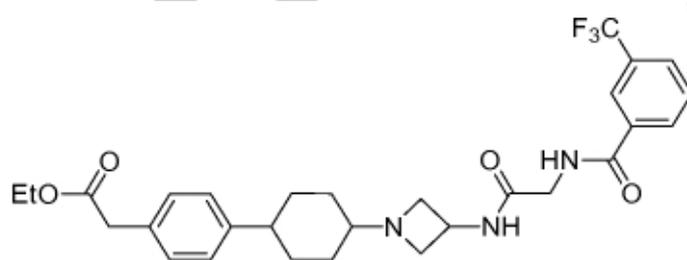
30

35



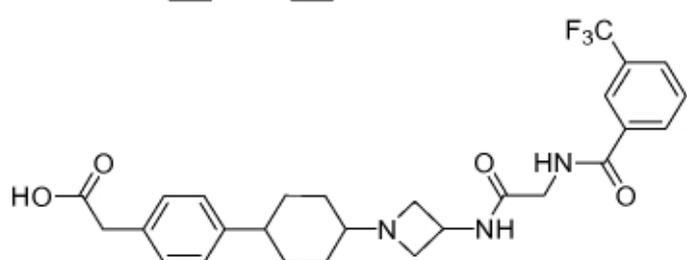
40

45



50

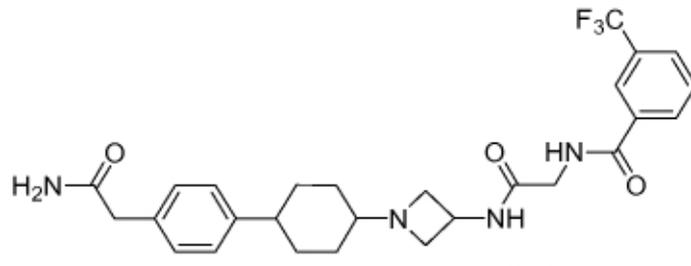
55



60

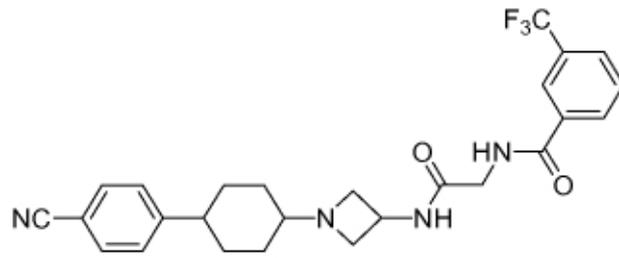
65

5



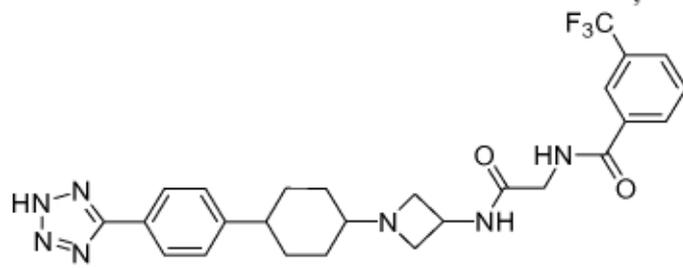
10

15



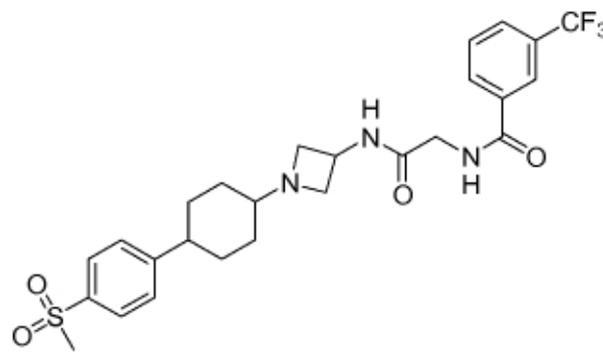
20

25



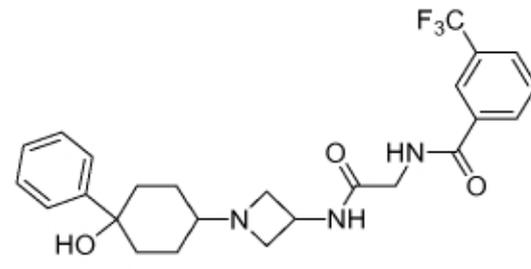
30

35



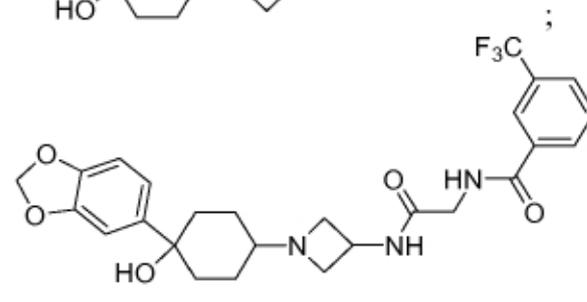
40

45



50

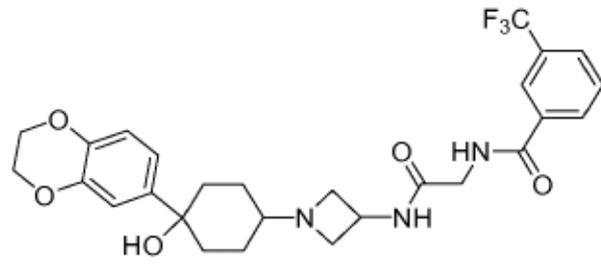
55



60

65

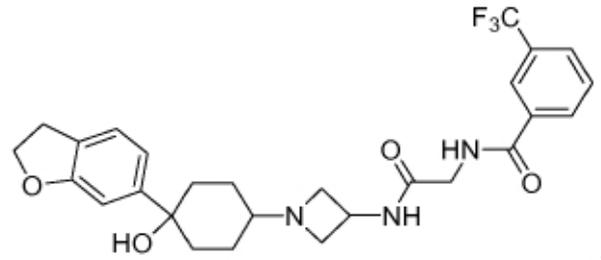
5



;

10

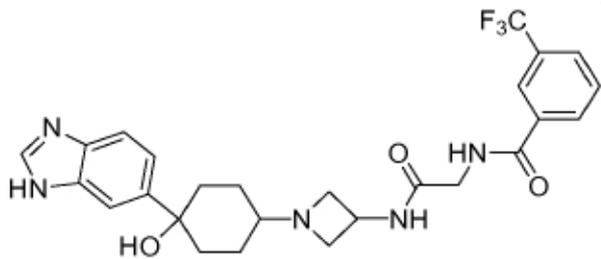
15



;

20

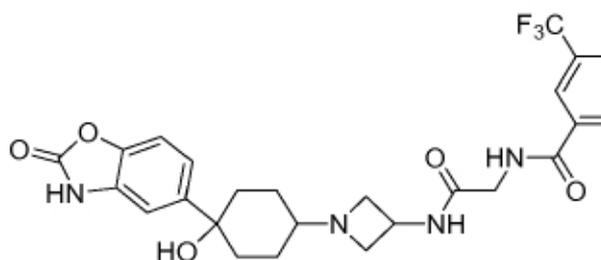
25



;

30

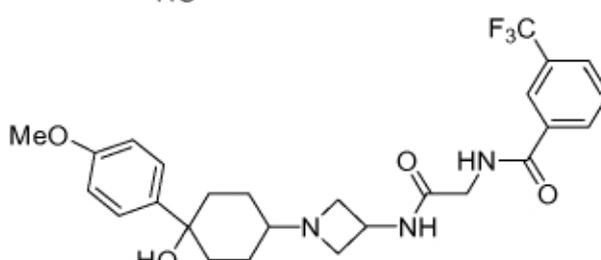
35



;

40

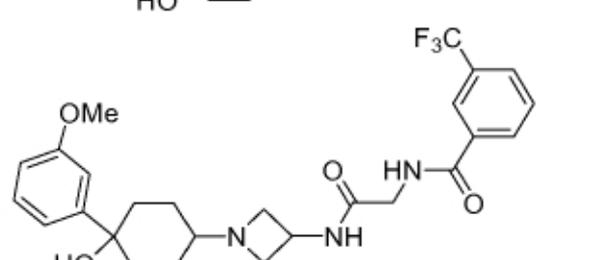
45



;

50

55

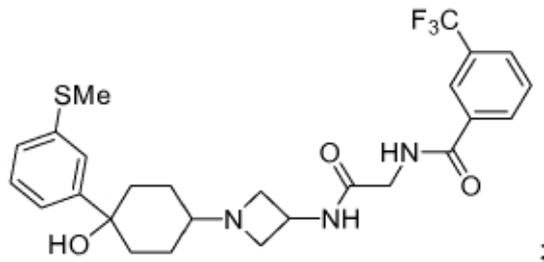


;

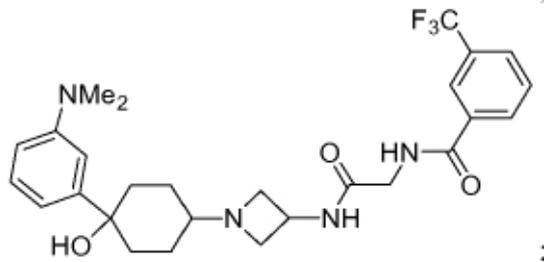
60

65

5

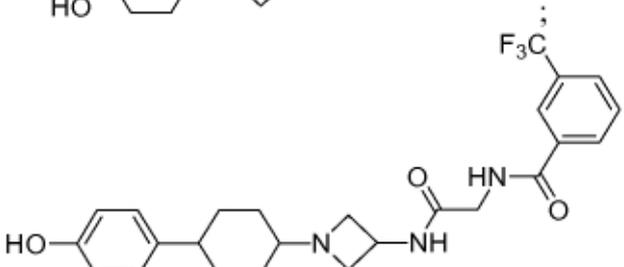


10



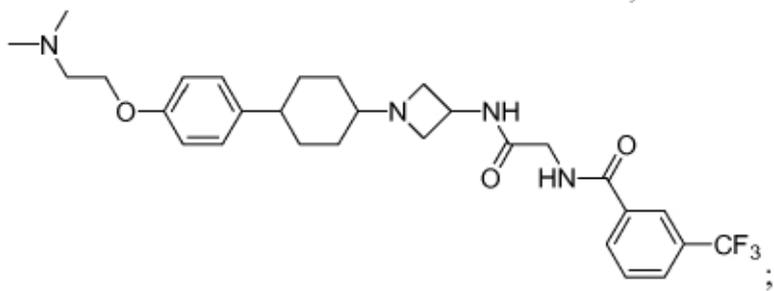
15

20



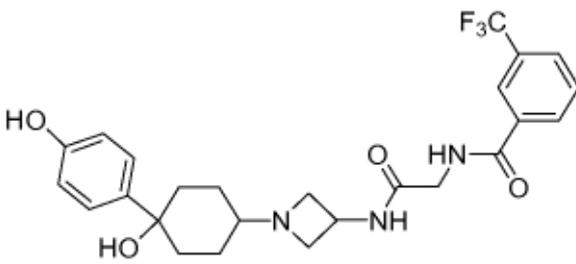
25

30



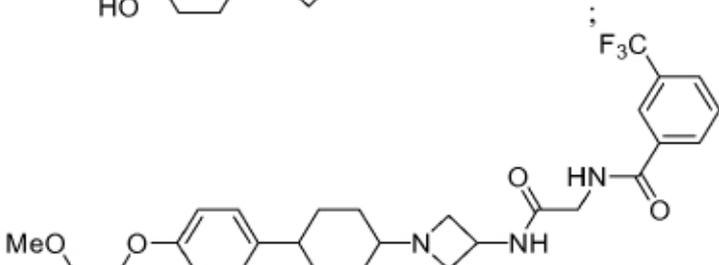
35

40



45

50

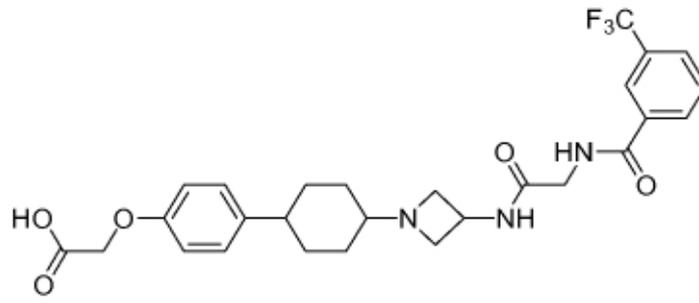


55

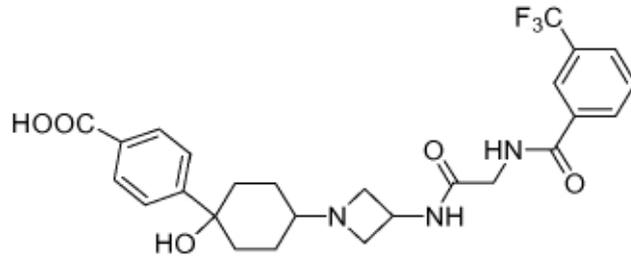
60

65

5

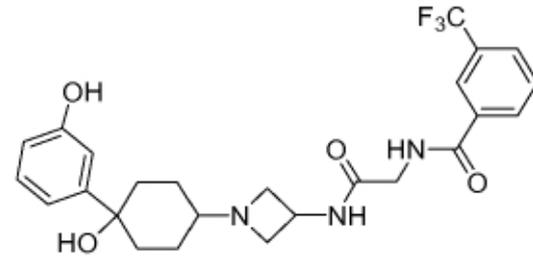


10



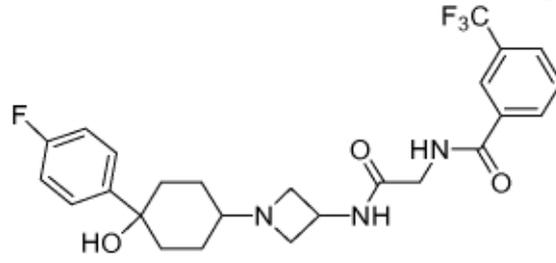
15

20



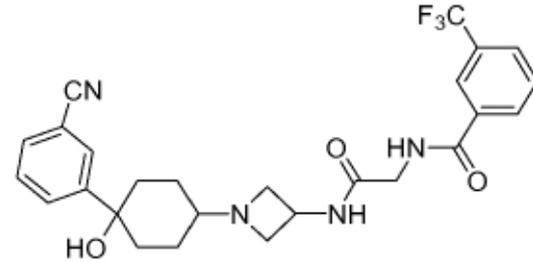
25

30



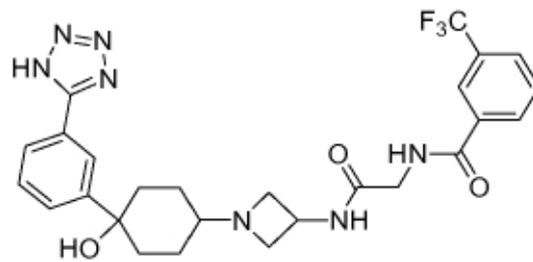
35

40



45

50



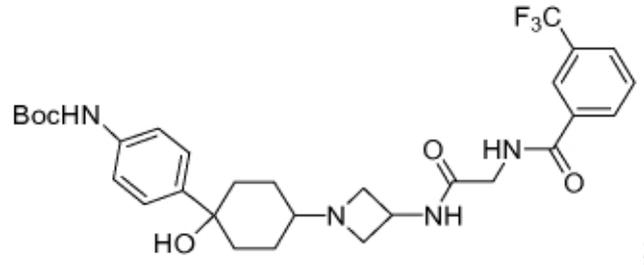
55

60

65

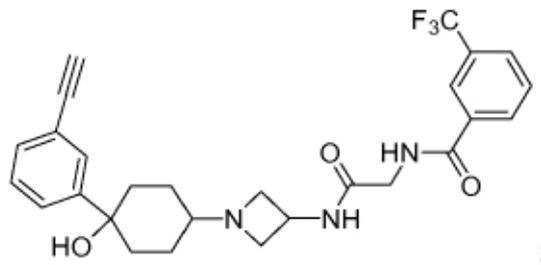
5

10



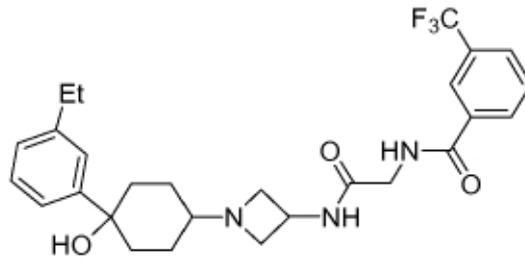
15

20



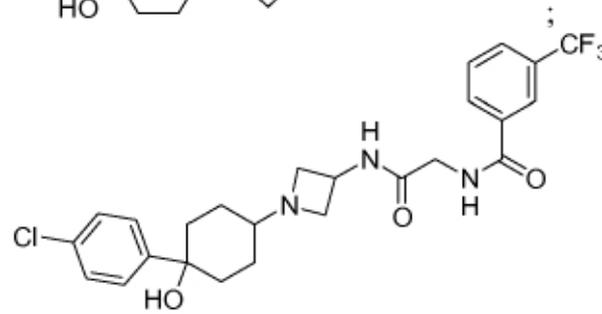
25

30



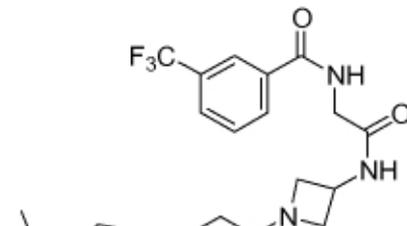
35

40



45

50



55

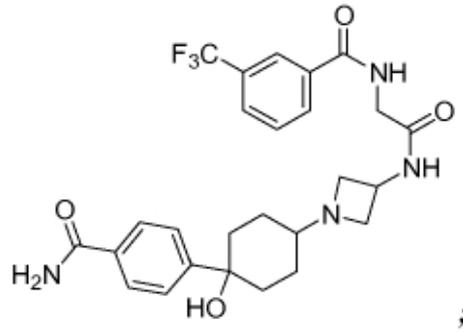
60

65

5

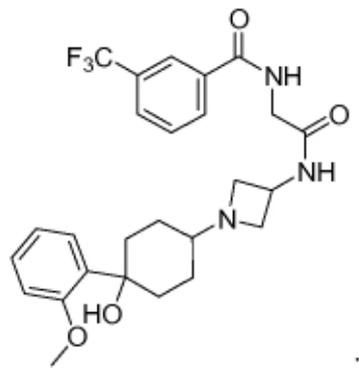
10

15



20

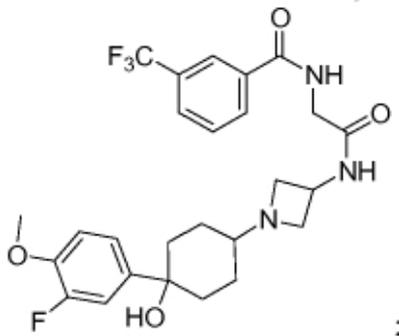
25



30

35

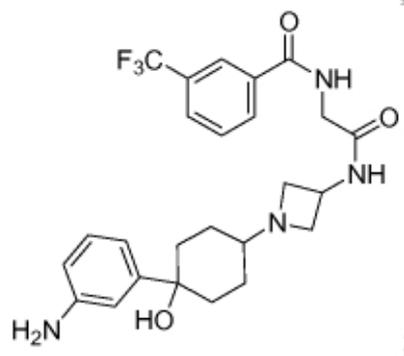
40



45

50

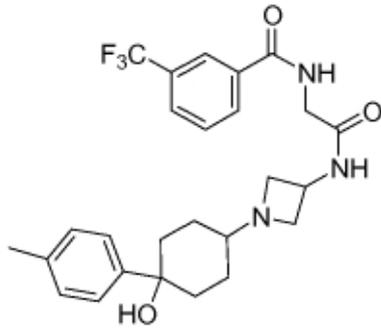
55



60

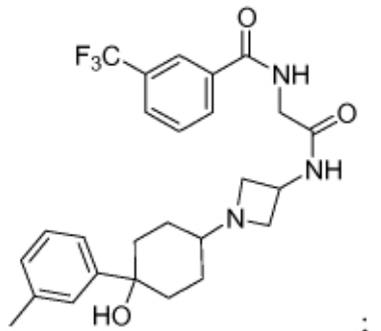
65

5



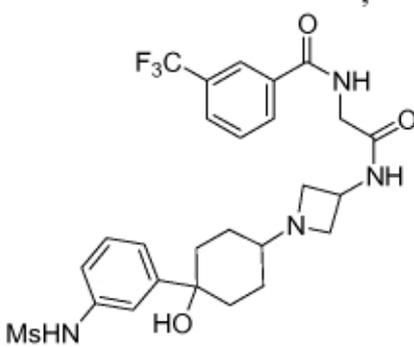
10

15



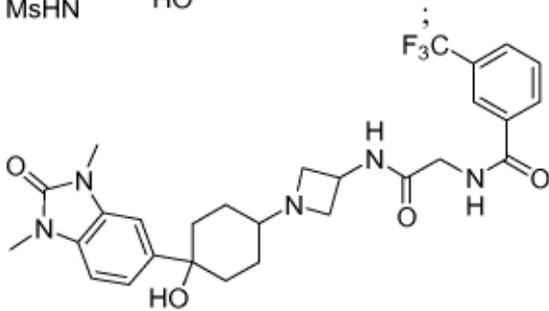
20

25



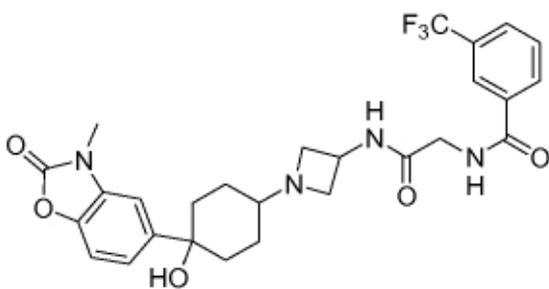
30

35



40

45



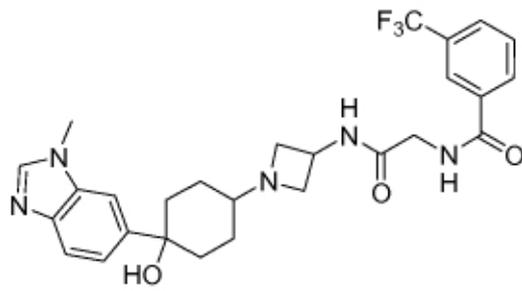
50

55

60

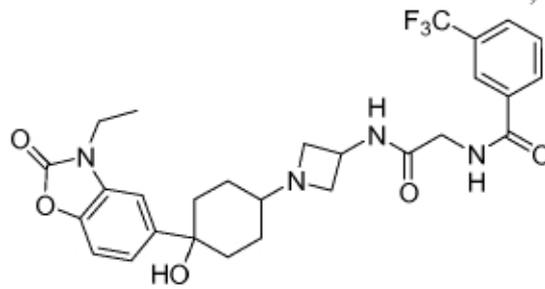
65

5



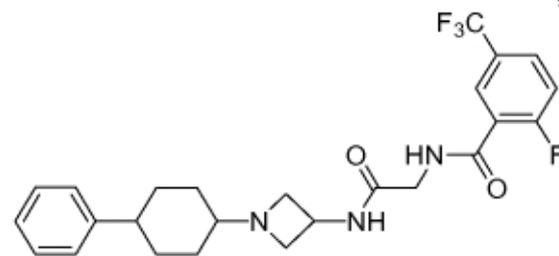
10

15



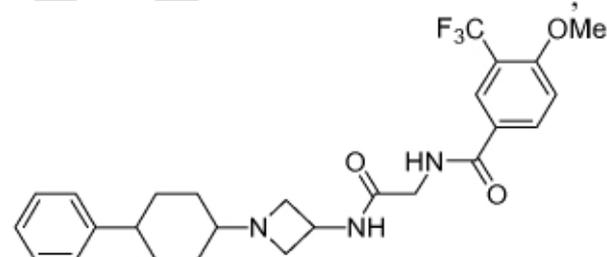
20

25



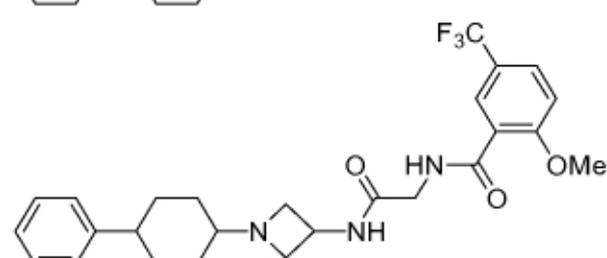
30

35



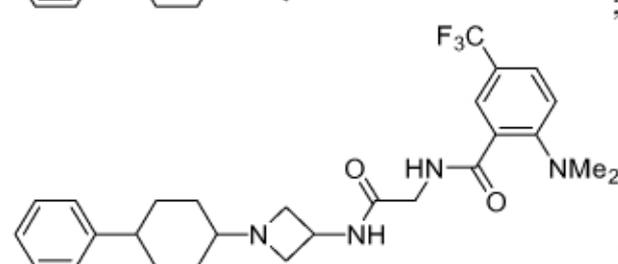
40

45



50

55



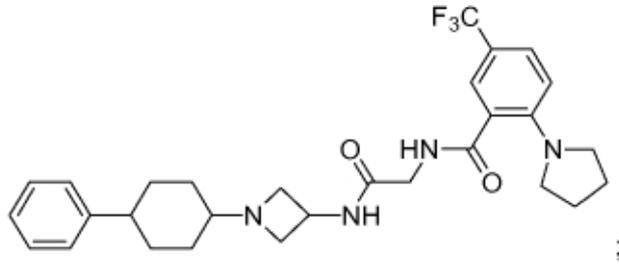
60

65

5

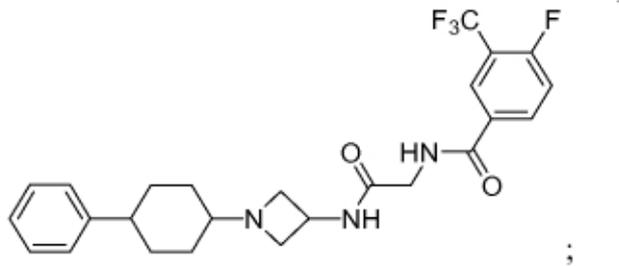
10

15



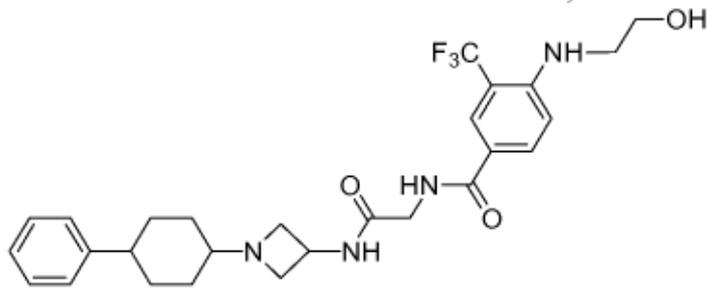
20

25



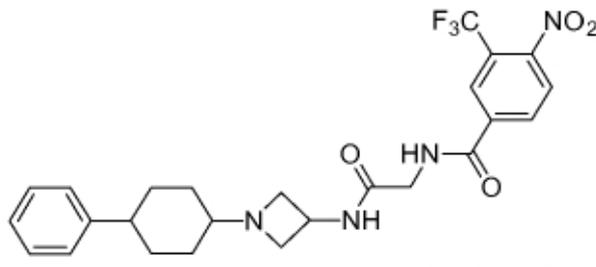
30

35



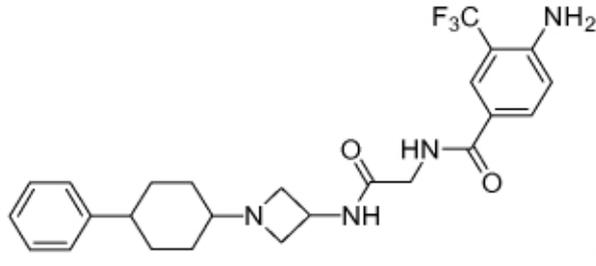
40

45



50

55



60

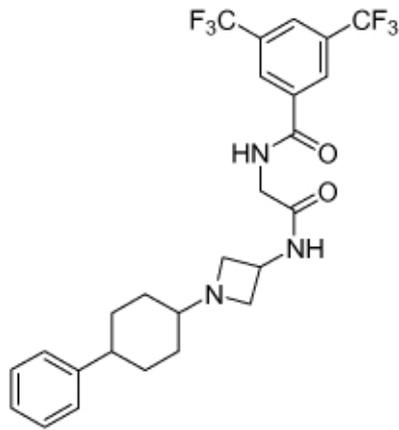
65

5

10

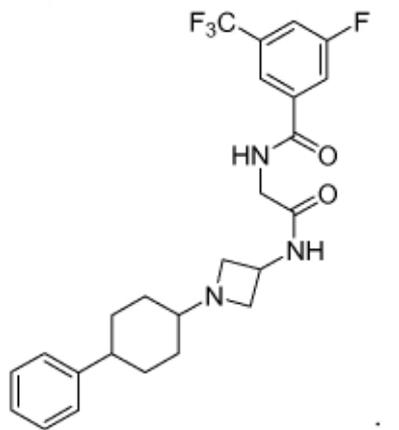
15

20



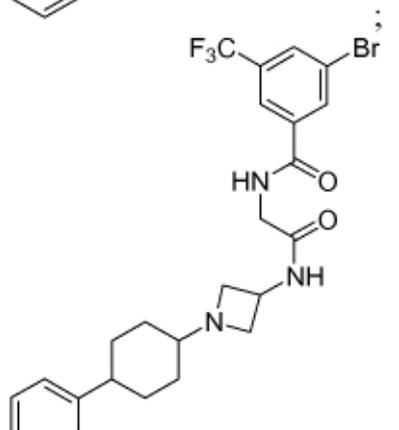
25

30



35

40



45

50

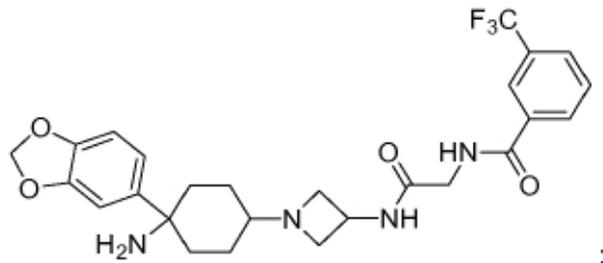
55

60

65

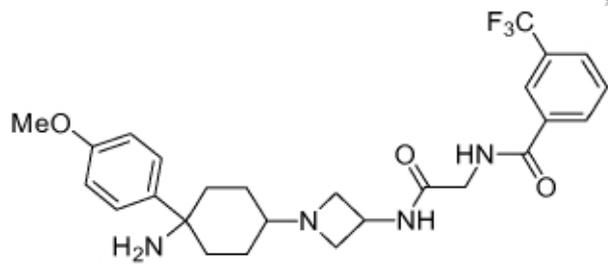
5

10



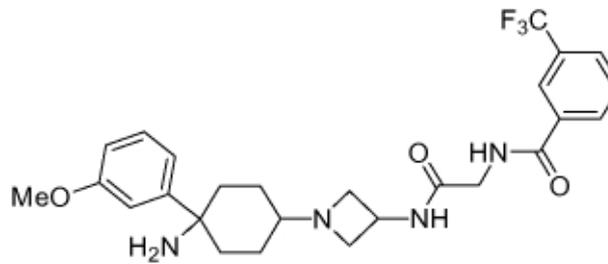
15

20



25

30



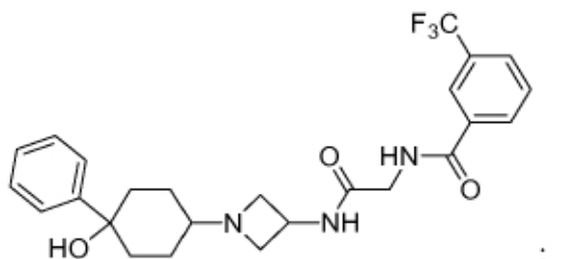
35

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo formado por:

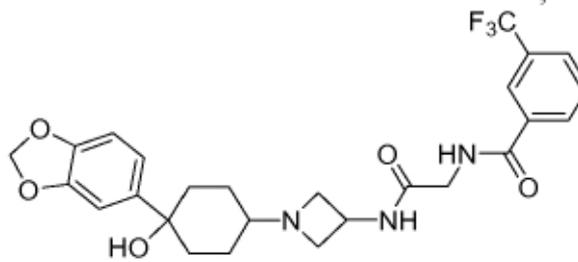
40

45



50

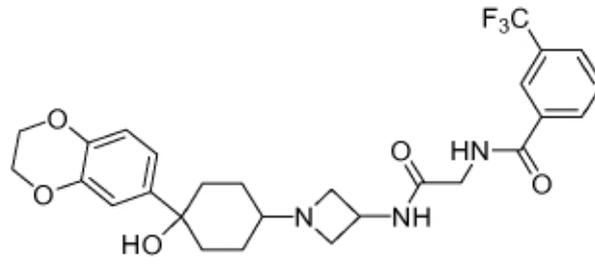
55



60

65

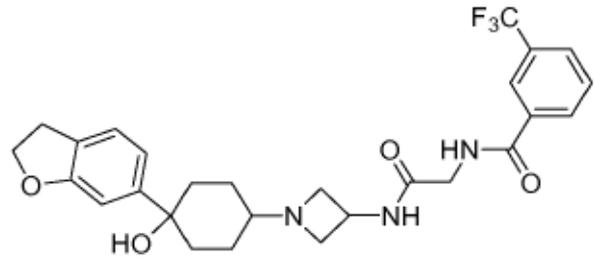
5



;

10

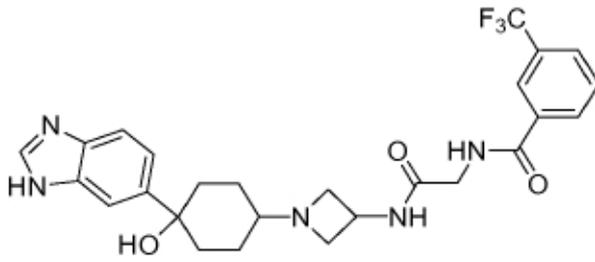
15



;

20

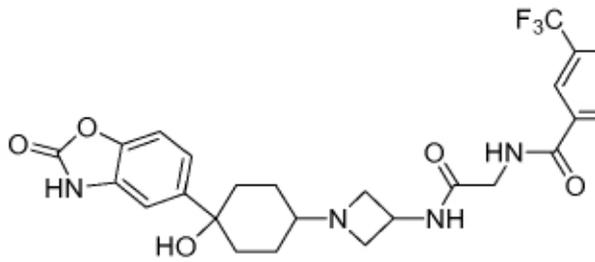
25



;

30

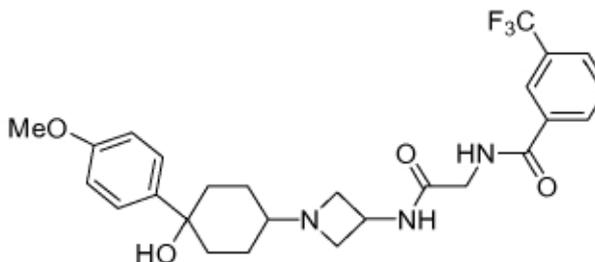
35



;

40

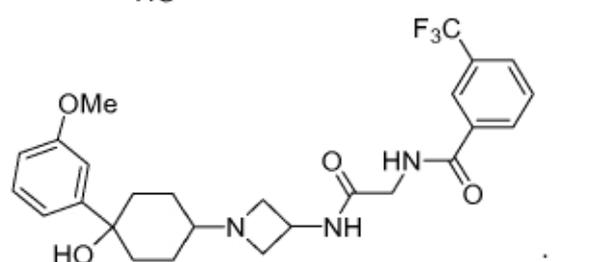
45



;

50

55



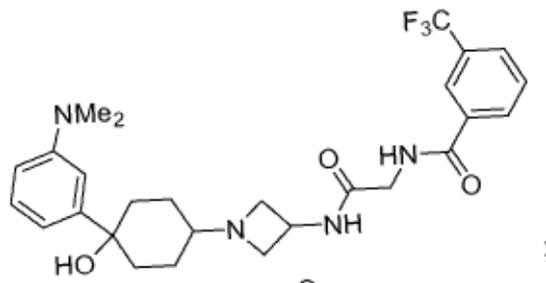
;

60

65

5

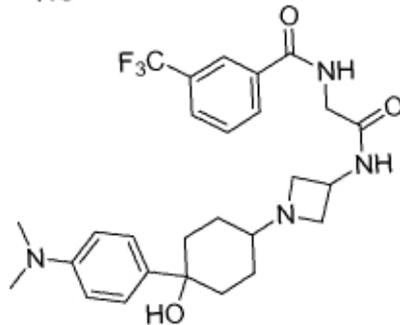
10



;

15

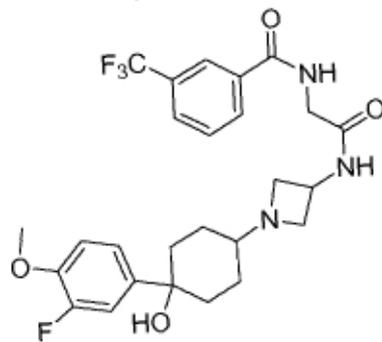
20



;

25

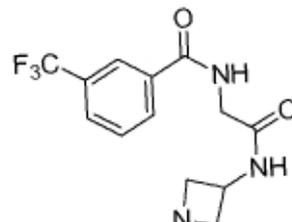
30



;

35

40



;

45

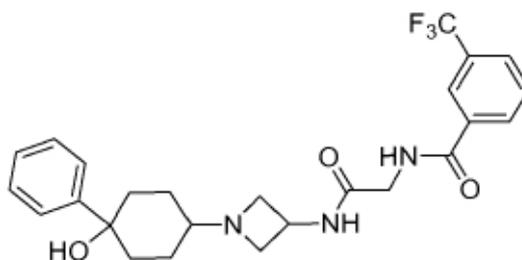
50

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

Otra realización de la invención es un compuesto que es

60



65

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo formado por:

5

10

15

20

25

30

35

40

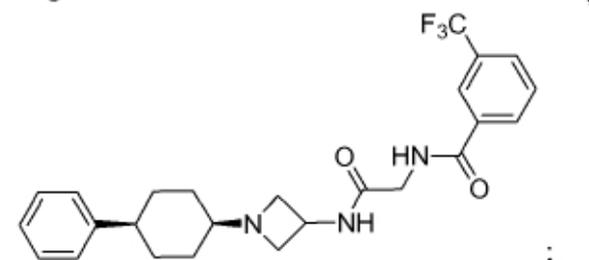
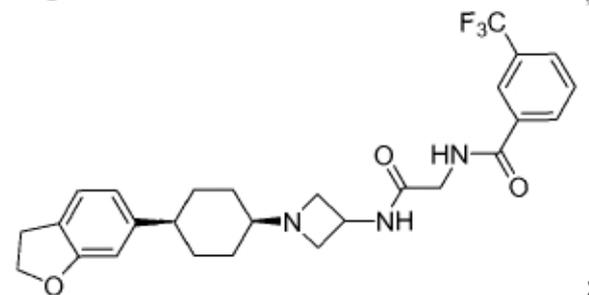
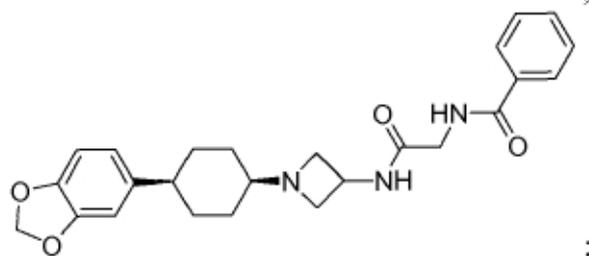
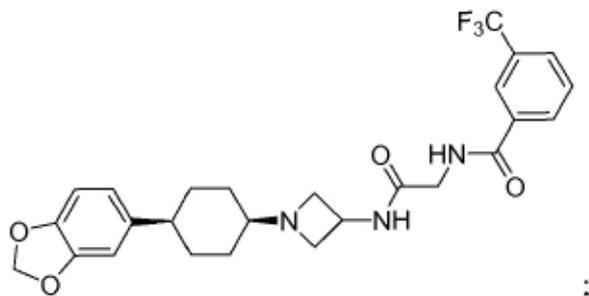
45

50

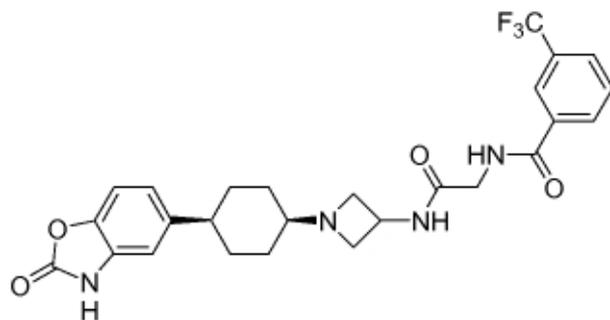
55

60

65

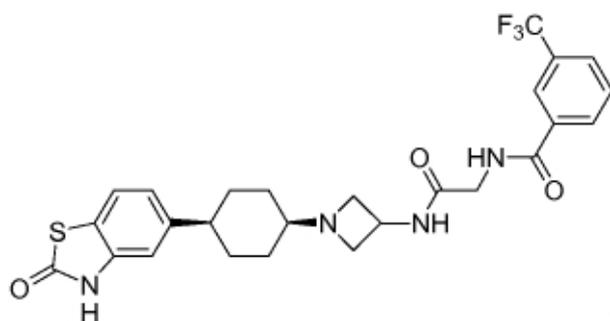


5



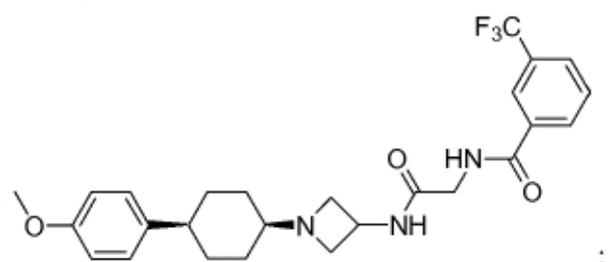
;

15



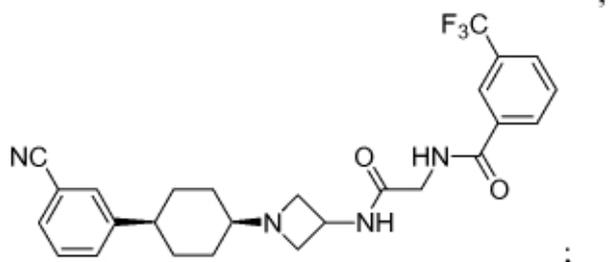
;

20



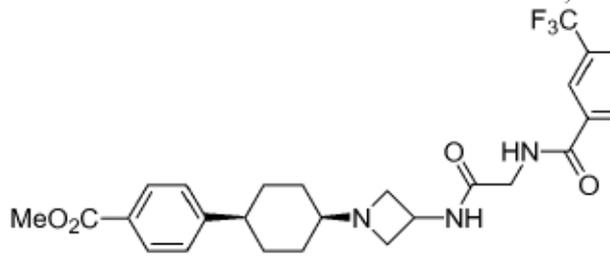
;

30



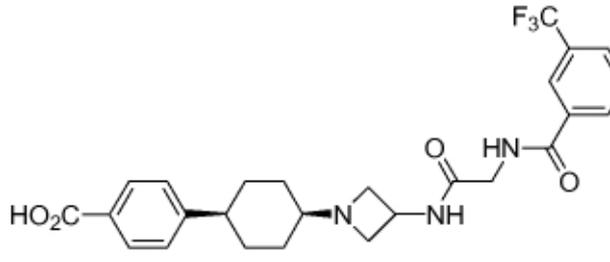
;

40



;

55



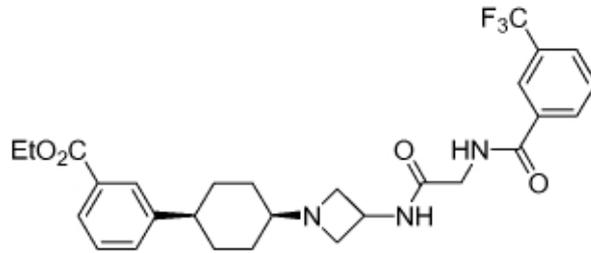
;

60

65

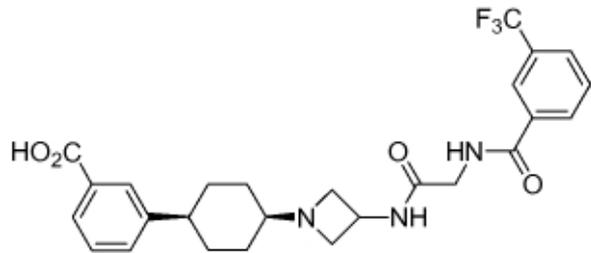
5

10



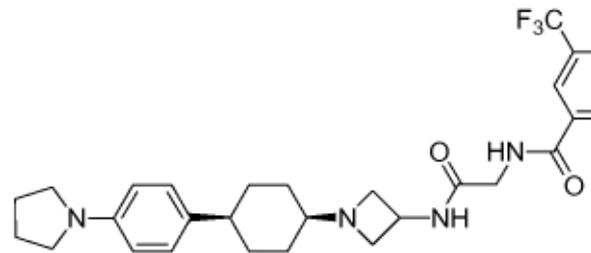
15

20



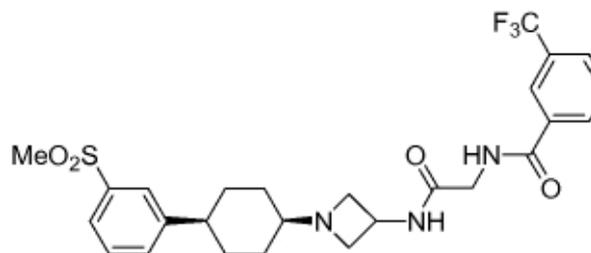
25

30



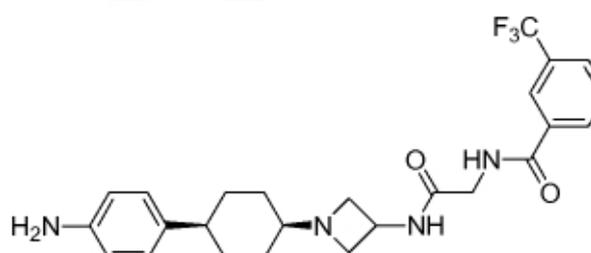
35

40



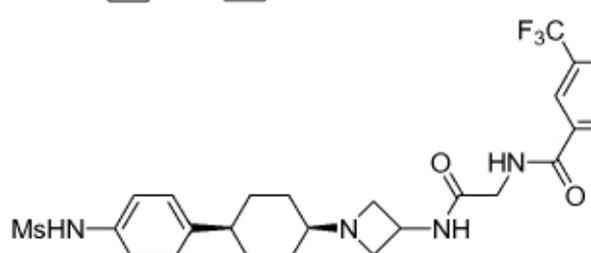
45

50



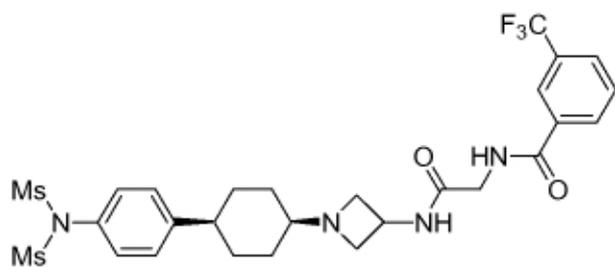
55

60



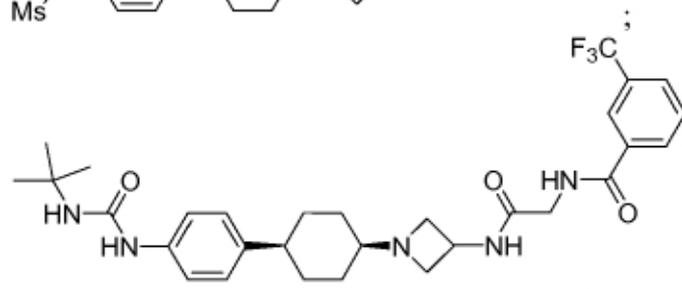
65

5



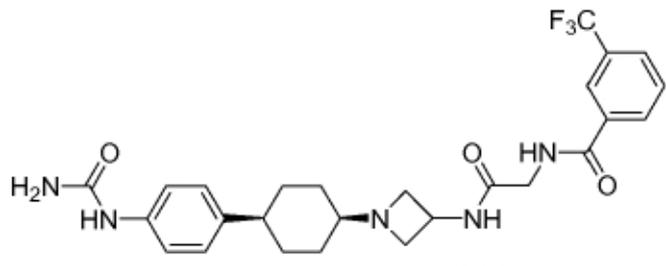
10

15



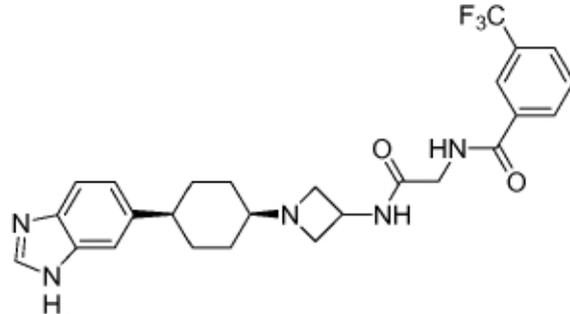
20

25



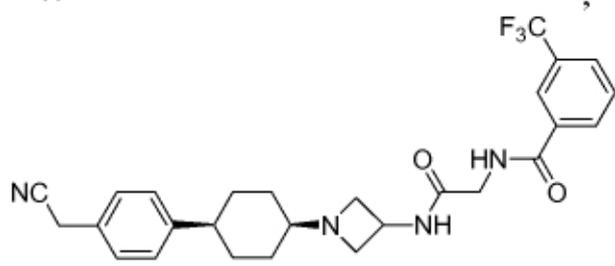
30

35



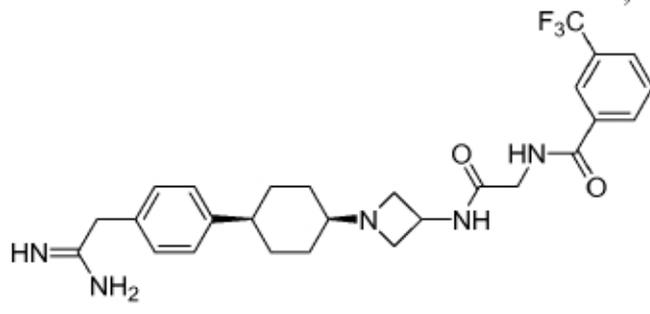
40

45



50

55



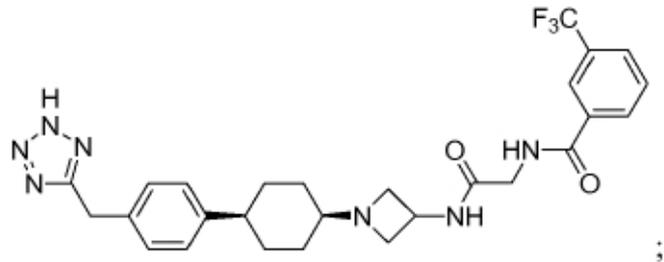
60

65

5

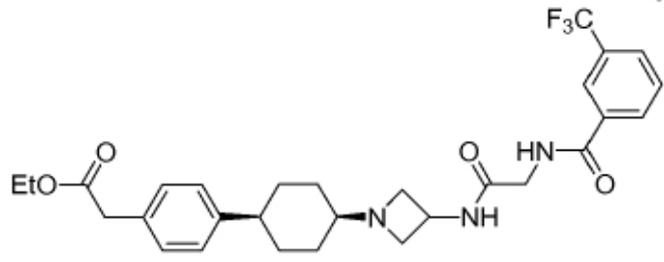
10

15



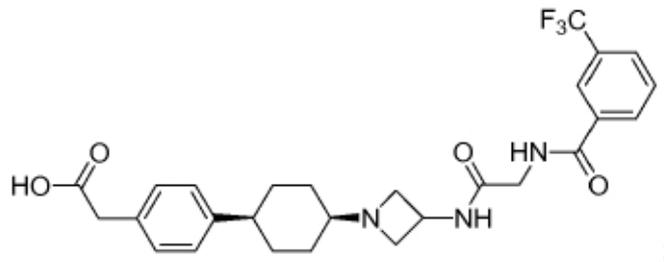
20

25



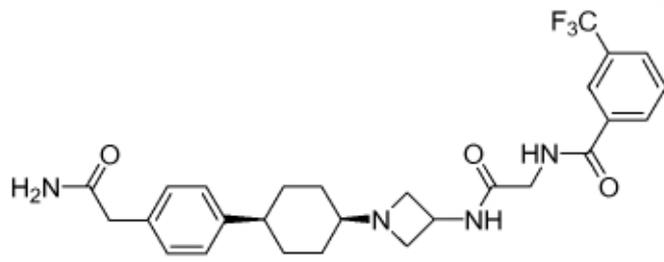
30

35



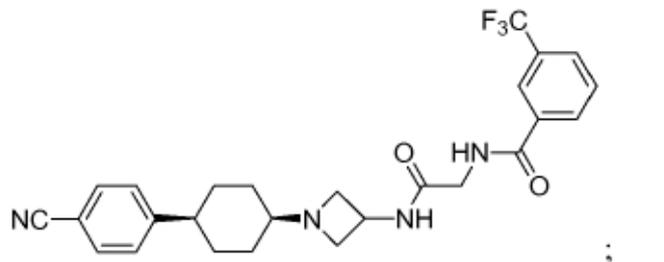
40

45



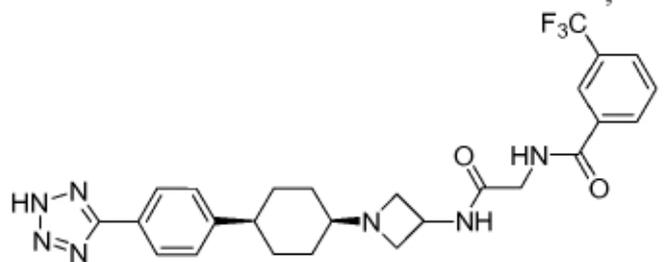
50

55



60

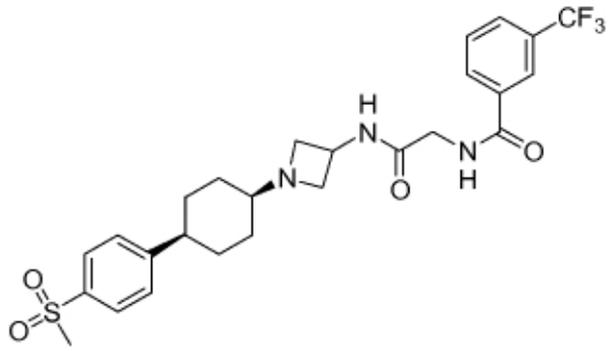
65



5

10

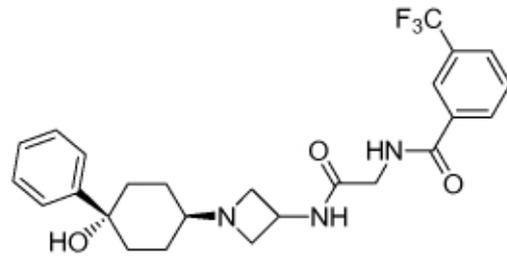
15



;

20

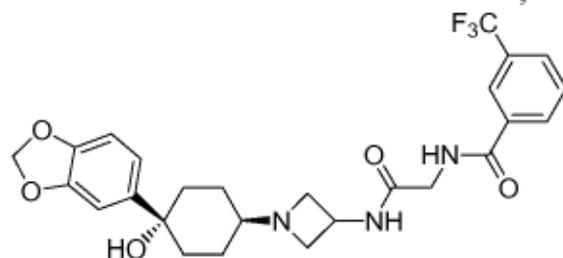
25



;

30

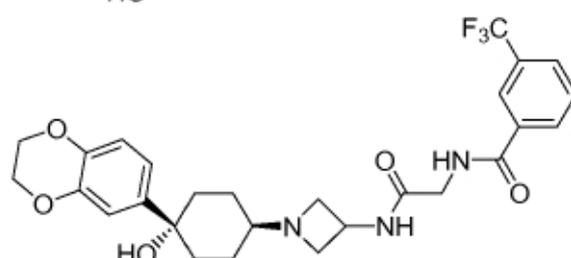
35



;

40

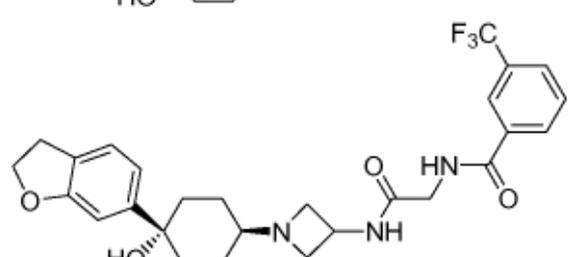
45



;

50

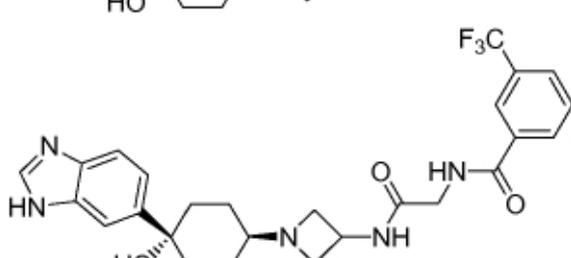
55



;

60

65

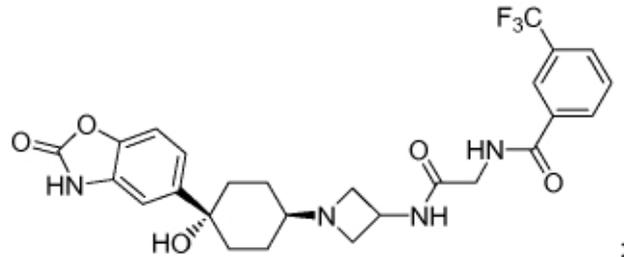


;

5

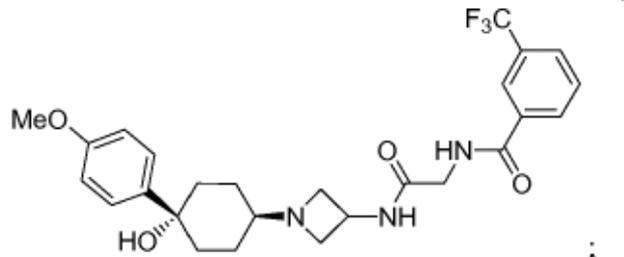
10

15



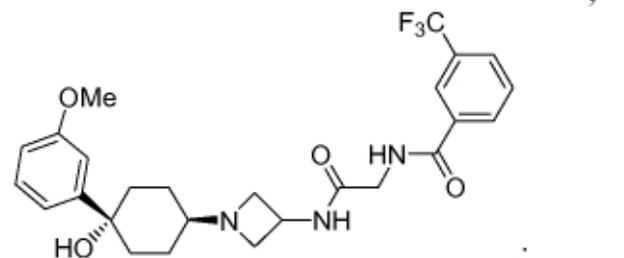
20

25



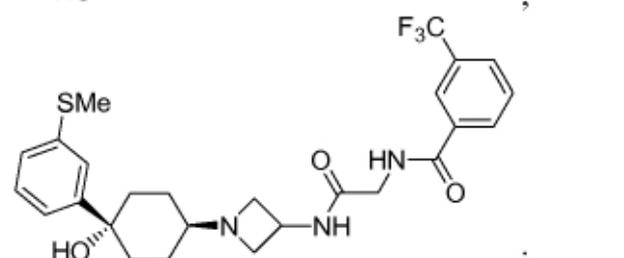
30

35



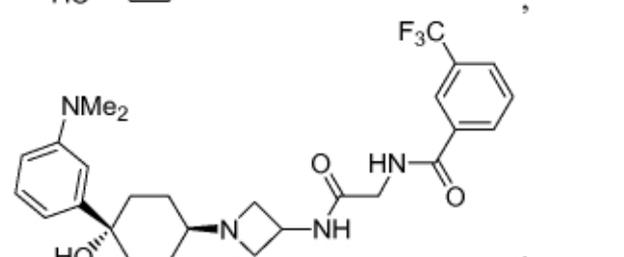
40

45



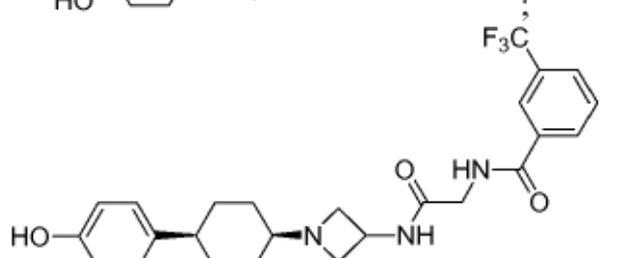
50

55

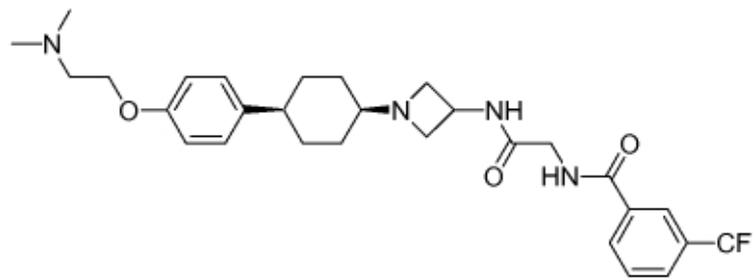


60

65

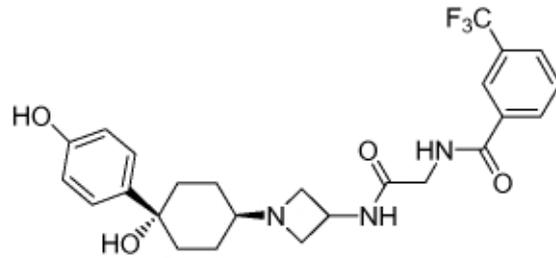


5



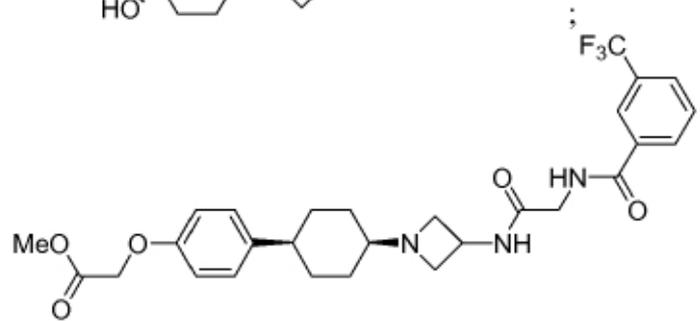
10

15



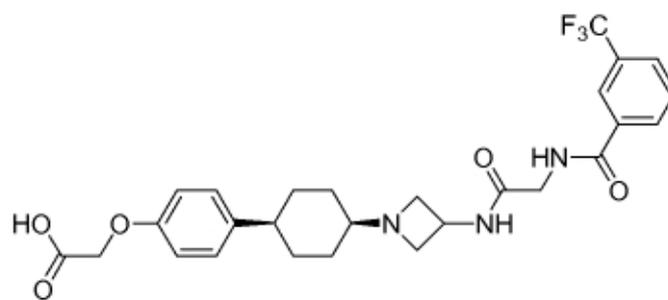
20

25



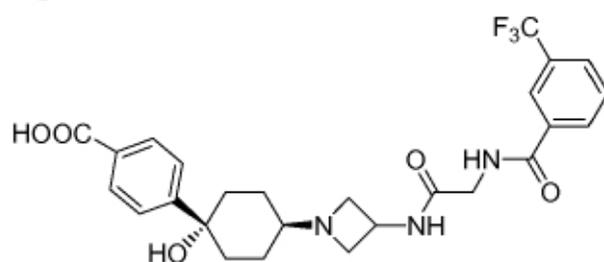
30

35



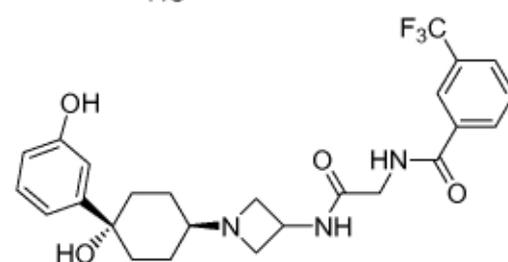
40

45



50

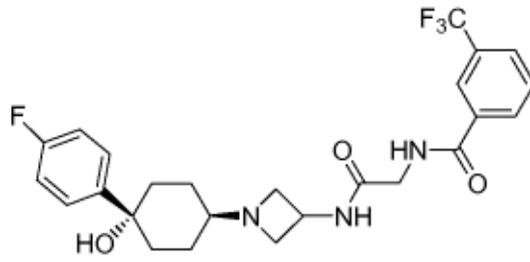
55



60

65

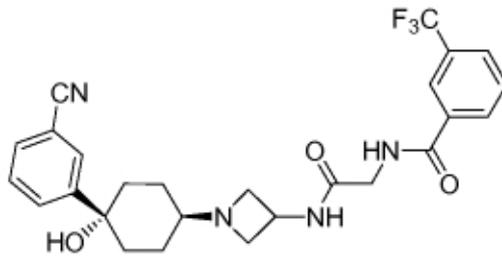
5



;

10

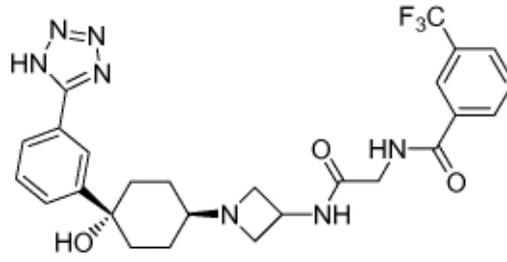
15



;

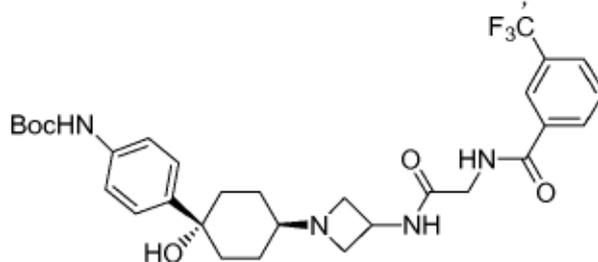
20

25



30

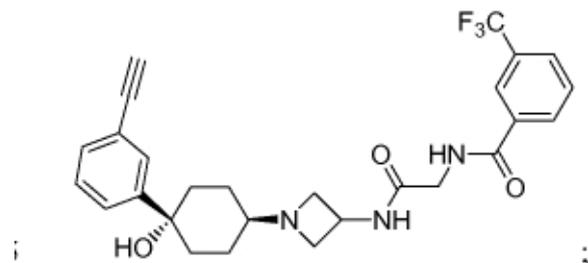
35



;

40

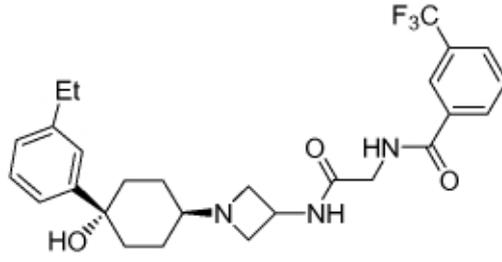
45



;

50

55

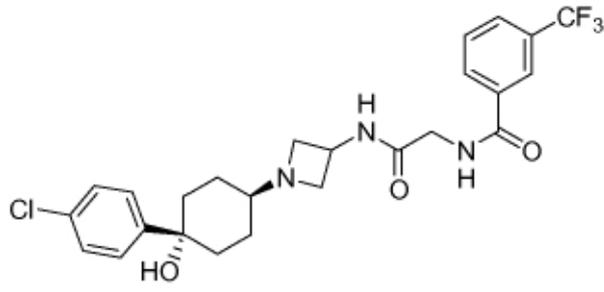


;

60

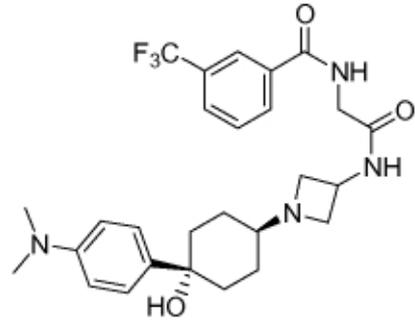
65

5



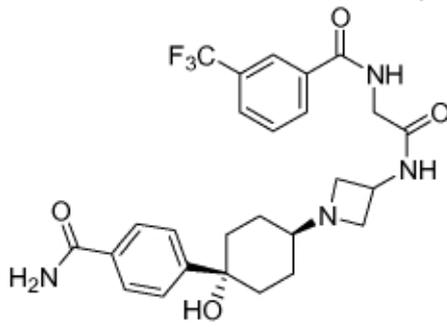
;

15



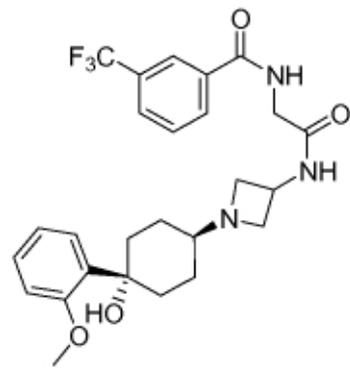
;

25



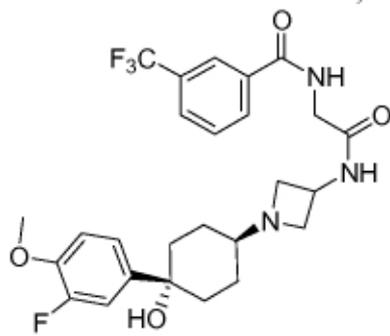
;

40



;

50

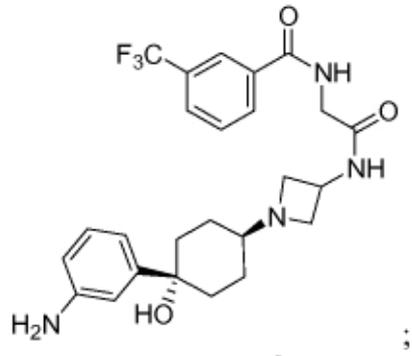


;

60

65

5

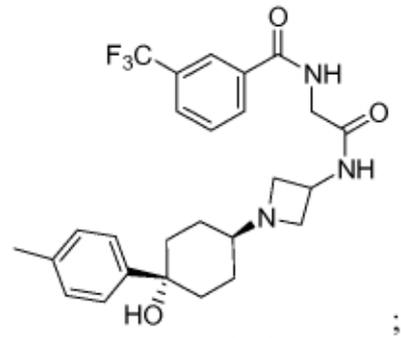


10

15

20

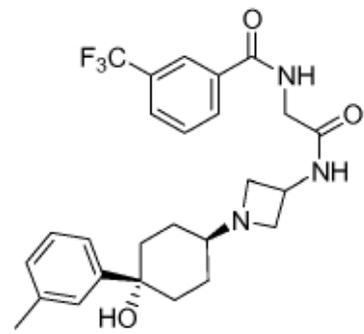
25



30

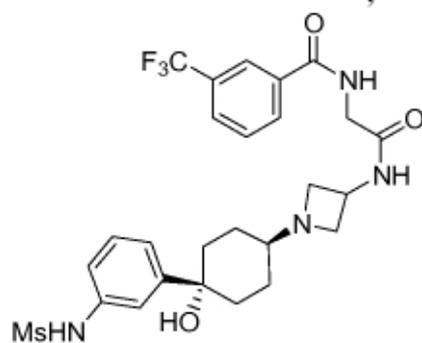
35

40



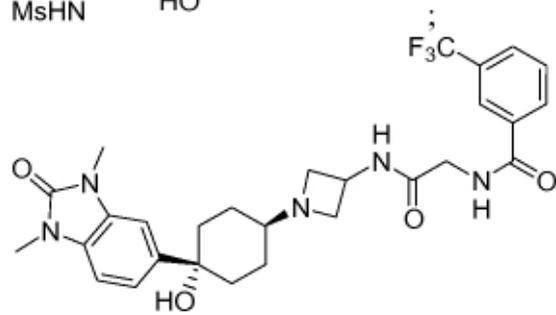
45

50



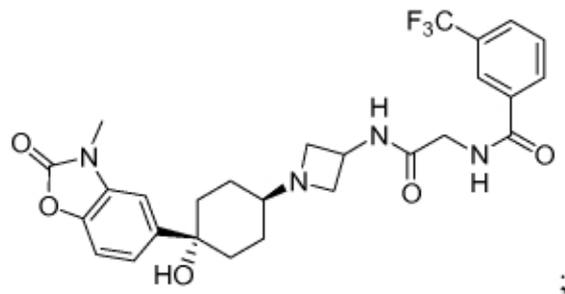
55

60



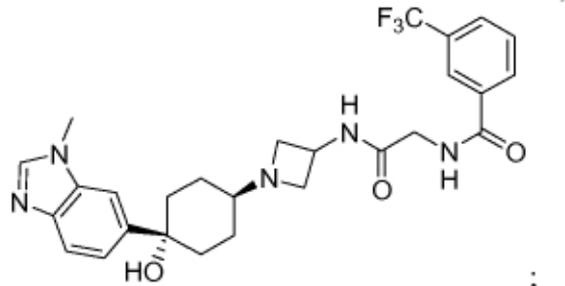
65

5



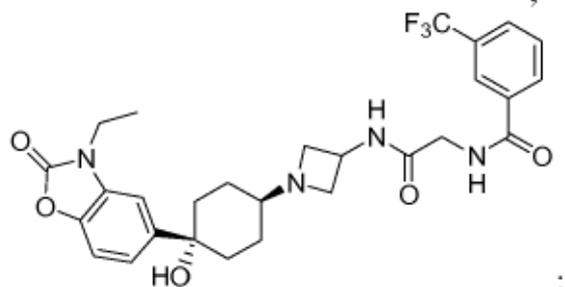
10

15



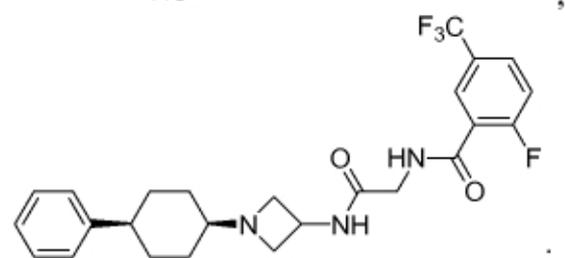
20

25



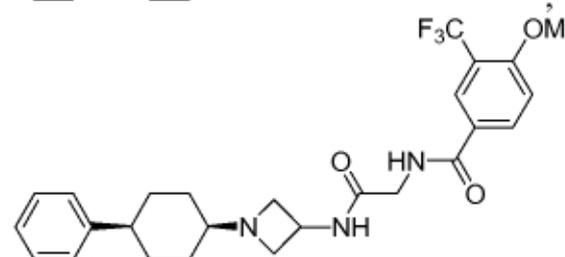
30

35



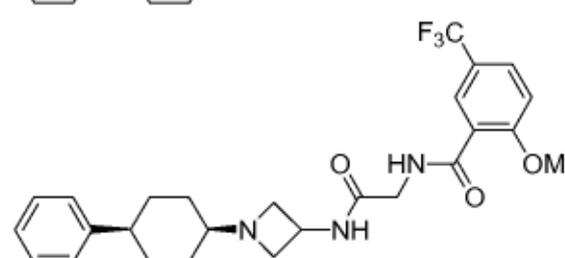
40

45



50

55



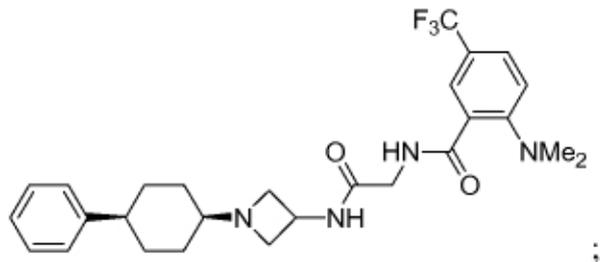
60

65

5

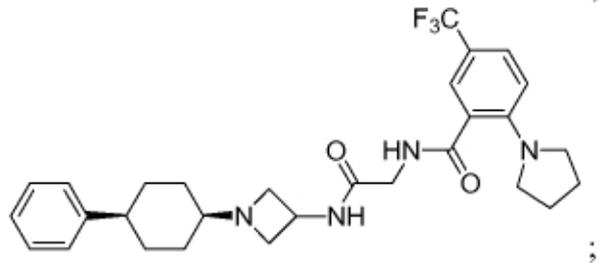
10

15



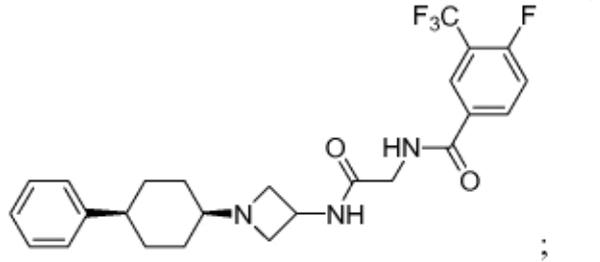
20

25



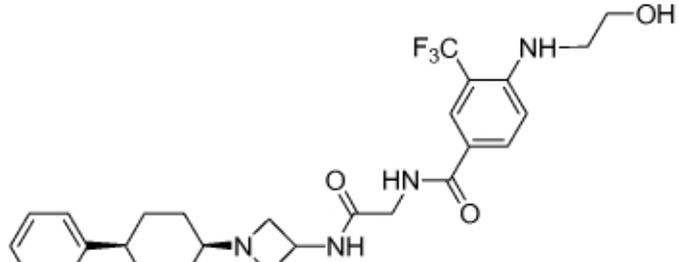
30

35



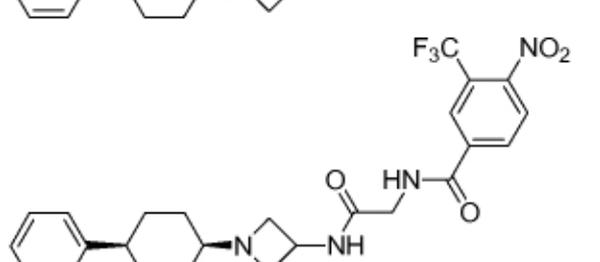
40

45



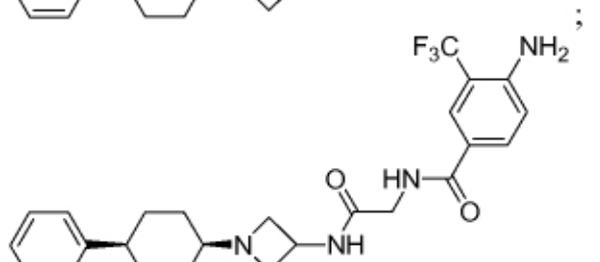
50

55



60

65



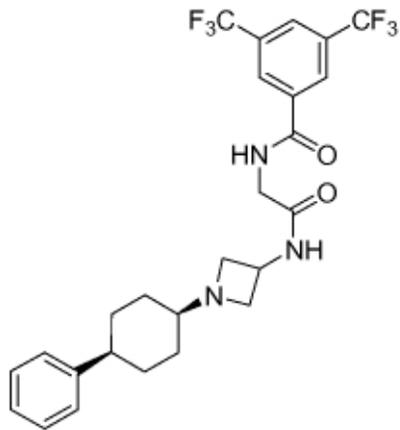
5

10

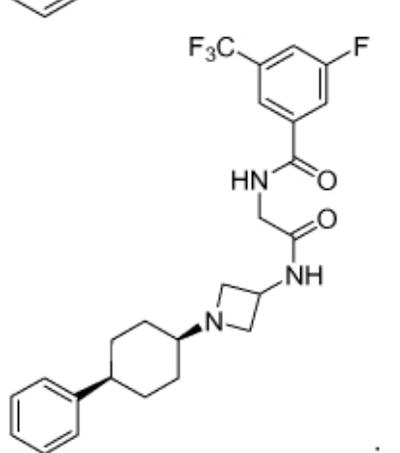
15

20

25

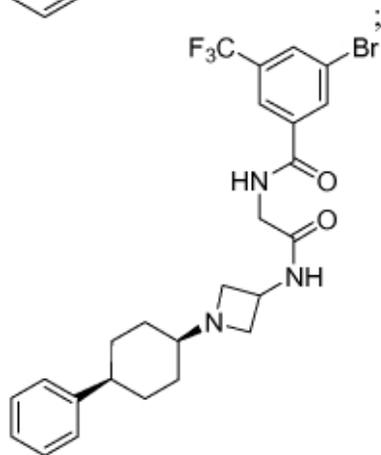


30



35

40



45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

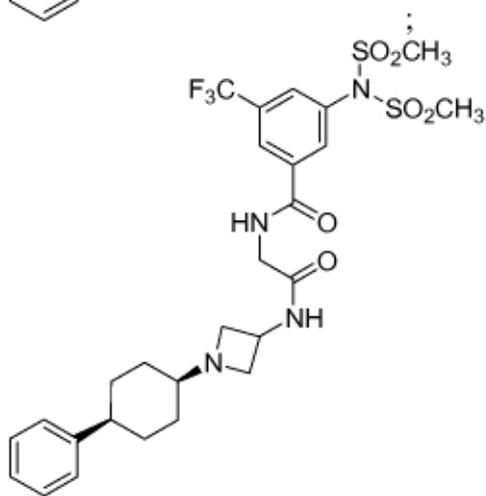
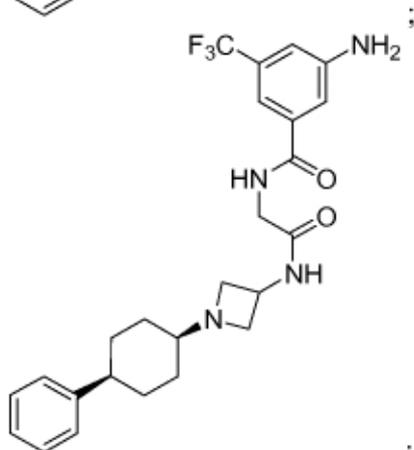
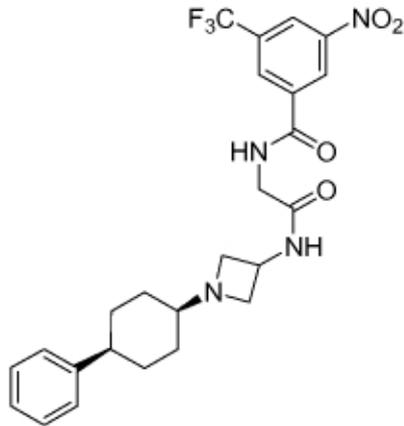
45

50

55

60

65

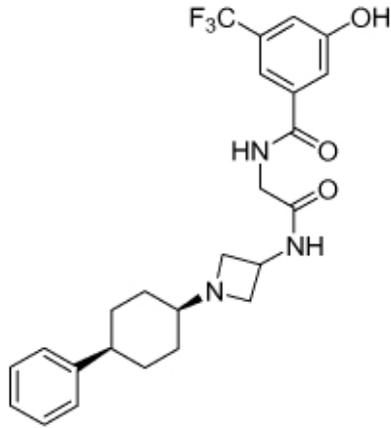


5

10

15

20

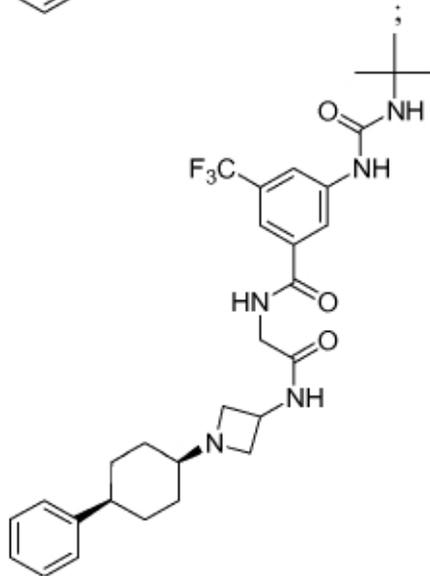


25

30

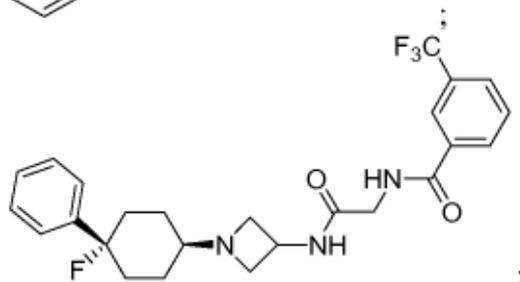
35

40



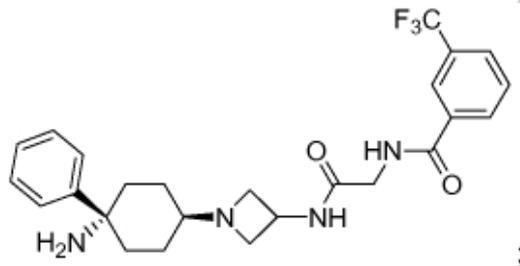
45

50



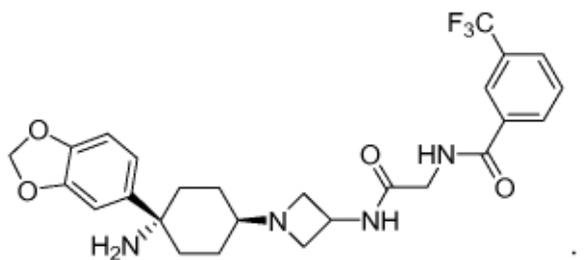
55

60

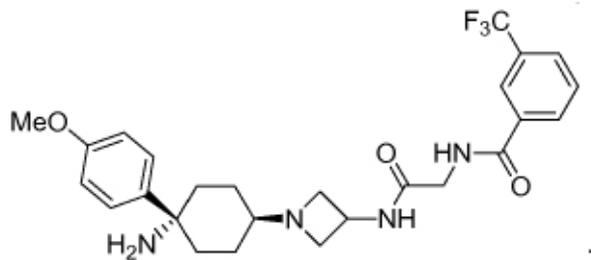


65

5

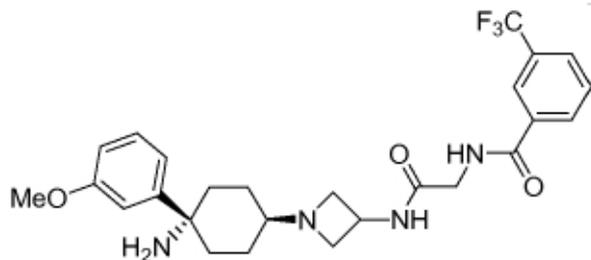


10



15

20



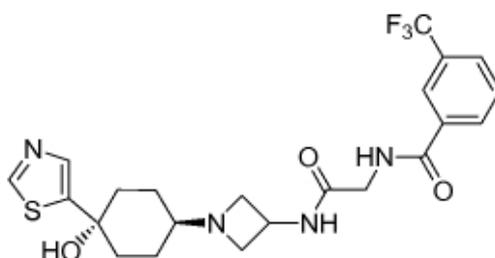
25

30

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es el compuesto:

35



40

45

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) y un portador farmacéuticamente aceptable.

50

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto enumerado en la sección de los Ejemplos de esta descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

55

La presente invención también proporciona un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo. En una realización de la presente invención, el síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 es un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorio.

60

La presente invención también proporciona un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorio mediado por CCR2, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad se asocia con una expresión elevada de MCP - 1 o una sobreexpresión de MCP - 1. o es una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociados con una expresión elevada de MCP - 1 o una sobreexpresión de MCP - 1 que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

65

La presente invención también proporciona un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad; en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es seleccionado del grupo entre: 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, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, diabetes tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, obesidad, trastornos de peso, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *staphylococcia* invasiva, inflamación después de una operación de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata, o estómago que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es seleccionado del grupo entre: trastornos oftálmicos, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico y enfermedades periodontales que comprenden la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

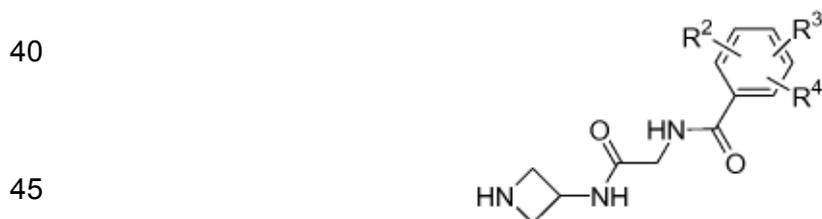
La invención también se refiere a métodos para inhibir la actividad de CCR2 en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia).

En otra realización, la invención se refiere a un producto realizado por el proceso de cualquiera de los Ejemplos del Ejemplo 1 al Ejemplo 87.

En otra realización, se describe un compuesto que es el isómero menos polar de cualquiera de los Ejemplos # 1 – 87.

En otra realización, se describe un compuesto que es el isómero menos polar del Ejemplo # 30.

En otra realización, la invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



con un compuesto de Fórmula (VI)



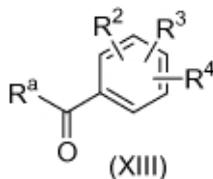
en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

En otra realización, la invención se refiere a un producto realizado por el proceso anterior.

En otra realización, la invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII)

65

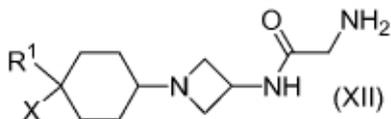
5



10

en el que R_a es OH o Cl, con un compuesto de Fórmula (XII)

15



en presencia de HOBt / EDCI o Et_3N para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

20

En otra realización, la invención se refiere a un producto realizado por el proceso anterior.

En otra realización, la invención se refiere al uso de hCCR2 en ratones *knock-in* para identificar los antagonistas de CCR2 para su uso en el tratamiento del asma.

25

En otra realización, la invención se refiere al uso de hCCR2 en ratones *knock-in* para identificar los antagonistas de CCR2 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

En otra realización, la invención se refiere al uso de hCCR2 en ratones *knock-in* para identificar los antagonistas de CCR2 como se describe en el Ejemplo 93,

30

En otra realización, la invención se refiere al uso de hCCR2 en ratones *knock-in* para identificar los antagonistas de CCR2 como se describe en el Ejemplo 94,

35

En otra realización, la invención se refiere al uso de hCCR2 en ratones *knock-in* para identificar los antagonistas de CCR2 como se describe en el Ejemplo 95,

Definiciones

40

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

45

El término " $C_{(a-b)}$ " (donde a y b son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo o a la parte alquilo de un radical en el que alquilo aparece como la raíz de prefijo que contiene átomos de carbono de a a b inclusive. Por ejemplo, $C_{(1-4)}$ indica un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

50

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único anillo de átomo de carbono. Los radicales cicloalquilos típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos adicionales incluyen cicloalquilo $C_{(3-5)}$, cicloalquilo $C_{(5-8)}$, cicloalquilo $C_{(3-12)}$, cicloalquilo $C_{(3-20)}$, decahidronaftalenilo, y 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahidro-1H-indenilo.

55

El término "oxo" se refiere al grupo funcional



60

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo cicloalquilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que se han reemplazado de 1 a 3 anillos de átomo de carbono con heteroátomos seleccionados de N, O, o S. Dichos heteroátomos pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. El radical puede derivarse de la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono o nitrógeno. Los radicales heterociclilos típicos incluyen, aunque no se limitan a, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-

65

1,4 – diazepinilo y similares.

5 El término “heteroaromático” o “heteroarilo” se refiere a sistemas de anillos aromáticos bicíclicos de 5 a 7 miembros o mono – de 8 a 10 miembros, que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

10 El término “heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

15 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. La FDA aprobó que las formas de sal farmacéuticamente aceptables (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201 – 217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Enero, 66(1), p1) incluyen sales ácidas / aniónicas o básicas / catiónicas farmacéuticamente aceptables.

20 Durante esta descripción, los componentes se describen como entes separados, generalmente por columna de gel de sílice, aunque pueden utilizarse también cromatografía en capa fina preparatoria, o cromatografía líquida de alta o baja presión. Se acepta en general, que cuando se eluyen compuestos a través del medio de separación de tipo gel de sílice, los compuestos menos polares se eluyen antes que los compuestos más polares. Por lo tanto, el término “isómero menos polar”, se refiere al isómero que se eluirá en primer lugar desde un medio de separación de tipo gel de sílice.

25 **Abreviaturas**

Aquí y en esta solicitud, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas.

BOC o Boc	terc - butiloxicarbonilo
Bu	butilo
30 DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1. 8 – diazabicyclo [5.4.0] undec – 7 - eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
35 EDCI	1 – etil – 3 – (3' - dimetilaminopropil) carbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
HOBt	hidroxibenzotriazol
40 IPA	alcohol isopropílico
Me	metilo
Ms	mesilato
OAc	acetato
OXONE	marca registrada de Dupont, el ingrediente activo del cual es el monopersulfato de potasio (KHSO ₅)
45 PdCl ₂ (dppf)	[1, 1' - bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II)
PPh ₃	trifenilfosfina
iPr	isopropilo
PyBrop	bromo – tris – pirrolidino fosfonio hexafluorofosfato
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
50 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilato

55 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, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hirabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfonato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato / difosfato, poligalacturonato, salicilato, estereato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro. Los ácidos orgánicos e inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido hidrídico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2 – naftalenosulfónico, p – toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

65 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”), amoníaco, benzatina, t – butalamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina,

bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L – lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N – metil – D – glutamina, piperidina, potasio, potasio – t – butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, sodio – 2 – etilhexanoato (SEH), hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

5

Métodos de uso

La presente invención se dirige a un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

10

Ejemplos de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 para los que los compuestos de Fórmula (I) y / o (Ia) son útiles incluyen 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, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, diabetes tipo I, diabetes tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada con la obesidad, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *staphylococcia* invasiva, inflamación después de una operación de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata, o estómago.

15

20

25

El término “administrar” con respecto a los métodos de la invención, significa un método para prevenir, tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente utilizando un compuesto de Fórmula (I) y / o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo. Dichos métodos incluyen la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma del compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o al mismo tiempo en una forma de combinación. Se entenderá que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

30

El término “sujeto” se refiere a un paciente, que puede ser un animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, que ha sido objeto del tratamiento, observación o experimento. En un aspecto de la invención, el sujeto está en riesgo de (o es susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que se asocia con una expresión de MCP – 1 elevada o una sobreexpresión de MCP – 1. o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociados con una expresión de MCP – 1 o sobreexpresión de MCP – 1.

35

40

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro clínico, que incluye la prevención, tratamiento o mejora de los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que está siendo tratado.

45

El término “uveítis” se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra el ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en función de la parte del ojo en la que está presente la inflamación (los porcentajes corresponden a pacientes conocidos que encajan en estas categorías) anterior (51 %), intermedio (13 %), posterior (20 %), o panuveítis (16 %) y, según el curso de la enfermedad, severa (16 %), recurrente (26 %), o crónica (58 %). Aquellos con uveítis anterior (19%) desarrollan con el tiempo un daño irreparable en la visión a pesar del tratamiento agresivo como ceguera unilateral (9 %), ceguera bilateral (2 %), o deficiencia visual unilateral o bilateral (8 %). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero casos conocidos incluyen infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo como un componente de un trastorno sistémico inflamatorio y / o autoinmune (por ejemplo, AR juvenil, espondiloartropatías asociadas con HLA – B27, sarcoidosis, y similares). HLA – B27: antígeno de leucocitario humano B*27 – es un antígeno de superficie clase I codificado por el locus B en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos para células T. El HLA – B27 está fuertemente asociado con un cierto conjunto de enfermedades autoinmunes referidas como espondiloartropatías seronegativas).

50

55

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

60

Es evidente también para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos de la

- 5 presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variarán según el efecto deseado. Por lo tanto, la dosificación óptima que se va a administrar puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica y variará con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de preparación, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriores son, por lo tanto, ejemplos del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayor o menor, y estos se encuentran dentro del alcance de esta invención.
- 10 Los compuestos de Fórmula (I) y / o (Ia) pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Portadores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente adecuado, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que pueden ser también componentes de la formulación incluyen rellenos, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.
- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) y / o (Ia) incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de dichas 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 base incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con base orgánica tales como sales de dicitclohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por cualquier medio que cumpla con su propósito previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativa o simultáneamente, la administración puede realizarse por vía oral. Las formulaciones adecuadas de administración parenteral incluyen soluciones acuosas de compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de agua – dextrosa, soluciones de carbohidrato isotónico y complejos de inclusión de ciclodextrina.
- 25 La presente invención abarca asimismo un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas realizadas mezclando un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Como se utiliza en la presente, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- 30
- 35 **Polimorfos y solvatos**
- 40 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal y como se utiliza en la presente, el término “solvato” significa 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, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término “solvato” pretende abarcar la fase de solución y los solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.
- 45
- 50 Se pretende que la presente invención incluya en su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrito en la presente con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, que se incluirán obviamente en el alcance de la invención aunque no se describa específicamente.
- 55
- 60 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en los Ejemplos o Fórmula (I) y / o Fórmula (Ia) para su uso como medicamento, en particular, para su uso como un medicamento para tratar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2.
- 65 En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en los Ejemplos de Fórmula (I) y / o Fórmula (Ia) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad de CCR2 elevada o inapropiada.

La presente invención incluye en su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” abarcará el tratamiento de diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que no se describe específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales de selección y preparación de derivados de profármacos 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 como enantiómeros. Cuando los compuestos posean dos o más centros quirales, pueden existir como diastómeros. Debe entenderse que tales isómeros y mezclas de los mismos se abarcan en el alcance de la presente invención.

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

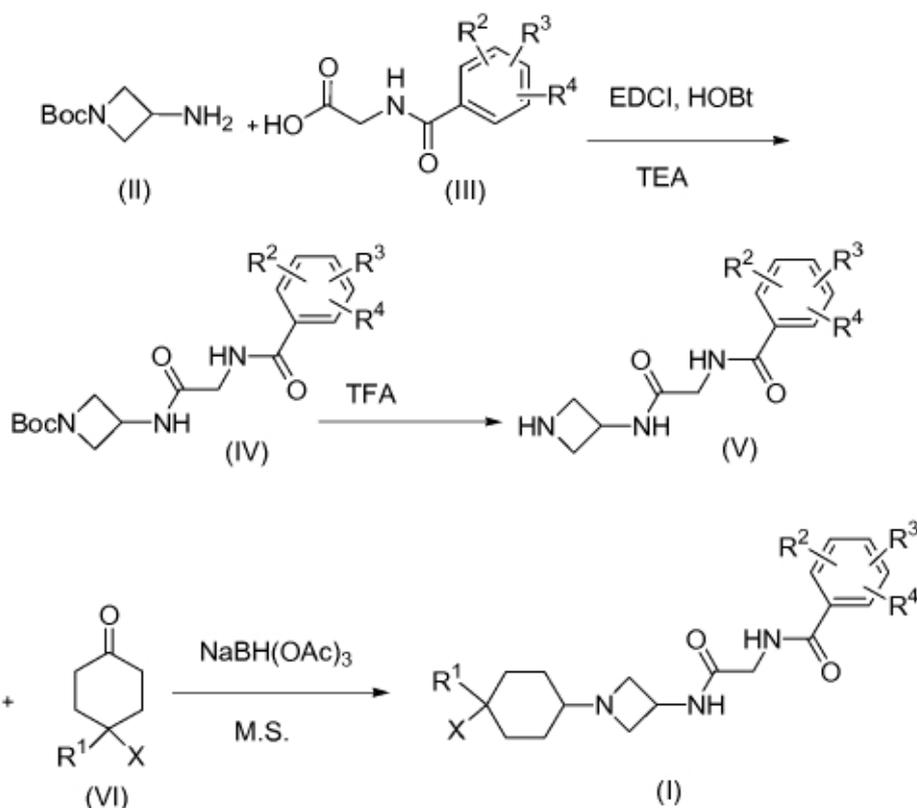
Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y / o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medios de grupos de protección convencionales, tales como los descritos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

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

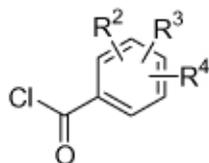
Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos sintéticos generales descritos a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según los procedimientos descritos en el Esquema 1

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra una ruta sintética que se dirige a los compuestos de Fórmula (I). La azetidina disponible comercialmente (II) se hace reaccionar con ácido (III), en el que (III) se prepara según el procedimiento descrito por



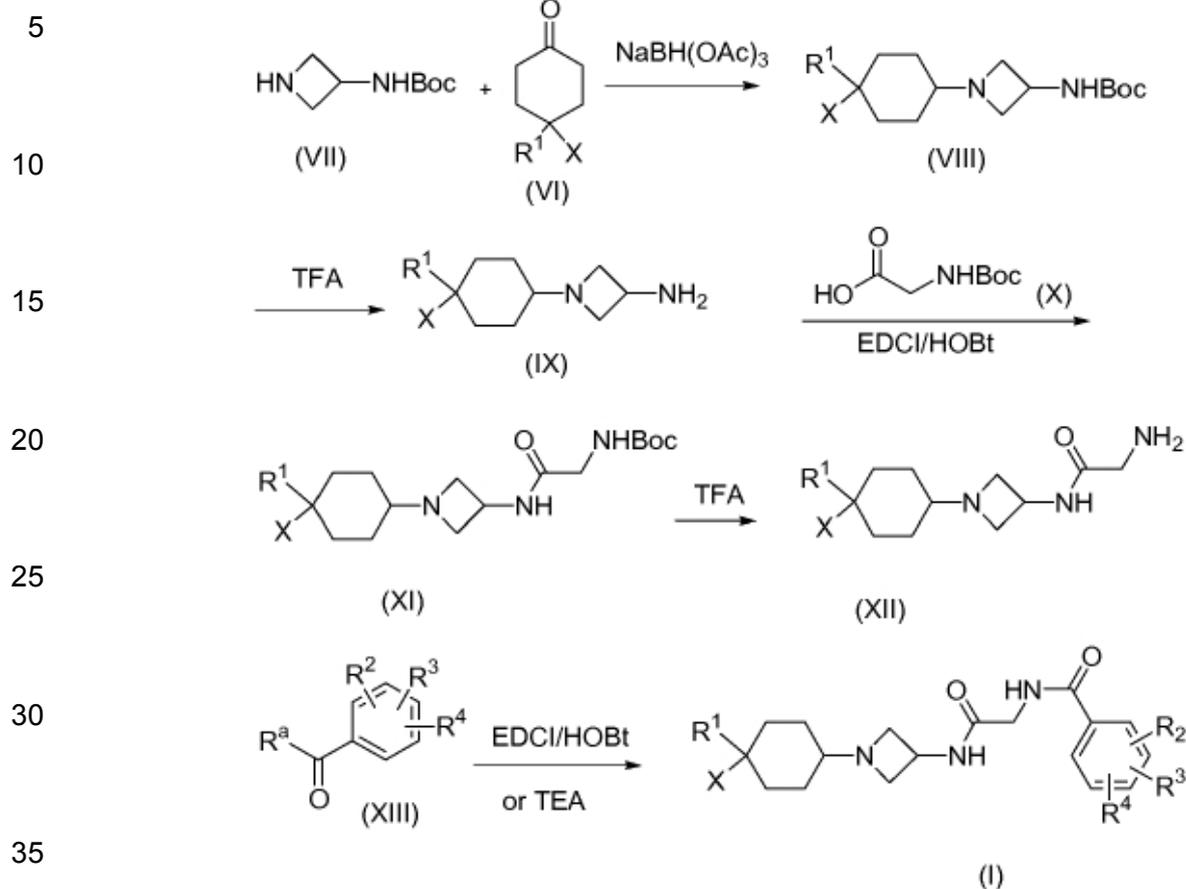
Ingersoll, A. W. et. al., *Organic Syntheses* **1932**, *XII*, 40 – 2 sustituyendo comercialmente disponible por cloruro de benzoílo, en presencia de un reactivo de acoplamiento, como EDCI / HOBT, PyBrop, o DCC, en un disolvente orgánico, como THF, diclorometano o 1, 2 – dicloroetano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C, para proporcionar una amida correspondiente (IV).

La amida (IV) es tratada con un ácido como HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, como dietil éter, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la amida (IV).

La amina (V) se hace reaccionar con una cetona adecuadamente sustituida (VI), en presencia de un reactivo reductor, como NaBH₄, NaBH(CN)₃ o NaBH(OAc)₃, en una base orgánica, como trietilamina, dietilpropilamina o N – metilmorfolina con o sin tamiz molecular, en un disolvente orgánico, como diclorometano, 1, 2 – dicloroetano o THF, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente azetidina (I).

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según el procedimiento descrito en el Esquema 2,

Esquema 2



40 en el que R^a es OH, o Cl

45 La azetidina disponible comercialmente (VII) se hace reaccionar con cetona adecuadamente sustituida (VI), en presencia de un agente reductor como NaBH_4 , NaBH(CN)_3 o NaBH(OAc)_3 , en una base orgánica, como trietilamina, dietilpropilamina o N – metilmorfolina con o sin tamiz molecular, en un disolvente orgánico, como diclorometano, 1, 2 – dicloroetano o THF, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente azetidina (VIII).

50 La azetidina (VIII) es tratada con HCl 1N, H_2SO_4 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, como dietiléter, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente amina (IX).

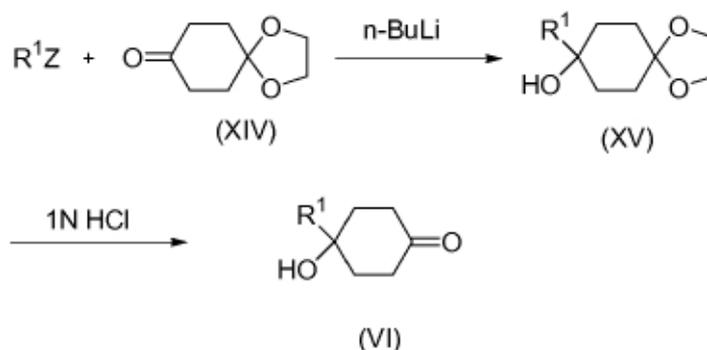
55 La amina (IX) se hace reaccionar con un ácido (X) en presencia de un reactivo de acoplamiento, como EDCI / HOBt, PyBrop, o DCC, en un disolvente orgánico, como THF, diclorometano o 1, 2 – dicloroetano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C, para proporcionar la correspondiente azetidina (XI).

60 La azetidina (XI) es tratada con HCl 1N, H_2SO_4 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico, como dietiléter, THF, o dioxano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente amina (XII).

65 La amina (XII) se hace reaccionar con ácido (XIII), cuando R^a es OH, la reacción se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento como EDCI / HOBt, PyBrop, o DCC, en un disolvente orgánico, como THF, diclorometano o 1, 2 – dicloroetano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C. Cuando R^a es Cl, la reacción se realiza en presencia de una base orgánica, como trietilamina, dietilpropilamina o N – metilmorfolina en un disolvente orgánico, como THF, diclorometano, o 1, 2 – dicloroetano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente azetidina (I).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (VI). La preparación de (VI) se describe en el Esquema 3,

Esquema 3



Z es H o halógeno

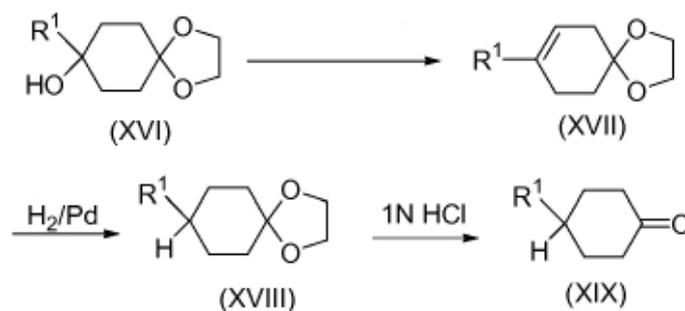
El R¹ Z de haluro de arilo o alcano arilo disponible comercialmente (donde R¹ es como se define en la Fórmula (I)) se hace reaccionar con cetona disponible comercialmente (XIV) en presencia de un agente organometálico, como n – BuLi, i – PrMgBr o i – PrMgCl, en un disolvente orgánico, como éter, THF o dioxano, a una temperatura que oscila entre – 78 °C y 0 °C, para proporcionar el correspondiente cetal (XV).

El cetal (XV) es tratado con un ácido, como HCl 1N o H₂SO₄ 1N en un disolvente orgánico, como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente cetona (VI).

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

Esquema 4

Agente de Burgess



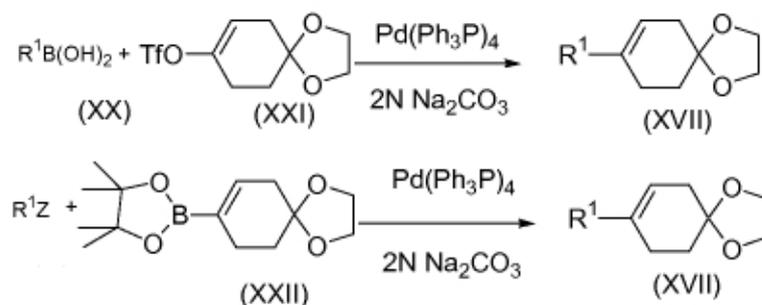
El cetal (XVI) es tratado con un agente deshidratante, como el reactivo de Burgess, en un disolvente orgánico, como éter, THF o dioxano, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar el correspondiente alqueno (XVII).

El alqueno (XVII) es tratado con un gas hidrógeno en una presión de 5 a 50 psi catalizado por Pd / C al 5 – 10 %, en un disolvente orgánico, como metanol, a una temperatura que oscila entre 25 °C y 50 °C para proporcionar el correspondiente alcano (XVIII).

El alcano (XVIII) es tratado con HCl 1N, H₂SO₄ 1N en un disolvente orgánico, como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente cetona (XIX).

Alternativamente, el compuesto (XVII) puede prepararse según los procedimientos descritos en el Esquema 5,

Esquema 5



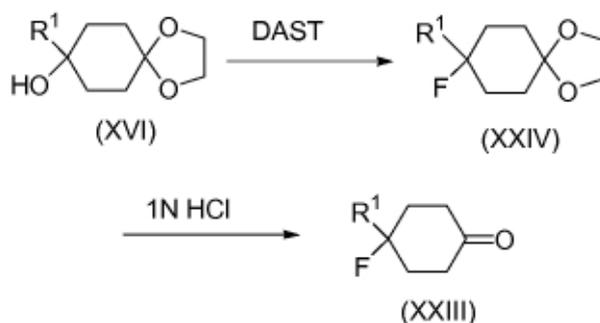
20 Z es halógeno

25 El ácido aril – borónico disponible comercialmente (XX), (en el que R¹ es como se define en la Fórmula (I)) se hace reaccionar con triflato de vinilo (XXI) preparado según el procedimiento de Pearson, W. et. al., J. Org. Chem. **2004**, 69, 9109 – 9122, en presencia de un catalizador, como Pd(Ph₃P)₄, PdCl₂(Ph₃P)₂ o PdCl₂(dppf) y una base como Na₂CO₃ 2N o K₂CO₃, en un disolvente orgánico como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura que oscila entre 80 °C y 120 °C, para proporcionar el correspondiente alqueno (XVII).

30 Alternativamente, el R¹ Z de haluro de arilo o heteroarilo se hace reaccionar con éster borónico de vinilo (XXII) preparado según Birch, A. M. et. al., PCT Solicitud Int. 2006, WO 2006064189, en presencia de un catalizador, como Pd(Ph₃P)₄, PdCl₂(Ph₃P)₂ o PdCl₂(dppf) y una base como Na₂CO₃ 2N o K₂CO₃, en un disolvente orgánico como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura que oscila entre 80 °C y 120 °C, para proporcionar el correspondiente alqueno (XVII).

35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXV). La cetona (XXV) puede prepararse según los procedimientos descritos en el Esquema 6.

Esquema 6



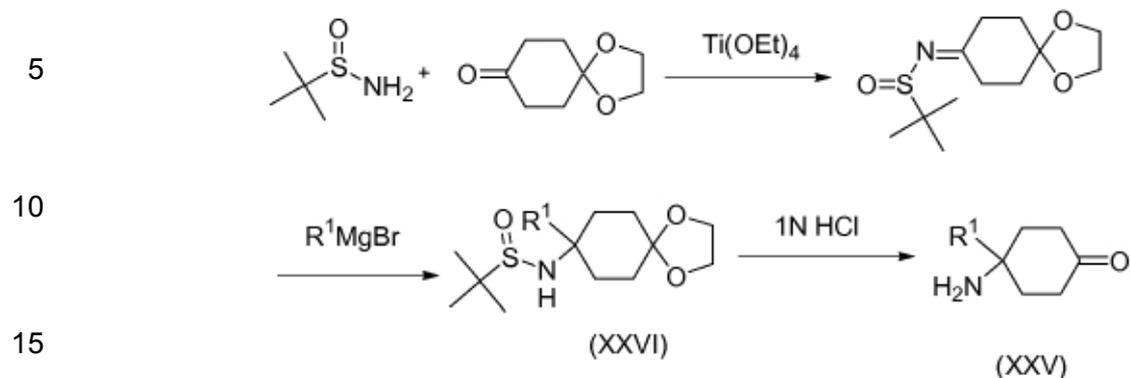
55 El cetal (XVI) es tratado con un agente de fluoración, como DAST o fluoruro - trifluorosulfonilo, en un disolvente orgánico, como diclorometano, THF o dioxano, a una temperatura que oscila entre – 78 °C y 0 °C, para proporcionar el correspondiente fluoruro (XXIV).

El fluoruro (XXIV) es tratado con ácido como HCl 1N, H₂SO₄ 1N en un disolvente orgánico, como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente cetona (XXIII).

60 Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXV). La cetona (XXV) puede prepararse según los procedimientos descritos en el Esquema 7.

65

Esquema 7



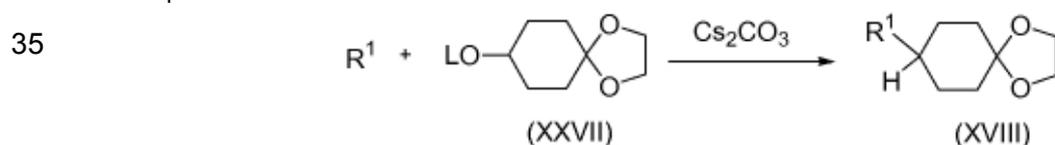
20 La amida de ácido 2 – metil – propano – 2 – sulfónico disponible comercialmente se hace reaccionar con 1,4 – dioxo – espiro [4.5] decano – 8 – ona en presencia de un agente de acoplamiento, como $Ti(OEt)_4$ o $CuSO_4$, en un disolvente orgánico, como diclorometano, THF o dioxano, a una temperatura que oscila entre 25 °C a 80 °C, para proporcionar ácido 2 – metil – propano – 2 – sulfónico (1,4, - dioxo – espiro [4.5] dec – 8 – ilideno) – amida.

25 El ácido 2 – metil – propano – 2 – sulfónico (1,4, - dioxo – espiro [4.5] dec – 8 – ilideno) – amida se trata con un agente organometálico como R^1MgBr o R^1Li , en un disolvente orgánico como éter, THF o dioxano, a una temperatura que oscila entre – 78 °C y 25 °C, para proporcionar la sulfonamida correspondiente (XXVI).

La sulfonamida (XXVI) es tratada con ácido como HCl 1N, H_2SO_4 1N en un disolvente orgánico, como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura que oscila entre 0 °C y 25 °C para proporcionar la correspondiente cetona (XXV).

30 Los compuestos de Fórmula (I) en los que R^1 se vincula con el anillo ciclohexilo a través de N u O pueden prepararse según el procedimiento descrito en el Esquema 8.

Esquema 8



L es Ms, Ts

45 R^1 sustituido con OH o NH disponible comercialmente se hace reaccionar con tosilato de alquilo o mesilato de alquilo (XXVII) en presencia de una base inorgánica, como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH, en un disolvente orgánico como DMF o THF, a una temperatura que oscila entre 25 °C y 80 °C, para proporcionar el correspondiente cetil (XVIII).

EJEMPLOS

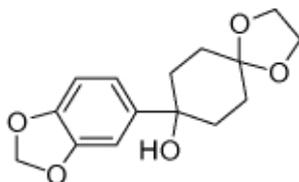
50 Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos sintéticos generales descritos en la presente. Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

55 **Ejemplo 1: N – {1 – (4 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – ciclohexil) – azetidina – 3 – ilcarbamoil} – metil} – 3 – trifluorometil – benzamida**

60 Paso A:
8 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – 1,4 – dioxo – espiro [4.5] decano – 8 – ol

65

5



10

15

20

Una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 24 mL, 60 mmol) se dejó caer lentamente en una solución de 5-bromo-benzo [1,3] dioxol (Aldrich, 10,0 g, 50 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C durante 10 min. La reacción se mezcló durante 20 min adicionales a -78 °C. Una solución de 1,4-dioxo-espiro [4.5] decano-8-ona (Aldrich, 8,60 g, 55 mmol) en THF (20 mL) se dejó caer lentamente en la reacción. Tras la adición, la reacción se mezcló durante 2 horas adicionales a -78 °C. La reacción se enfrió con solución NH₄Cl diluida y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo, que se purificó a continuación por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

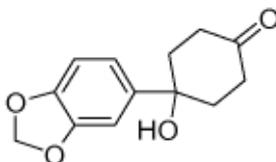
RMN - ¹H (CDCl₃): δ 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 2,17 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

25

Paso B

4-benzo [1,3] dioxol - 5 - il - 4 - hidroxí - ciclohexanona

30



35

40

Se trató una solución de 8-benzo [1,3] dioxol - 5 - il - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior, 4,50 g, 16,2 mmol) en acetona (40 mL) con HCl 1N (~ 15 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con solución NaHCO₃ saturada y se eliminó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo, que se purificó a continuación por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

45

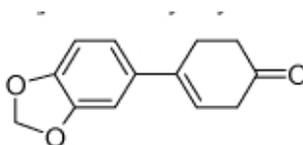
RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,26 (m, 4H).

50

Paso C

4-benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohex - 3 - enona

55



60

65

Se trató una solución de 4-benzo [1,3] dioxol - 5 - il - 4 - hidroxí - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior, 3,5 g, 15 mmol) en THF (10 mL) con HCl 6N (5 mL) durante la noche en argón a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió con NaOH 1N para neutralizar la reacción. Se eliminó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo, que se purificó a continuación por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %).

%) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

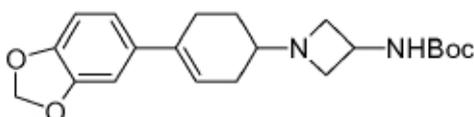
RMN – ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

5

Paso D:

Terc – butil éster del ácido [1 – (4 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – ciclohex – 3 – enil) – azetidina – 3 – il] carbámico

10



15

Se trató una solución de 4 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – ciclohex – 3 – enona (como se preparó en el paso anterior, 680 mg, 3,15 mmol) y terc butil éster del ácido de azetidina – 3 – il carbámico (BetaPharma, 542 mg, 3,15 mmol) en DCM (10 mL) con NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 2,0 g, 9,45 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mezcló durante 4 horas y se enfrió con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto crudo, que se purificó a continuación por un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo como eluyentes (de hexanos puros a acetato de etilo puro) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

20

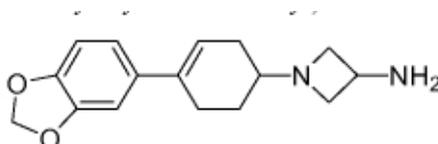
RMN – ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,90 (s, br, 1H), 4,35 (s, br, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,18 (s, br, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

25

Paso E

Sal de TFA de 1 – (4 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – ciclohex – 3 – enil) – azetidina – 3 – ilamina

30



35

Se mezcló una solución de terc butil éster del ácido [1 – (4 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – ciclohex – 3 – enil) azetidina – 3 – il] carbámico (como se preparó en el paso anterior, 750 mg, 2,02 mmol) en DCM (5 mL) y TFA (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

40

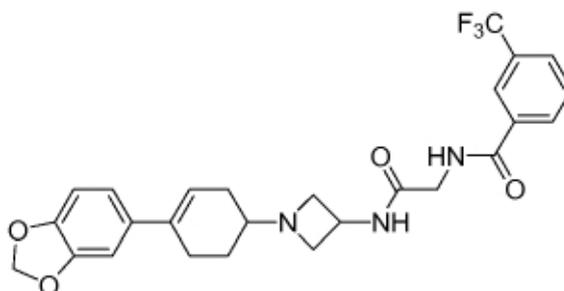
ESI – MS (m / z): Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₂, 272; encontrado: 273 (M + H).

Paso F

N – {[1 – (4 – benzo [1,3] dioxol – 5 – il – ciclohex – 3 – enil) – azetidina – 3 – ilcarbamoil] – metil} – 3 – trifluorometil – benzamida

45

50



55

60

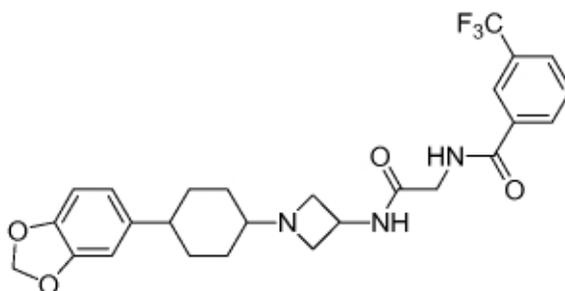
65

Se trató una solución de sal de TFA de 1 - (4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohex - 3 - enil) - azetidina - 3 - ilamina (como se preparó en el paso anterior, 550 mg, 1,10 mmol) y ácido (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acético (Bionet, 272 mg, 1,10 mmol) en DCM (10 mL) con TEA (770 μ L, 5,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se trató con EDCI (Aldrich, 252 mg, 1,32 mmol), HOBT (Aldrich 149 mg, 1,10 mmol), y la reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. La reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo, que se purificó a continuación por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH como eluyentes (de acetato de etilo puro al 5 % de NH_3 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 67,0 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,85 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,10 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

Paso G

N - {[1 - (4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 3 - trifluorometil - benzamida



Se condujo una solución de N - {[1 - (4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohex - 3 - enil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso anterior, 250 mg, 0,5 mmol) en MeOH (20 mL) en un reactor de hidrogenación de flujo continuo H - Cube® (ThalesNano, Budapest, Hungría) en modo completo de hidrógeno a temperatura ambiente utilizando un cartucho Pd / C al 5 %. La solución resultante se concentró y purificó por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH como eluyentes (de acetato de etilo puro al 5 % de NH_3 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto de dos títulos en forma de sólidos blancos.

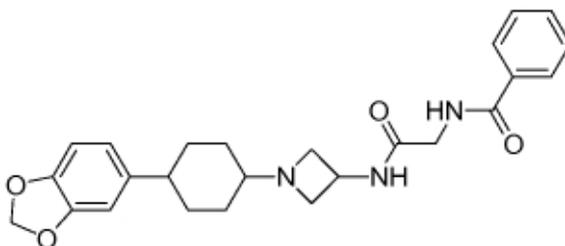
1a: fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 2H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

1b: fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,10 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 2: N - {[1 - (4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - benzamida



Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos por un acoplamiento de EDCI entre 1 - (4 - benzo[1,3] dioxol - 5 - il - ciclohex - 3 - enil) azetidina - 3 - ilamina (preparada como en el Ejemplo 1, Paso E) y ácido benzoilamino acético (ácido hipúrico, Aldrich) seguido de hidrogenación del correspondiente alqueno utilizando los procedimientos descritos en los Pasos F y G del Ejemplo 1.

5 **2a:** Fracción menos polar de la columna de gel de sílice
 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

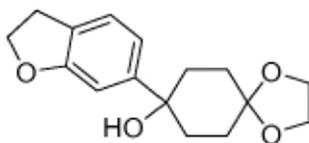
10 **2b:** Fracción más polar de la columna de gel de sílice
 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

15 **Ejemplo 3: N - ({1 - [4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoi} - metil - 3 - trifluorometilbenzamida**

Paso A:

20 **8 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - 1,4 dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol**

25



30

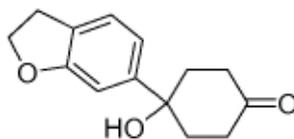
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 6 - bromo - 2,3 - dihidro - benzofurano (Milestone) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

35 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,20 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Paso B:

40 **4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - 4 - hidroxil - ciclohexanona**

45



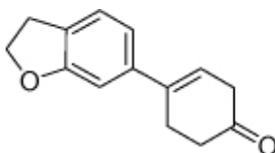
50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - 1,4 dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (m, 4H).

Paso C:

55 **4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) ciclohex - 3 - enona**

60



65

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - 4 -hidroxi - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 1.

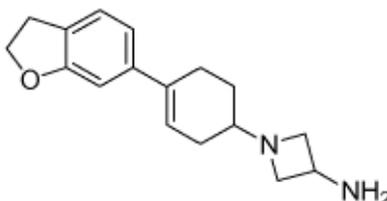
5 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Paso D:

1 - [4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) ciclohex - 3 - enil] azetidina - 3 - ilamina

10

15



20 El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de 4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) ciclohex - 3 - enona (como se preparó en el paso anterior) utilizando los procedimientos descritos en los Pasos D y E del Ejemplo 1.

25 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).

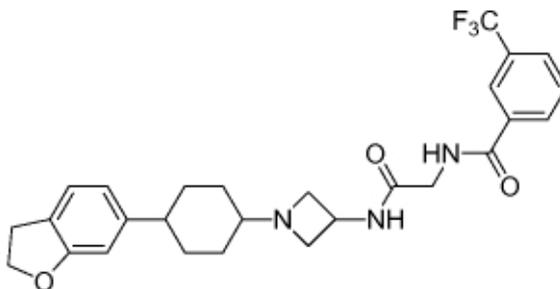
Paso E:

30 N - ([1 - [4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil) - 3 - trifluorometilbenzamida

30

35

40



45

Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir del acoplamiento de EDCI entre la amina (paso D) y ácido (3 - trifluorometil - benzoilamino) acético seguido por hidrogenación de H - Cube utilizando los procedimientos descritos en los pasos E y F del Ejemplo 1.

3a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

50 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

3b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

55 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

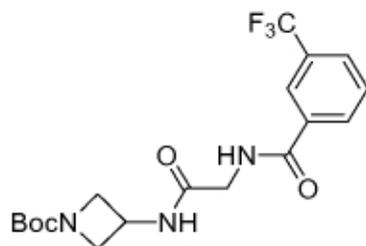
60 **Ejemplo 4:**

N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

65

Paso A:

terc - butil éster del ácido 3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico

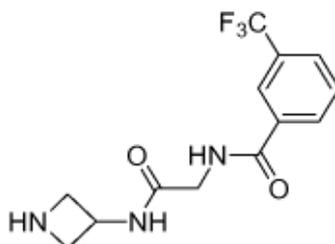


Se trató una solución de *terc - butil éster del ácido 3 - amino - azetidina - 1 - carboxílico* (BetaPharma, 1,2 g, 6,97 mmol) y ácido (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acético (Bionet, 1,57 g, 6,36 mmol) en DCM (10 mL) con EDCI (Aldrich, 1,57 g, 6,36 mmol) y HOBt (Aldrich, 1,22 g, 6,36 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo, que se purificó a continuación por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso B:

Sal de TFA y HCl de base libre de N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida



Se trató una solución de *terc - butil éster del ácido 3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico* (como se preparó en el paso anterior, 7,5 g, 18,7 mmol) en dioxano (5 mL) y MeOH (20 mL) con HCl 4N a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de sal de HCl (espuma amarilla).

Se agitó una solución de *terc - butil éster del ácido 3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] - azetidina - 1 - carboxílico* (como se preparó en el paso A de este Ejemplo, 2,10 g, 5,24 mmol) en 1: 1 TFA y DCM (10 mL) durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA que contiene TFA adicional (aceite incoloro).

La base libre se obtuvo tratando la sal en MeOH con Na_2CO_3 sólido durante la noche. El sólido se filtró y el residuo se secó para dar el compuesto del título para la caracterización analítica.

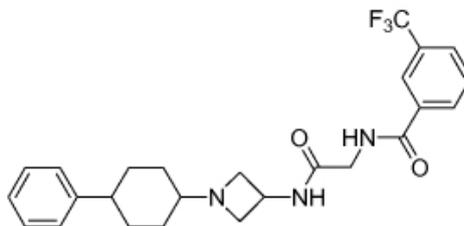
RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Paso C:

N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

5

10



15

20

Se trató una solución de 4 - fenil - ciclohexanona (Aldrich, 1,5 g, 8,62 mmol) y sal de TFA de N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso anterior, 3,89 g, 12,9 mmol) en DCM (20 mL) con TEA (6 mL, 43 mmol) durante 10 min seguido de NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 3,65 g, 17,2 mmol) durante otras 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con un "cóctel" de cloroformo / IPA (~ 3:1. v / v). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo, que se purificó por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (acetato de etilo puro al 5% de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar los dos compuestos del título en forma de sólidos blancos.

25

4a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,30 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

30

4b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,25 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 5

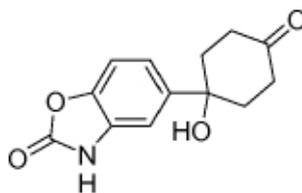
N - (1 - [4 - (2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzooxazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida

35

Paso A:

5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona

40



45

50

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 5 - bromo - 3H - benzooxazol - 2 - ona (Aldrich) utilizando los procedimientos descritos en los Pasos A y B del Ejemplo 1.

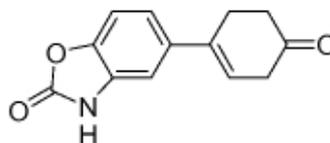
RMN - ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 7,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,08 (m, 2H).

55

Paso B:

5 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona

60



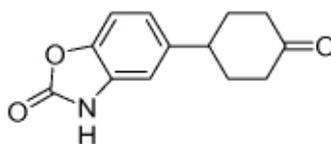
65

Se trató una solución de 5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona (230 mg, 0,93 mmol) en THF (10 mL) con reactivo de Burgess (Aldrich, 334 mg, 1,40 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó a continuación por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN - ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Paso C:

5 - (4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona

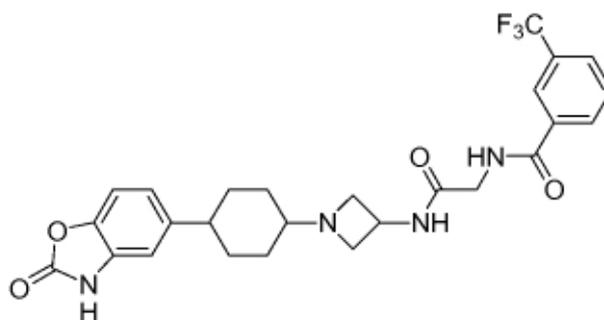


En un matraz de hidrogenación Parr se añadió una solución de 5 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona (como se preparó en el paso anterior, 180 mg, 0,79 mmol) en MeOH (10 mL) seguido por Pd / C al 5 % (Aldrich, ~ 100 mg). La reacción se cargó con 40 psi gas H₂ durante 10 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó haciendo pasar la solución de reacción a través de una almohadilla de Celite. MeOH se añadió para lavar la columna de Celite tres veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (s, br, 1H), 7,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Paso D:

N - ({1 - [4 - (2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzooxazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoi} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir de aminación reductora de 5 - (4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoi} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4,

5a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN - ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,62 (m, 4H).

5b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN - ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

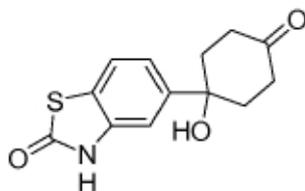
Ejemplo 6: N - ({1 - [4 - (2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzotiazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoi} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzotiazol - 2 - ona

5

10



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 6 - bromo - 3H - benzotiazol - 2 - ona (Aldrich) utilizando los procedimientos descritos en los Pasos A y B del Ejemplo 1.

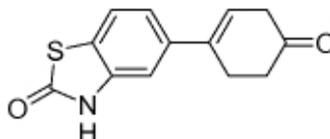
15 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Paso B:

5 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - 3H - benzotiazol - 2 - ona

20

25



30

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzotiazol - 2 - ona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.

35 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (s, br, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

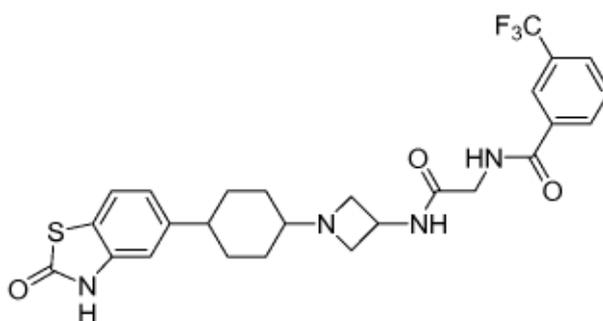
Paso C:

40 N - ({1 - [4 - (2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzotiazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

40

45

50



55

Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir de la hidrogenación de 5 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - 3H - benzotiazol - 2 - ona (como se preparó en el paso anterior), seguido por aminación reductora de la correspondiente cetona con N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando los procedimientos descritos en el paso C del Ejemplo 5 y el Paso C del Ejemplo 4.

60

6a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN - ¹H (400 MHz, *d*₆ - DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 1,80~1,65 (m, 4H), 1,45 (m, 4H).

65

6b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

ESI - MS (m / z): Calculada para C₂₆H₂₇F₃N₄O₃S, 532; encontrado: 533 (M + H).

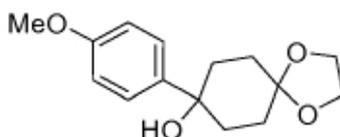
Ejemplo 7: N - ({1 - [4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

5

Paso A:

8 - (4 - metoxi - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - bromo - 4 - metoxi - benceno (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

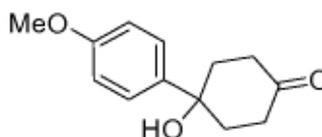
RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

20

Paso B:

4 - hidroxí - 4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohexanona

25



30

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (4 - metoxi - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,20 (m, 2H).

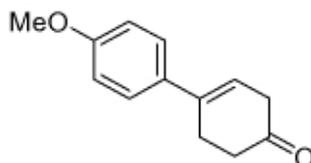
35

Paso C:

4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohex - 3 - enona

40

45



50

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - hidroxí - 4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.

RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,98 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

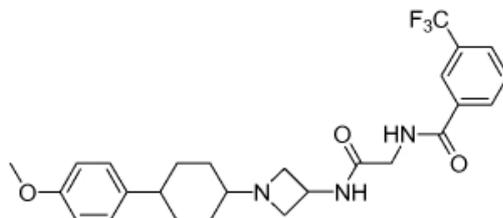
55

Paso D:

N - ({1 - [4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

60

65



Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir de la hidrogenación de 4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohex - 3 - enona (como se preparó en el paso anterior), seguido por aminación reductora de la correspondiente cetona con N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando los procedimientos descritos en el paso C del Ejemplo 5 y el Paso C del Ejemplo 4.

7a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

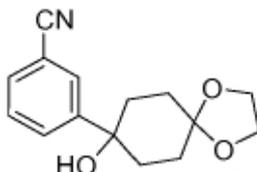
7b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 8: N - (1 - [4 - (3 - ciano - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil) metil - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

3 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - benzonitrilo

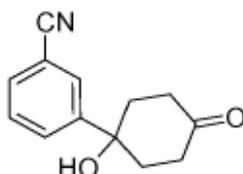


Se dejó caer lentamente una solución de bromuro de iso - propil - magnesio (Aldrich, 2,0 M en THF, 8 mL, 16 mmol) en una solución de 3 - yodo - benzonitrilo (Aldrich, 3,25 g, 14,2 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. Tras la adición, la reacción se agitó durante otros 30 min. Se añadió una solución de 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona (2,22 g, 14,2 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió con solución de NH_4Cl diluido y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo, que se purificó por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Paso B:

3 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - benzonitrilo

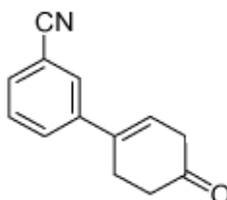


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 3 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] dec - 8 - il) - benzonitrilo (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

5 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 2H).

Paso C:

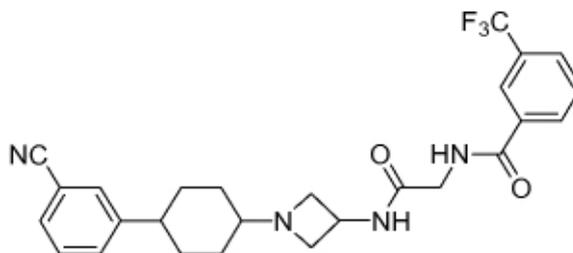
10 3 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) benzonitrilo



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco desde 3 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) - benzonitrilo (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5, RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (t, J = - 6,6 Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Paso D:

30 N - ({1 - [4 - (3 - ciano - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir de la hidrogenación de 3 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - benzonitrilo (como se preparó en el paso anterior), seguido por aminación reductora de la correspondiente cetona con N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando los procedimientos descritos en el paso C del Ejemplo 5 y el Paso C del Ejemplo 4.

8a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

50 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,32 (s, br, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,60 ~ 1,45 (m, 4H).

8b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice,

55 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (s, br, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 4H).

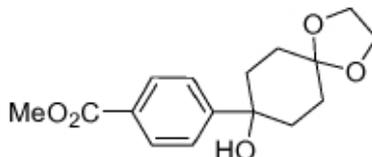
Ejemplo 9: metil éster del ácido 4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico

Paso A:

60 Metil éster del ácido 4 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] dec - 8 - il) - benzoico

65

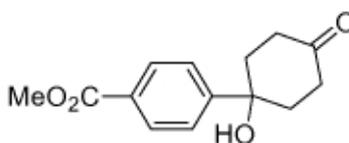
5



10 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del metil éster del ácido 4 - yodo - benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 8.
 RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 4H), 2,51 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,03 (t, J = 6,0 Hz, 4H).

15 *Paso B:*
 metil éster del ácido 4 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) benzoico

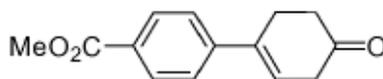
20



25 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del metil éster del ácido 4 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) benzoico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.
 30 RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Paso C:
 metil éster del ácido 4 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) benzoico

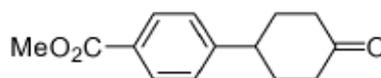
35



40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de metil éster del ácido 4 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) benzoico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.
 45 RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,21 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Paso D:
 Metil éster del ácido 4 - (4 - oxo - ciclohexil) benzoico

50



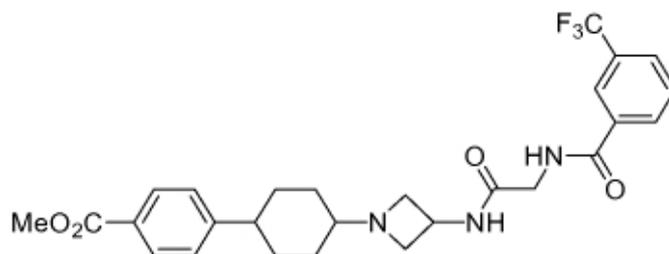
55 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de metil éster del ácido 4 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) benzoico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5.
 60 RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,35 ~ 2,00 (8H).

Paso E:
 Metil éster del ácido 4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico

65

5

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de metil éster del ácido 4 - (4 - oxo - ciclohexil) benzoico (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

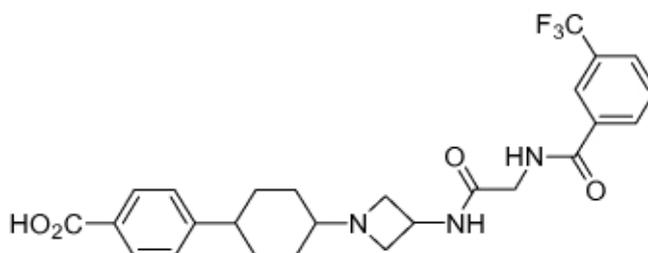
20

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,56 (s, br, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (s, br, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 ~ 1,55 (m, 6H).

Ejemplo 10: ácido 4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoylamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico

25

30



35

Se trató una solución de metil éster del ácido 4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoylamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico (fracción menos polar del Ejemplo 9, 250 mg, 0,48 mmol) en THF (1 mL), MeOH (1 mL) y H_2O (1 mL) con LiOH H_2O (50 mg, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a continuación a 50 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. La solución de HCl 1N se añadió para ajustar la solución a un pH = 6 ~ 7. El precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío, se volvió a disolver en acetato de etilo y se volvió a cristalizar para dar el compuesto del título.

40

45

RMN - ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,81 (s, br, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 11: etil éster del ácido 3 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoylamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico

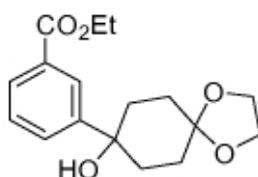
50

Paso A:

Etil éster del ácido 3 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] dec - 8 - il) benzoico

55

60



65

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido 3 - yodo - benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 8.

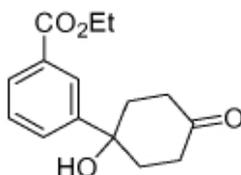
RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 4,05 (m, 4H), 2,20 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

5

Paso B:

Etil éster del ácido 3 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) benzoico

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido 3 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] dec - 8 - il) benzoico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

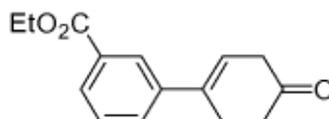
RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20

Paso C:

Etil éster del ácido 3 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) benzoico

25



30

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido 3 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) benzoico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.

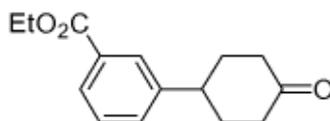
RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,37 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 8,2 Hz, 3H).

35

Paso D:

etil éster del ácido 3 - (4 - oxo - ciclohexil) benzoico

40



45

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido 3 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) benzoico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5.

50

RMN - ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,9 Hz, 3H).

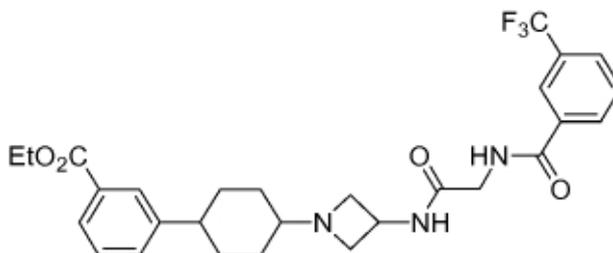
55

Paso E:

etil éster del ácido 3 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico

60

65



15 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de etil éster del ácido 3 - (4 - oxo - ciclohexil) benzoico (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

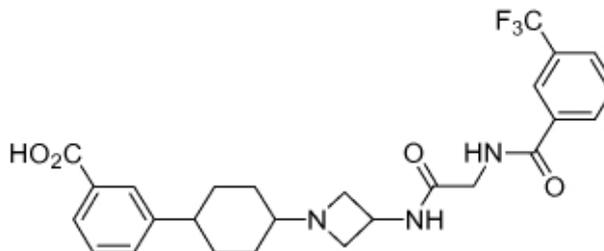
11a: isómero menos polar

20 RMN - ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,32 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,28 (m, 2H).

11b: isómero más polar

25 RMN - ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,30 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,50 (2H), 1,35 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 12: ácido 3 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico



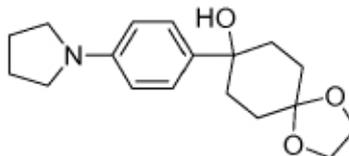
40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por hidrólisis de etil éster del ácido 3 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) benzoico (fracción menos polar, como se preparó en el Ejemplo 11, Paso E) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

45 RMN - ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (s, br, 2H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,72 (m, 4H).

Ejemplo 13: N - ({1 - [4 - (4 - pirrolidina - 1 - il - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

50 Paso A:

8 - (4 - pirrolidona - 1 - il - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol



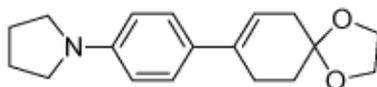
60 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - (4 - bromo - fenil) - pirrolidina (Ryan Scientific) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

65 RMN - ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,95 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Paso B:

1 - [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - fenil] - pirrolidina

5



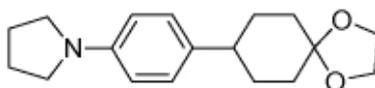
10 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (4 - pirrolidona - 1 - il - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,85 (m, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,25 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,05 (t, J = 5,8 Hz, 4H).

15 Paso C:

1 - [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] - pirrolidina

20



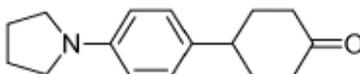
25 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - fenil] - pirrolidina (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,25 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,75 ~ 1,60 (m, 4H).

30 Paso D:

4 - (4 - pirrolidina - 1 - il - fenil) ciclohexanona

35



40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] - pirrolidina (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

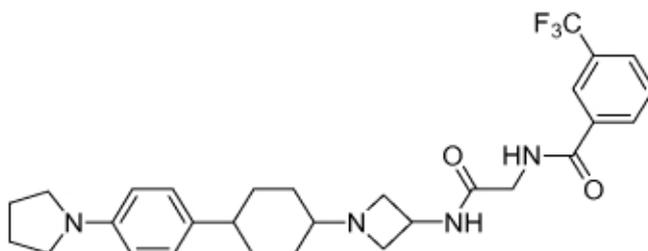
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₆H₂₁NO, 243; encontrado: 244 (M + H).

45 Paso E:

N - ({1 - [4 - (4 - pirrolidina - 1 - il - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

50

55



60 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la aminación reductora de 4 - (4 - pirrolidina - 1 - il - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

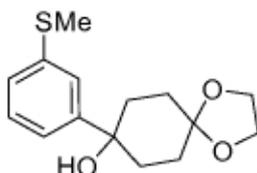
65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20

(t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 1,96 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 14: N - (1 - [4 - (3 - metanosulfonil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

8 - (3 - metilsulfanil - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

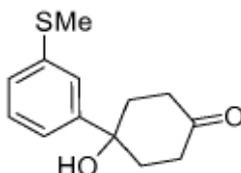


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - bromo - 3 - metilsulfanil - benceno (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,25 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Paso B:

4 - hidroxí - 4 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexanona

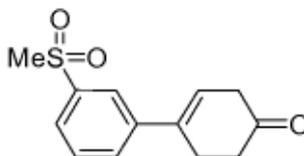


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco desde 8 - (3 - metilsulfanil - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Paso C:

4 - (3 - metanosulfonil - fenil) ciclohex - 3 - enona



Se trató una solución de 4 -hidroxí - 4 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior, 1,10 g, 4,66 mmol) en THF (10 ml) con reactivo de Burgess (1,20 g, 5,00 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido blanco. A este sólido blanco en MeOH (5 mL) y agua (5 mL) se añadió OXONE (Aldrich, 6,10 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se enfrió con NaHCO₃ saturado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo (desde acetato de etilo al 10 % a acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

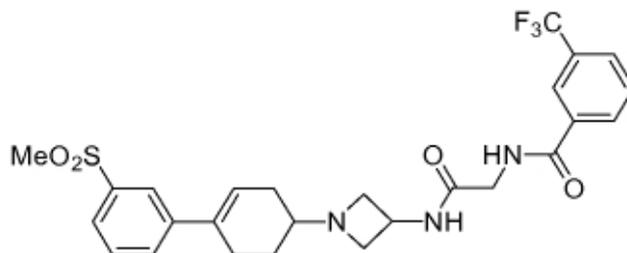
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₃H₁₄O₃S, 250; encontrado: 251 (M + H).

Paso D:

N - ({1 - [4 - (3 - metanosulfonil - fenil) - ciclohex - 3 - enil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

5

10



15

20

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (3 - metanosulfonil - fenil) ciclohex - 3 - enona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

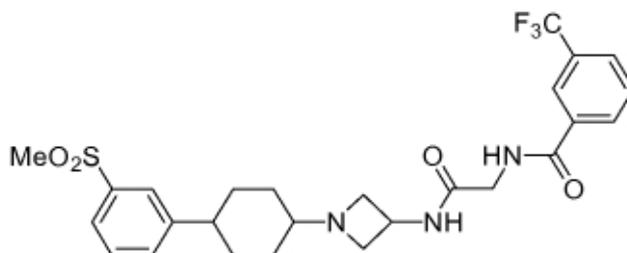
25

Paso E:

N - ({1 - [4 - (3 - metanosulfonil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

30

35



40

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de *N* - ({1 - [4 - (3 - metanosulfonil - fenil) - ciclohexil] - 3 - enil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el paso G del Ejemplo 1.

14a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,75 (s, br, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,75 ~ 1,50 (m, 5H).

45

14b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 5,51 (s, br, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

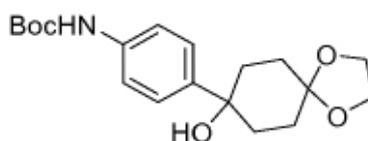
50

Ejemplo 15 N - ({1 - [4 - (4 - amino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

terc - butil éster del ácido [4 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] carbámico

60



65

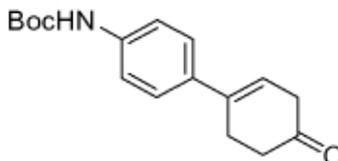
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de terc - butil éster del ácido (4 - bromo - fenil) carbámico(Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,98 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

5

Paso B:

terc - butil éster del ácido [4 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - fenil] carbámico



10

15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de terc - butil éster de ácido [4 - (8 - hidrox - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] carbámico (como se preparó en el anterior paso) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1 seguido de deshidratación del alcohol utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.

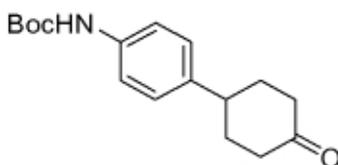
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 4H), 6,51 (s, br, 1H), 6,03 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,90 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

20

Paso C:

terc - butil éster del ácido [4 - (4 - oxo - ciclohexil) - fenil] carbámico

25



30

35

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de terc - butil éster de [4 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - fenil] carbámico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C de Ejemplo 5,

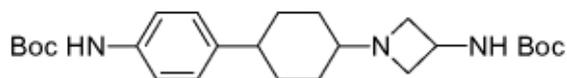
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₇H₂₃NO₃, 289; encontrado: 290 (M + H).

40

Paso D:

terc - butil éster del ácido {1 - 4 - (4 - terc - butoxicarbonilamino - fenil) - ciclohexil} azetidina - 3 - il} - carbámico

45



50

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de éster terc - butil del ácido [4 - (4 - oxo - ciclohexil) fenil] carbámico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el paso D del Ejemplo 1.

Fracción menos polar de la columna de gel de sílice, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,38 (s, br, 1H), 4,88 (s, br, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

55

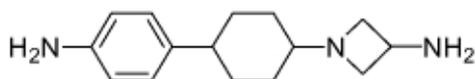
Fracción más polar de la columna de gel de sílice, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,42 (s, br, 1H), 4,95 (s, br, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,87 (s, br, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

60

Paso E:

Sal de TFA de 1 - [4 - (4 - amino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilamina

65



5 El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de terc - butil éster del ácido {1 - [4 - (4 - terc - butoxicarbonilamino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - il} carbámico (como se preparó en el paso anterior, fracción menos polar) utilizando el procedimiento descrito en el Paso E del Ejemplo 1.

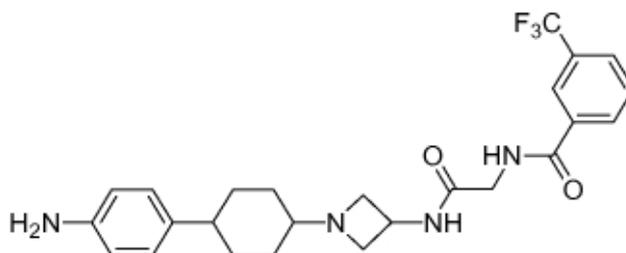
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 4H).

10 Paso F:

N - ({1 - [4 - (4 - amino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

15

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de un acoplamiento de EDCI de sal de TFA 1 - [4 - (4 - amino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilamina (como se preparó en el paso anterior) y ácido (3 - trifluorometil benzoilamino) - acético utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

ESI - MS (m / z): Calculado para C₂₅H₂₉F₃N₄O₂, 474; encontrado: 475 (M + H).

30

Ejemplo 16, 17: N - ({1 - [4 - (4 - metanosulfonilamino - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida y N - ({1 - [4 - (4,4 - bis - metanosulfonilamino - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

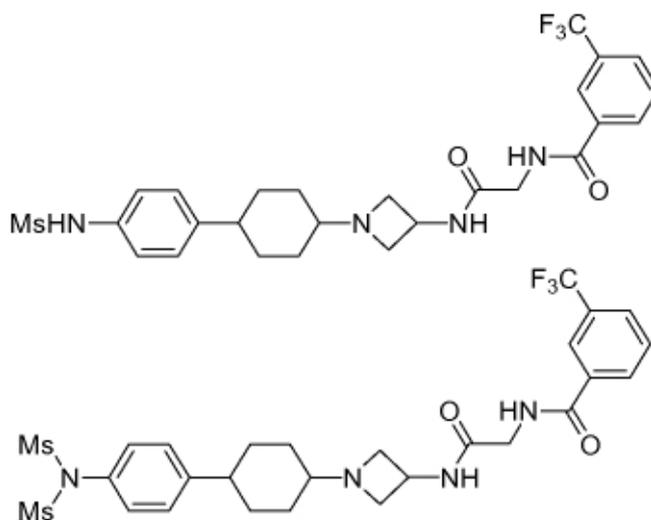
35

40

45

50

55



60

Se trató N - ({1 - [4 - (4 - amino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (preparado en el Ejemplo 15, 450 mg, 0,95 mmol) en DCM (8 mL) con TEA (200 μL, 1,42 mmol) seguido de MsCl (Aldrich, 130 mg, 1,14 mmol) a 0 °C durante 2 horas. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre DCM y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con un "cóctel" de cloroformo / IPA (~ 3:1 v / v). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo, que se purificó a continuación por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5% de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar dos compuestos del título en forma de sólidos blancos: una fracción menos polar, N - ({1 - [4 - (4,4 - bis - metanosulfonilamino - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 -

65

trifluorometil – benzamida y un isómero más polar, N - ({1 - [4 - (4 –metanosulfonilamino - fenil) ciclohexil] azetidina – 3 - ilcarbamoil} metil) – 3 – trifluorometil - benzamida.

16,

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (abq, J = 9,5 Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,90~1,65 (4H), 1,50 (m, 4H).

17,

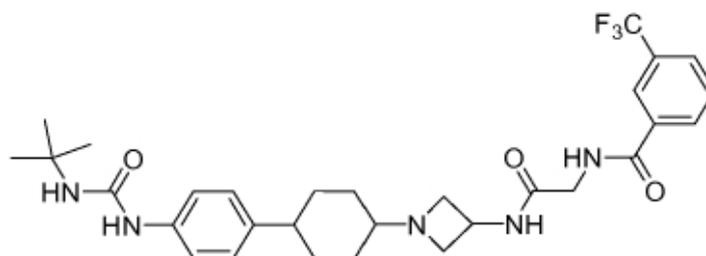
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (abq, J = 9,5 Hz, 4H), 4,51 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 6H), 2,85 (s, br, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,33 (s, br, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 18: N - ([1 - {4 - [4 - (3 – terc – butil - ureido) - fenil] - ciclohexil] – azetidina – 3 - ilcarbamoil} metil) – 3 – trifluorometil - benzamida

15

20

25



30 Se trató N - ({1 - [4 - (4 – amino - fenil) ciclohexil] azetidina – 3 - ilcarbamoil} metil) – 3 – trifluorometil - benzamida (preparado en el Ejemplo 15, 100 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 mL) con t – butil - isocianato (Aldrich, 25 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente en una columna de gel de sílice utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5% de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

30

35

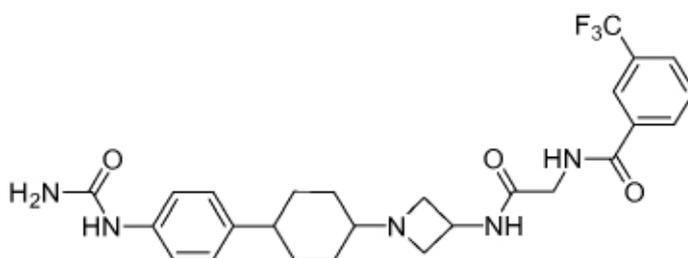
RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20 (abq, J = 10,5 Hz, 4H), 4,48 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (s, br, 1H), 1,95 ~ 1,65 (4H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 19: 3 – trifluorometil – N - ([1 - [4 - (4 – ureido - fenil) ciclohexil] azetidina – 3 - ilcarbamoil} metil) benzamida

40

45

50



55 Se trató 3 – trifluorometil – N - ([1 - [4 - (4 – ureido - fenil) ciclohexil] azetidina – 3 - ilcarbamoil} metil) benzamida (preparado como se describe en el Ejemplo 18, 50 mg, 0,087 mmol) con TFA (1 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió con NaHCO₃ saturado. La solución de reacción se extrajo con un “cóctel” de cloroformo / IPA (~ 3:1. v / v). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se purificó a continuación por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5 % de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de dos sólidos blancos.

55

60

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,15 (abq, J = 10,5 Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,80 ~ 1,55 (6H), 1,45 (m, 2H) .

Ejemplo 20: N - ([1 - [4 - (3H – benzoimidazol – 5 - il) - ciclohexil] – azetidina – 3 - ilcarbamoil} - metil) – 3 – trifluorometil - benzamida

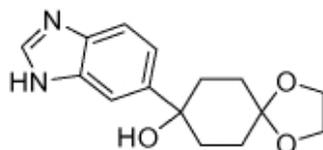
65

Paso A:

8 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol

5

10



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 6 - bromo - 1H - benzoimidazol (Ryan Scientific) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

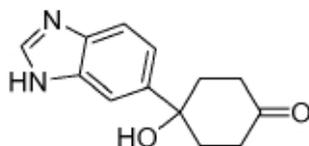
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H).

Paso B:

4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexanona

20

25



30 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

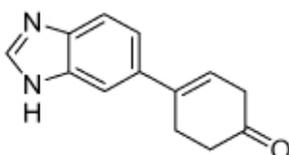
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, br, 1H), 7,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Paso C:

4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) ciclohex - 3 - enona

40

45



50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 1.

55 RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,10 (s, br, 2H), 2,95 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Paso D:

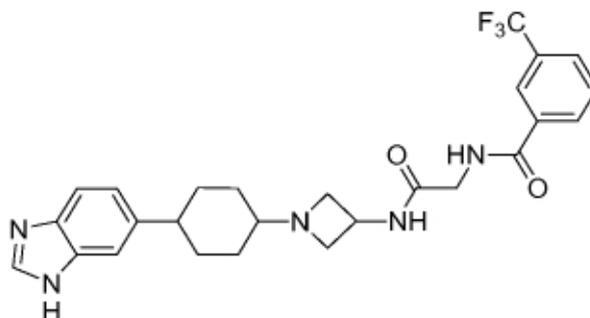
N - ({1 - [4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoi} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

60

65

5

10



15 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco mediante la hidrogenación de 4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) ciclohex - 3 - enona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5 seguido por la aminación reductora de la cetona con N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

20 **20a:** Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,48 (m, 4H).

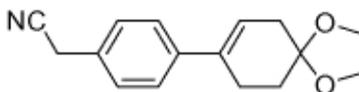
25 **20b:** Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

30 **Ejemplo 21: N - (1 - [4 - (4 - cianometil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida**

35 *Paso A:*

[4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - fenil] acetonitrilo



40

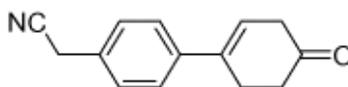
45 Se trató una solución de 8 - (4,4.5,5 - tetrametil - [1,3,2] dioxaborolano - 2 - il) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - eno (como se preparó por la Solicitud Internacional PCT WO2006064189, 1,81 g, 6,80 mmol), 4 - bromo - fenil - acetonitrilo (Aldrich, 1,40 g, 7,10 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (Aldrich, 350 mg, 0,34 mmol) en 1,4 - dioxano (20 mL), con Na₂CO₃ acuoso 2M (7 mL, 14,0 mmol), se burbujeó con argón durante unos pocos minutos, y se calentó a 100 °C en un condensador de reflujo durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. La purificación por columna de gel de sílice, utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo como eluyentes (desde hexanos puros a acetato de etilo puro), dio el compuesto del título en forma de sólido blanco.

50

ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₆H₁₇NO₂, 255; encontrado: 256 (M + H).

55 *Paso B:*

[4 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - fenil] acetonitrilo



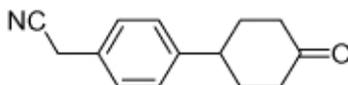
60

65 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - fenil] acetonitrilo (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,98 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Paso C:

5 [4 - (4 - oxo - ciclohexil) - fenil] acetonitrilo

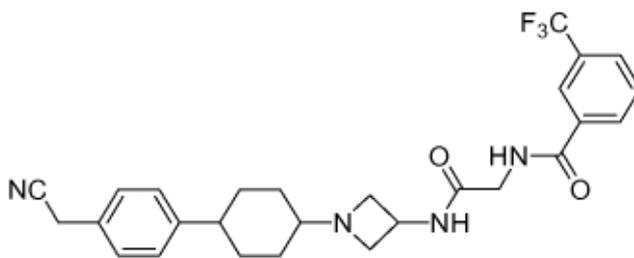


10

15 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de [4 - (4 - oxo - ciclohex - 1 - enil) - fenil] acetonitrilo (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5. ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₄H₁₅NO, 213; encontrado: 214 (M + H).

Paso D:

20 N - ({1 - [4 - (4 - Cianometil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



25

30

35 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por la aminación reductora de [4 - (4 - oxo - ciclohexil) - fenil] acetonitrilo (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

21a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

40 RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 ~ 7,22 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (s, br, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 4H).

21b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

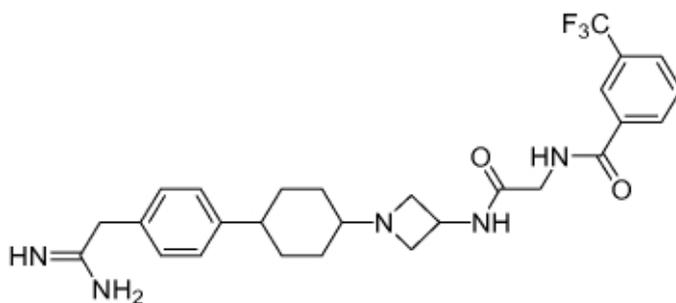
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 ~ 7,20 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 22: N - ({1 - [4 - (4 - carbamidoilmetil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

50

55

60

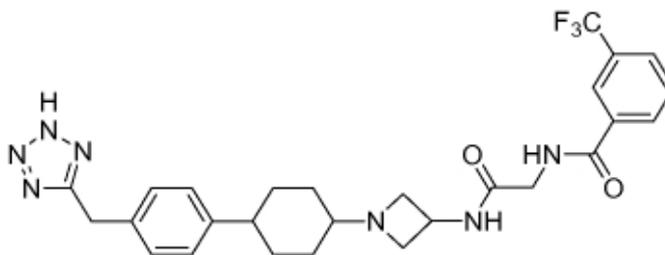


65

Se calentó una solución de N - [(1 - [4 - (4 - carbamimidoilmetil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 21. 250 mg, 0,50 mmol) en dioxano (2 mL) y NH₄Cl saturado de (2 mL) en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5 % de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 23: N - [(1 - {4 - [4 - (2H - tetrazol - 5 - ilmetil) - fenil] - ciclohexil} - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida



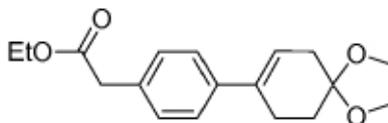
Se calentó una solución de N - [(1 - {4 - [4 - cianometil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 21. 250 mg, 0,50 mmol), azida de sodio (Aldrich, 160 mg, 2,50 mmol), y sal de HCl de Et₃N (350 mg, 2,50 mmol) en dioxano (5 mL) en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5 % de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (q, J = 11,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 24: etil éster del ácido [4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) - fenil] - acético

Paso A:

Etil éster del ácido [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - fenil] - acético

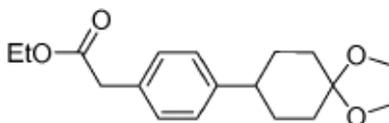


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido (4 - bromo - fenil) acético (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 21.

ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₈H₂₂O₄, 302; encontrado: 303 (M + H).

Paso B:

etil éster del ácido [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] - acético

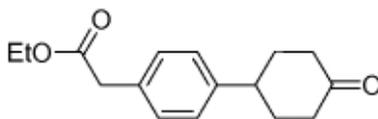


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - fenil] acético (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (m, 4H), 4,16 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso C:

etil éster de ácido [4 - (4 - oxo - ciclohexil) - fenil] - acético

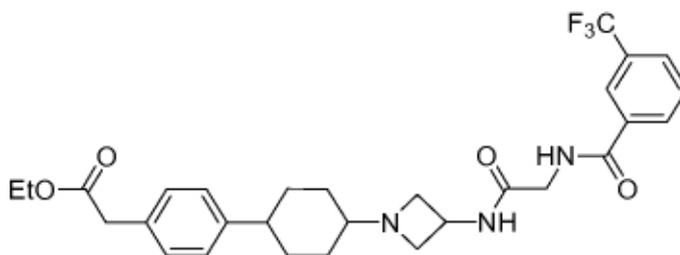


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de etil éster del ácido [4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] acético (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (q, J = 6,5 Hz, 4H), 4,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Paso D:

etil éster del ácido [4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) - fenil] - acético



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por la aminación reductora de etil éster del ácido [4 - (4 - oxo - ciclohexil) - fenil] - acético (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

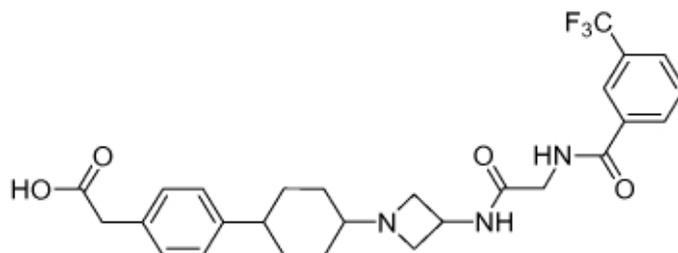
24a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 ~ 7,15 (ABQ, J = 9,5, 5,0 Hz, 4H), 4,68 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

24b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 ~ 7,05 (ABQ, J = 9,0, 4,5 Hz, 4H), 4,65 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, br, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H).

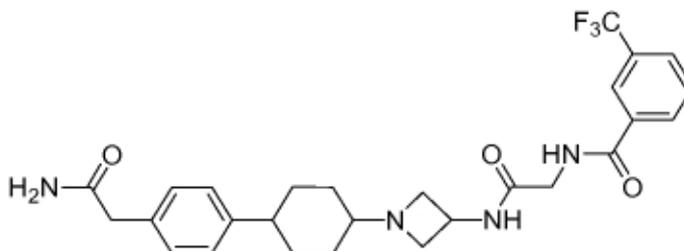
Ejemplo 25: ácido [4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) - fenil] - acético



15 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por hidrólisis de etil éster del ácido [4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) - fenil] - acético (como se preparó en el Ejemplo 24, la fracción menos polar) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (abq, J = 10,5, 5,0 Hz, 4H), 4,60 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).

20 **Ejemplo 26: N - ({1 - [4 - (4 - carbamoilmetil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**



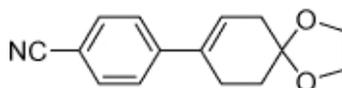
35 Se trató una solución de ácido [4 - (4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) - fenil] - acético (como se preparó en el Ejemplo 25, 450 mg, 0,87 mmol), EDCI (240 mg, 1,25 mmol), HOBT (130 mg, 0,96 mmol) y TEA (610 μl, 4,35 mmol) en DCM (10 mL) con NH₃ 2N en dioxano (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5 % NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar dos títulos del compuesto como sólidos blancos.

40 RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

45 **Ejemplo 27: N - ({1 - [4 - (4 - ciano - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**

50 *Paso A:*

4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - benzonitrilo



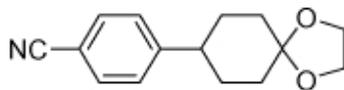
60 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - bromofenilnitrilo (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 21.

ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₅H₁₅NO₂, 241; encontrado: 242 (M + H).

65 *Paso B:*

4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - benzonitrilo

5



10

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 7 - en - 8 - il) - benzonitrilo (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5.

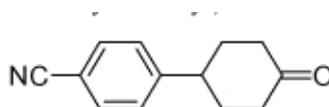
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₅H₁₇NO₂, 243; encontrado: 244 (M + H).

Paso C:

15

4 - (4 - oxo - ciclohexil) - benzonitrilo

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - benzonitrilo (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

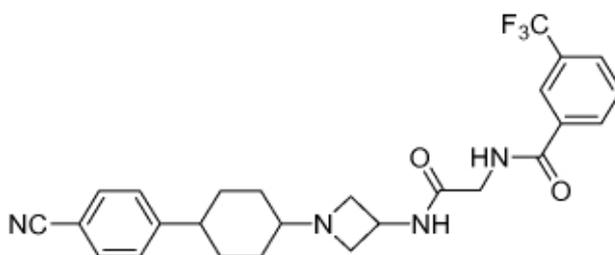
30

Paso D:

N - ({1 - [4 - (4 - ciano - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

35

40



45

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por la aminación reductora de 4 - (4 - oxo - ciclohexil) - benzonitrilo y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

50

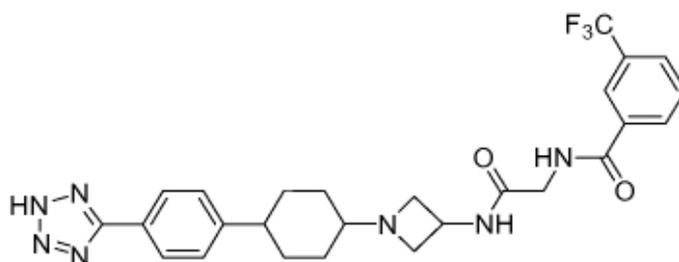
RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 28: N - [(1 - {4 - [4 - (2H - tetrazol - 5 - il) - fenil] - ciclohexil} - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida

55

60

65



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de N - ({1 - [4 - (4 - ciano - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 27) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23.

5 RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,06 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,80 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).

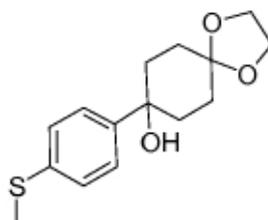
10 **Ejemplo 29: N - ({1 - [4 - (4 - metanosulfonyl - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**

Paso A:

8 - (4 - metilsulfanil - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

15

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - bromo - 1 - metilsulfanil - benceno (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

30 RMN ¹H (CLOROFORMO - *d*) δ: 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 a 7,29 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 4,8, 3,3 Hz, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,5 a 2,21 (m, 4H), 1,80 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 11,1 Hz, 2H).

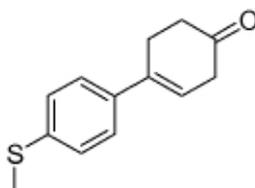
30

Paso B:

4 - (4 - metilsulfanil - fenil) ciclohex - 3 - enona

35

40



45

Se produjo desprotección seguida por la deshidratación cuando 8 - (4 - metilsulfanil - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) se sometió a las condiciones de reacción descritas en el Paso B del Ejemplo 1. El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco.

50 RMN ¹H (CLOROFORMO - *d*) δ: 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,2 a 6,9 (m, 1H), 3,00 - 3,09 (m, 2H), 2,81 - 2,91 (m, 2H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

50

Paso C:

N - ({1 - [4 - (4 - metilsulfanil - fenil) - ciclohex - 3 - enil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

55

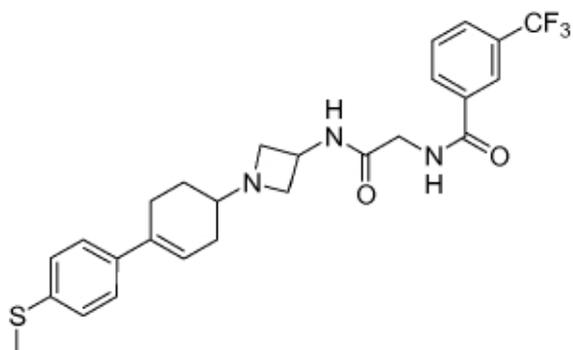
60

65

5

10

15



20 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por la aminación reductora de 4 - (4 - metilsulfanil -
fenil) ciclohex - 3 - enona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 -
trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el
Paso C del Ejemplo 4.

25 RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz,
1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 5,98 (br. s., 1H), 4,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,66 (d, J = 8,1
Hz, 2H), 2,98 - 3,06 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 3H), 2,23 - 2,42 (m, 2H), 1,92 (br. s., 2H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 1,36
- 1,51 (m, 2H).

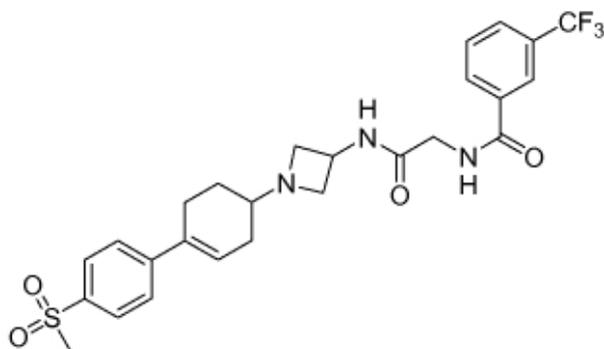
Paso D:

30 N - ({1 - [4 - (4 - metanosulfonil - fenil) - ciclohex - 3 - enil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 -
trifluorometil - benzamida

35

40

45



50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la oxidación de OXONE de N - ({1 - [4 -
(4 - metanosulfonil - fenil) - ciclohex - 3 - enil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil -
benzamida (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 14.
ESI - MS (m / z): Calculado para C₂₆H₂₈F₃N₃O₄S: 535,22; encontrado: 536,2 (M + H).

Paso E:

55 N - ({1 - [4 - (4 - metanosulfonil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil -
benzamida

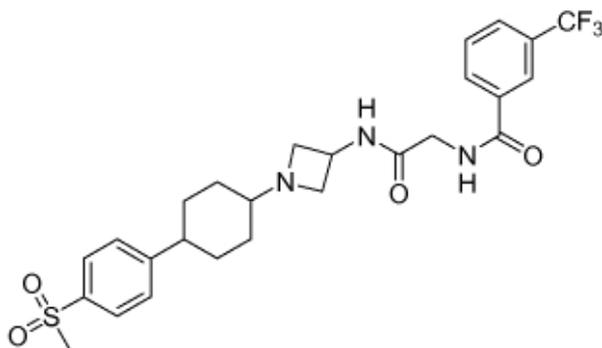
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de N - ((1 - [4 - (4 - metanosulfonyl - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoyl) - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el paso G del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CLORFORMO - d) δ: 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,89 (m, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,59 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,95 (br. s., 1H), 3,66 - 3,76 (m, 2H), 3,04 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,74 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,67 (br. s., 2H), 1,99 - 2,07 (m, 2H), 1,92 (d, J = 13,4 Hz, 4H).

25

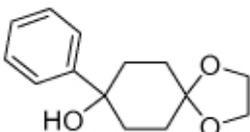
Ejemplo 30: N - {[1 - (4 - hidroxil - 4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoyl] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

30

Paso A:

8 - fenil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

35



40

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - bromo - benceno y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

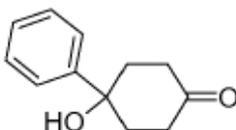
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,02 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 9,5 Hz, 2H).

45

Paso B:

4 - hidroxil - 4 - fenil - ciclohexanona

50



55

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - fenil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

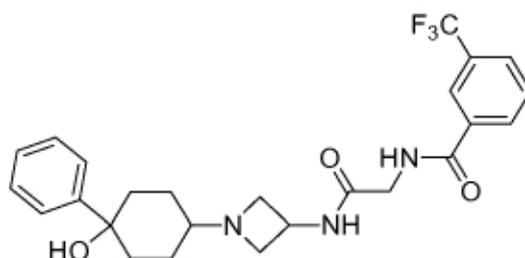
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,18 (m, 4H).

60

Paso C:

N - {[1 - (4 - hidroxil - 4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoyl] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

65



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxí - 4 - fenil - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

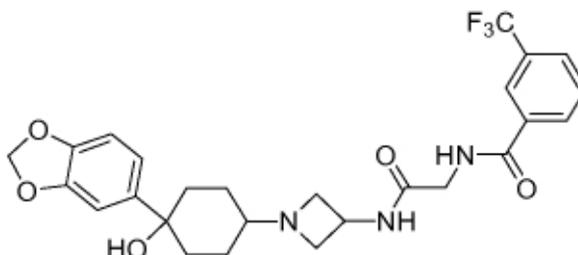
30a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

30b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,30 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 7,22 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 31: N - ({1 - (4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - 4 - hidroxí - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - 4 - hidroxí - ciclohexanona (como se preparó en el Ejemplo 1. Paso B) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

31a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,01 9s, 1H), 6,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, br, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

31b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

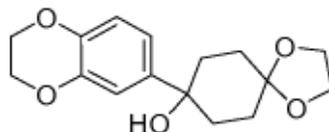
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, br, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 32: N - ({1 - [4 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 6 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

8 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 6 - il) - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol

5



10

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco de y 1,4 - dioxina - espiro [4.5] decano - 8 - ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

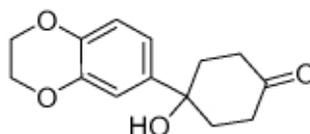
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,00 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

15

Paso B:

4 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 6 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexanona

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 6 - il) - 1,4 - dioxina - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

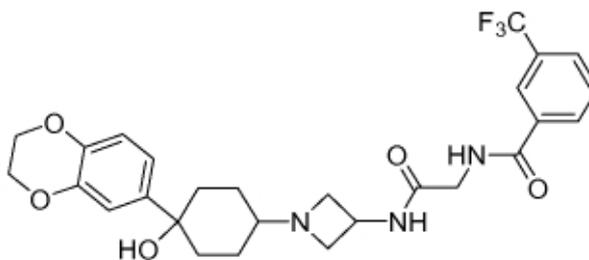
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1H), 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (m, 2H).

35

Paso C:

N - ({1 - [4 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 6 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

40



45

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (2,3 - dihidro - benzo [1,4] dioxina - 6 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

32a: isómero menos polar

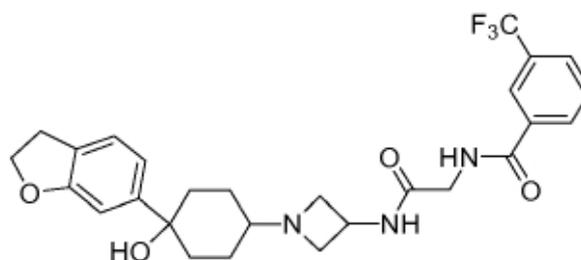
RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

32b: isómero más polar

RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,76 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

65

Ejemplo 33: N - ({1 - [4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (2,3 - dihidro - benzofurano - 6 - il) - 4 - hidroxil - ciclohexanona (como se preparó en el Ejemplo 3, Paso B) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

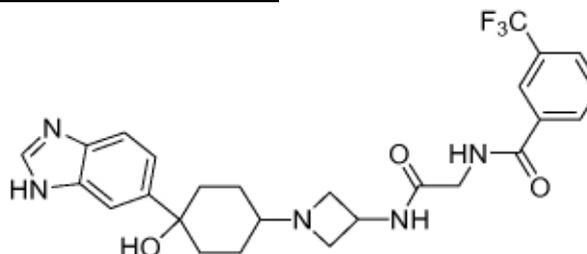
33a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

33b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 9s, 1H), 7,20 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,21 9t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 34: N - (1 - [4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (3H - benzoimidazol - 5 - il) - 4 - hidroxil - ciclohexanona (como se preparó en el Ejemplo 20, Paso B) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

34a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

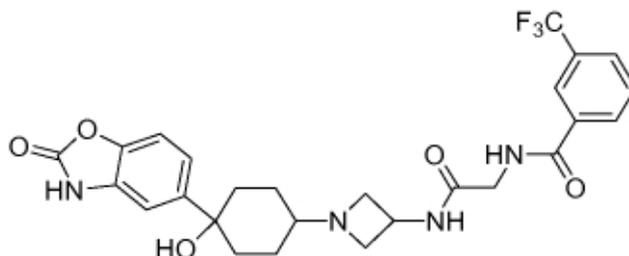
34b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

Ejemplo 35: N - (1 - [4 - hidroxil - 4 - (2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzoaxazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida

5

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 5 - (1 - hidroxio - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzoxazol - 2 - ona (como se preparó en el Ejemplo 5, Paso A) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

20

35a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,75 (s, br, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

25

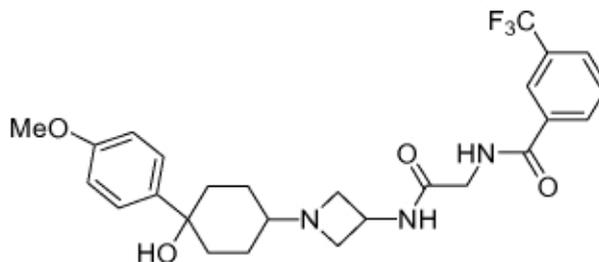
35b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,32 (s, br, 1H), 1,98 (m, 6H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 36: N - ({1 - [4 - hidroxio - 4 - (4 - metoxi - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

30

35



40

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxio - 4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el Ejemplo 7, Paso B) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

45

36a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

50

36b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

55

Ejemplo 37: N - ({1 - [4 - hidroxio - 4 - (3 - metoxi - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

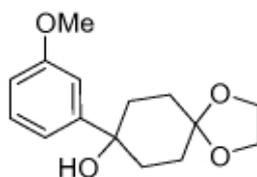
60

Paso A:

8 - (3 - metoxi - fenil) - 1,4 - díoxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol

65

5

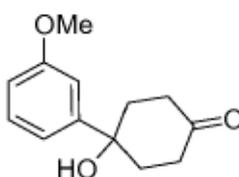


10 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 – bromo – 3 – metoxi – benceno (Aldrich) y 1,4 – dioxo – espiro [4.5] decano – 8 – ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,15 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).

15 *Paso B:*

4 – hidroxí – 4 – (3 – metoxi – fenil) ciclohexanona

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 – (3 – metoxi – fenil) – 1,4 – dioxo – espiro [4.5] decano – 8 – ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

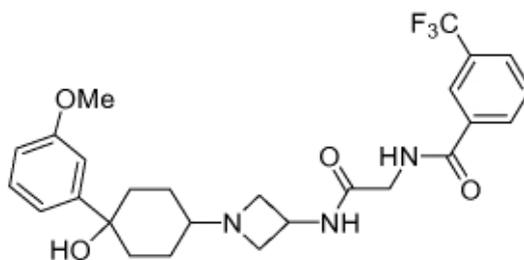
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,20 (m, 2H).

35 *Paso C:*

N – (1 – [4 – hidroxí – 4 – (3 – metoxi – fenil) – ciclohexil] – azetidina – 3 – ilcarbamoil) – metil – 3 – trifluorometil – benzamida

35

40



45

50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 – hidroxí – 4 – (3 – metoxi – fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y *N* – (azetidina – 3 – ilcarbamoilmetil) – 3 – trifluorometil benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

37a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, br, 1H), 2,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

37b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,19 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

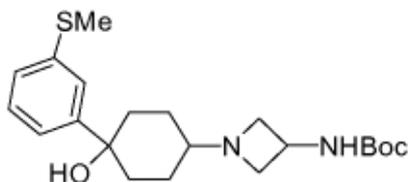
65 **Ejemplo 38: N – (1 – [4 – hidroxí – 4 – (3 – metilsulfanil – fenil) – ciclohexil] – azetidina – 3 – ilcarbamoil) – metil – 3 – trifluorometil – benzamida**

Paso A:

terc - butil éster del ácido {1 - [4 - hidroxí - 4 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - il} carbámico

5

10



15 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - hidroxí - 4 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el Ejemplo 14, Paso B) y *terc - butil éster del ácido azetidina - 3 - il - carbámico* utilizando el procedimiento descrito en el paso D del Ejemplo 1.

Menos fracción polar de la columna de gel de sílice

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,05 (s, br, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Fracción más polar de la columna de gel de sílice

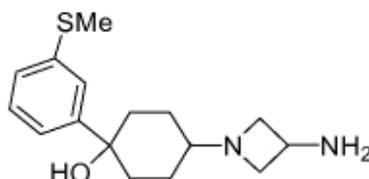
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,05 (s, br, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Paso B:

4 - (3 - amino - azetidina - 1 - il) - 1 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexanol

30

35



40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de *terc - butil éster del ácido {1 - [4 - hidroxí - 4 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - il} carbámico* (como se preparó en el anterior paso, la fracción menos polar) utilizando el procedimiento descrito en el paso E del Ejemplo 1.

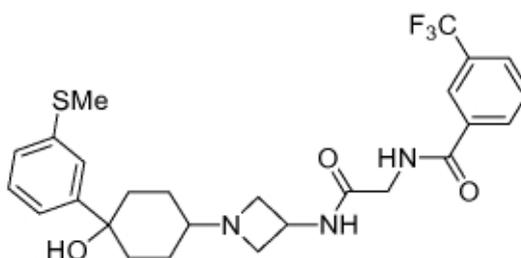
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₆H₂₄N₂OS, 292; encontrado: 293 (M + H).

Paso C:

N - ({1 - [4 - hidroxí - 4 - (3 - metilsulfanil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - il} carbámico) - 3 - il - (3 - trifluorometil - benzamida)

50

55



60

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (3 - amino - azetidina - 1 - il) - 1 - (3 - metilsulfanil - fenil) ciclohexanol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

38a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

65 RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,88 (s,

2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

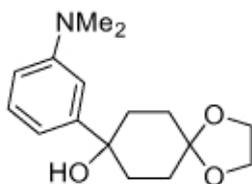
38b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,50 (m, 4H).

Ejemplo 39: N - ({1 - [4 - (3 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

8 - (3 - dimetilamino - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

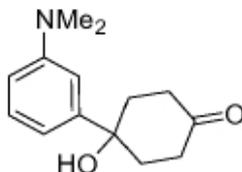


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 1 - bromo - 3 - dimetilamino - benceno (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 4H), 2,98 (s, 6H), 2,98 (s, 6H), 2,15 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Paso B:

4 - (3 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexanona

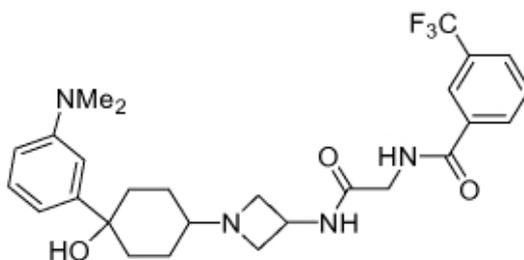


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (3 - dimetilamino - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,90 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,20 (m, 2H).

Paso C:

N - ({1 - [4 - (3 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (3 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

39a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,51 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40 (s, br, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,80 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,45 (m, 2H).

5 **39b.** Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (s, br, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,58 (m, 2H).

10 **Ejemplo 40: N - ({1 - [4 - (4 - hidroxí - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**

Paso A:

15 8 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol



25 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de (4 - bromo - fenilo) terc - butil - dimetil - silano (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

30 Paso B:

4 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] - 4 - hidroxí - ciclohexanona



40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

Paso C:

50 4 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] ciclohex - 3 - enona



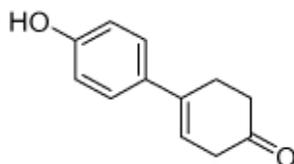
60 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la deshidratación de 4 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] - 4 - hidroxí - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 5.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

65 Paso D:

4 - (4 - hidroxí - fenil) ciclohex - 3 - enona

5



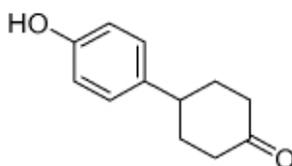
10 Se trató 4 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] ciclohex - 3 - enona (2,0 g, 6,62 mmol) en THF con TBAF (1N en THF, 10 mL, 9,93 mmol) a temperatura ambiente. Tras 10 min, se eliminó el disolvente y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro, que se purificó en una columna de gel de sílice por un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo como eluyentes (desde hexanos puros a acetato de etilo puro) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 7,28 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,95 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,80 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Paso E:

20

4 - (4 - hidroxil - fenil) ciclohexanona



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - (4 - hidroxil - fenil) ciclohex - 3 - enona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 5.

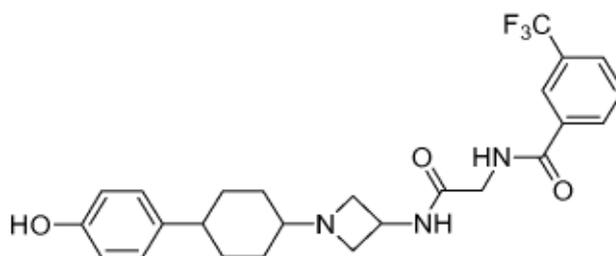
30 RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 7,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Paso F:

35

N - ({1 - [4 - (4 - hidroxil - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

40



45

50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (4 - hidroxil - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

40a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

55 RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (s, br, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,50 (m, 4H).

40b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

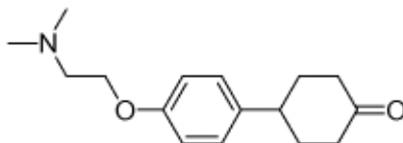
60 RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 41: N - [(1 - {4 - [4 - (2 - dimetilamino - etoxi) - fenil] - ciclohexil} - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida

65 Paso A:

4 - [4 - (2 - dimetilamino - etoxi) - fenil] ciclohexanona

5



10

15

En una solución de 4 - (4 - hidroxí - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el Ejemplo 40, Paso E, 2,4 g, 12,6 mmol), N, N - dimetiletanolamina (Aldrich, 3,37 g, 37,8 mmol) y trifenilfosfina (Aldrich, 9,91 g, 37,8 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (7,44 mL, 37,8 mmol) en THF (15 mL) en atmósfera de Ar. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro, que se purificó en una columna de gel de sílice por un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo como eluyentes (desde hexanos puros a acetato de etilo puro) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

20

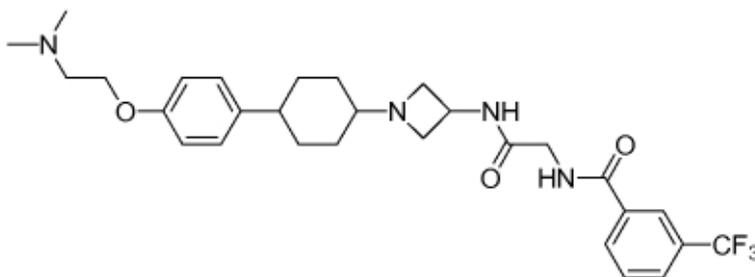
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 a 7,21 (2H, dd), 6,81 - 6,86 (2H, dd), 4,1 - 4,6 (2H, m), 3,51 (1H, m), 2,69 - 2,73 (2H, m), 2,47 - 2,50 (2H, m), 2,32 - 2,34 (4H, m), 2,24 (6H, s), 1,67 - 1,73 (2H, m).

Paso B:

N - [(1 - {4 - [4 - (2 - dimetilamino - etoxi) - fenil] - ciclohexil} - azetidina - 3 - ilcarbamoi) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida

25

30



35

40

El compuesto del título se preparó a partir de 4 - [4 - (2 - dimetilamino - etoxi) - fenil] ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) de acuerdo con el procedimiento de aminación reductora general en el Paso C del Ejemplo 4.

Se detectó una mezcla de relación 4:1 de dos isómeros a partir de LC. ESI - MS (m / z): Calculado para C₂₉H₃₇F₃N₄O₃, 546; encontrado: 547 [M + H].

45

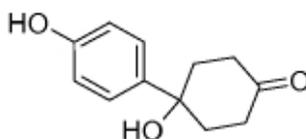
Ejemplo 42: N - [(1 - [4 - hidroxí - 4 - (4 - hidroxí - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoi) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

4 - hidroxí - 4 - (4 - hidroxí - fenil) ciclohexanona

50

55



60

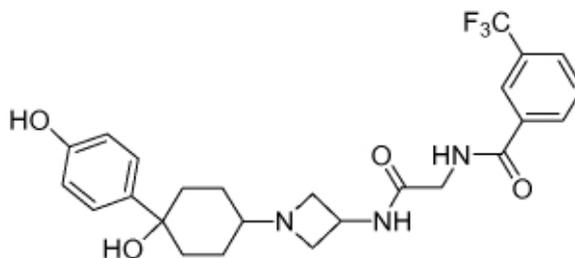
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por desprotección de TBAF de 4 - [4 - (terc - butil - dimetil - silanilo) - fenil] - 4 - hidroxí - ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en el paso D del Ejemplo 40.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

65

Paso B:

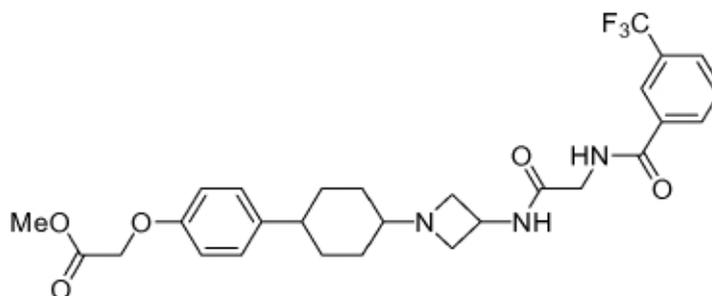
N - ({1 - [4 - hidroxil - 4 - (4 - hidroxil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxil - 4 - (4 - hidroxil - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 43: metil éster del ácido 3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil} fenoxil} acético



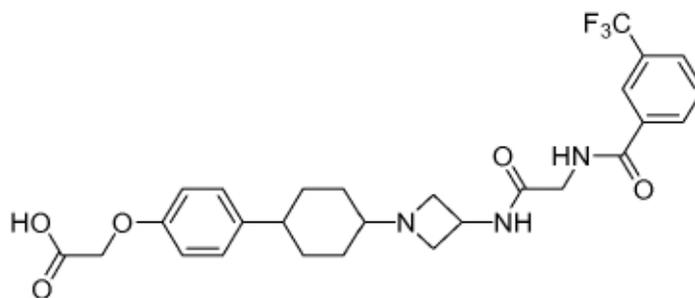
Se trató N - ({1 - [4 - (4 - hidroxil - fenil) ciclohexil] azetidina - 3 - ilcarbamoil} metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 40, isómero menos polar, 250 mg, 0,53 mmol) en DMF (5 mL) con Cs₂CO₃ (260 mg, 0,80 mmol) seguido de metil éster del ácido bromo acético (Aldrich, 92 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó gradualmente a 60 °C durante 4 horas y después se dejó enfriar. El sólido se filtró y se eliminó DMF al vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo 3 veces con un "cóctel" de cloroformo / IPA (~ 3:1, v / v). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo, que se purificó por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5 % de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,22 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 1,85 (2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 44: ácido 3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil} fenoxil} acético

5

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por hidrólisis de metil éster del ácido 3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - il} ciclohexil) fenoxi] acético (como se preparó en el Ejemplo 43) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

20

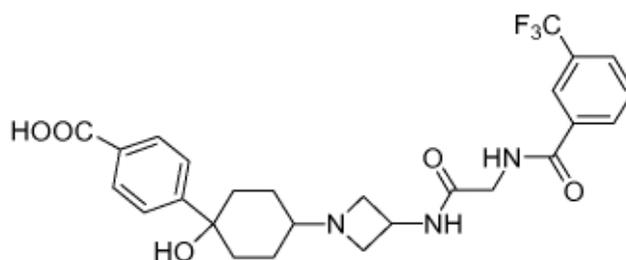
RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,50 (m, 4H).

Ejemplo 45: ácido 4 - (1 - hidroxí - 4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acetilamino] - azetidina - 1 - il} - ciclohexil) - benzoico

25

30

35



40

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de metil éster del ácido 4 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) benzoico (como se preparó en el Ejemplo 9, Paso B) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4 seguido por hidrólisis catalizada por base del éster utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

45

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 46: N - ({1 - [4 - hidroxí - 4 - (3 - hidroxí - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

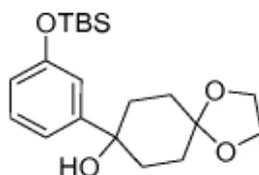
50

Paso A:

terc - butil - dimetil - silaniloxi) - fenil] - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol

55

60



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco de y 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

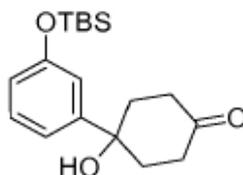
65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,10 (t, J = 8,5 Hz, 4H), 1,80 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

Paso B:

4 - [3 - (terc - butil - dimetil - silaniloxi) - fenil] - 4 - hidroxil - ciclohexanona

5



10

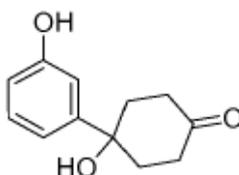
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

Paso C:

4 - hidroxil - 4 - (3 - hidroxil - fenil) ciclohexanona

20



25

30

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por desprotección de TBAF de 4 - [3 - (terc - butil - dimetil - silaniloxi) - fenil] - 4 - hidroxil - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el paso D del Ejemplo 40.

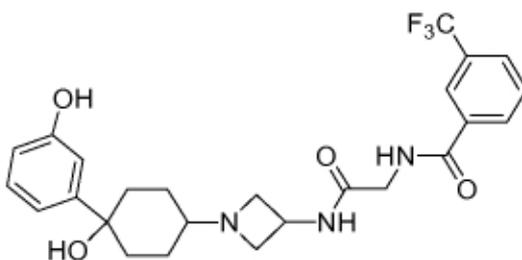
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₂H₁₄O₃, 206; encontrado: 207 (M + H).

35

Paso D:

N - ({1 - [4 - hidroxil - 4 - (3 - hidroxil - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

40



45

50

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxil - 4 - (3 - hidroxil - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

55

46a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

60

46b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

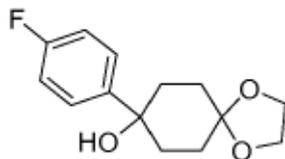
65 **Ejemplo 47: N - ({1 - [4 - (4 - fluoro - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**

Paso A:

8 - (4 - fluoro - fenil) - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol

5

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - fluoro - fenil - bromuro (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 2H), 4,00 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

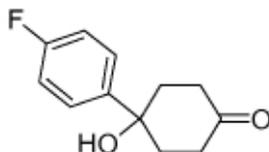
Paso B:

20

4 - (4 - fluoro - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexanona

25

30



35

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (4 - fluoro - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, J = 8,0, 6,2 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,03 (m, 2H).

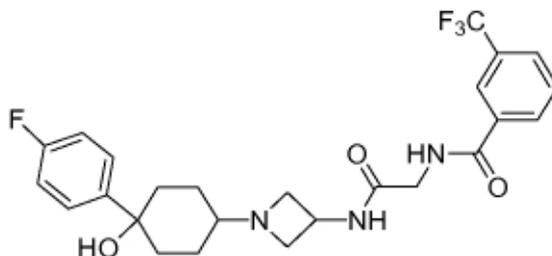
Paso C:

40

N - ({1 - [4 - (4 - fluoro - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

45

50



55

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (4 - fluoro - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

60

47a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,24 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,42 (m, 2H).

65

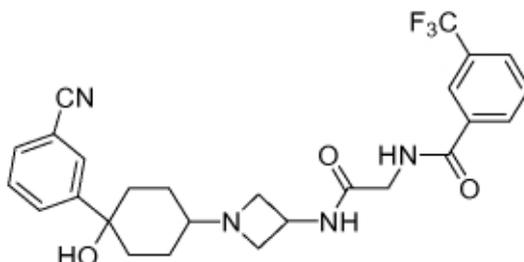
47b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (m, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85 - 1,48 (m, 6H).

5 **Ejemplo 48: N - ({1 - [4 - (3 - ciano - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**

10

15



20

Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos por aminación reductora de 3 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - benzonitrilo (como se preparó el Ejemplo 8, Paso B) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

25 **48a**: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (s, br, 1H), 6,85 (s, br, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,21 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,48 (m, 4H).

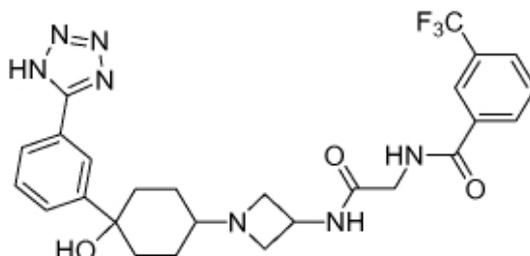
30 **48b**: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (m, J = 7,5, 6,0 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,66 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

35 **Ejemplo 49: N - [(1 - {4 - hidroxil - 4 - [3 - (1H - tetrazol - 5 - il) - fenil] - ciclohexil} - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil] - 3 - trifluorometil - benzamida**

40

45



50 Se disolvieron TMSN₃ (Fluka, 50 mg, 0,42 mmol), TBAF (Aldrich, 1.0N en THF, 0,5 mL, 0,5 mmol) y N - ({1 - [4 - (3 - ciano - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 48, isómero menos polar, 70 mg, 0,14 mmol) en THF (2 mL) y agua (0,5 mL) del disolvente mezclado. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción cruda se cargó en una columna de gel de sílice utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (desde acetato de etilo puro al 5 % a NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

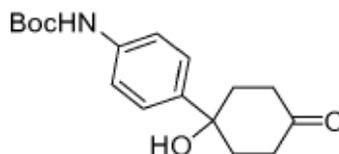
60 **Ejemplo 50: terc - butil éster del ácido [4 - (1 - hidroxil - 4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acetilamino] - azetidina - 1 - il} - ciclohexil) - fenil] - carbámico**

Paso A:

terc - butil éster del ácido [4 - fenil (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil)] carbámico

65

5



10

15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de terc - butil éster del ácido [4 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] - carbámico utilizando el procedimiento descrito en el paso B del Ejemplo 1.

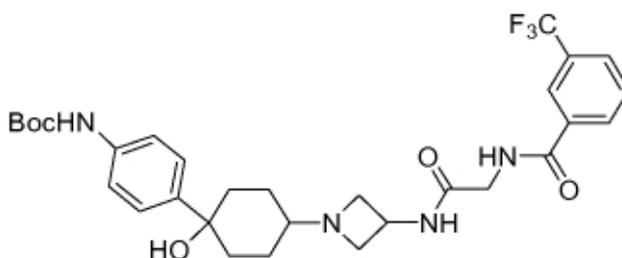
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₇H₂₃NO₄, 305; encontrado: 306 (M + H).

Paso B:

20

terc - butil éster del ácido [4 - (1 - hidroxí - 4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acetilamino] - azetidina - 1 - il} - ciclohexil) - fenil] - carbámico

25



30

35

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de terc - butil éster del ácido [4 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) fenil] carbámico (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

40

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,32 (m, 2H).

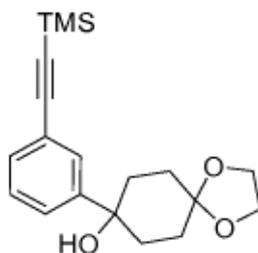
Ejemplo 51: N - ({1 - [4 - (3 - etinil - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

45

Paso A:

8 - (3 - trimetilsilaniletinil - fenil) - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] decano - 8 - ol

50



55

60

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de (4 - bromo - feniletinil) trimetil - silano (Aldrich) y 1,4 - dioxá - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

65

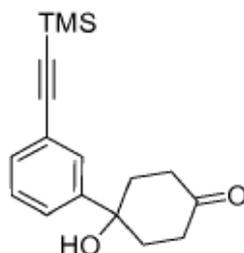
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,20 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

Paso B:

4 - hidroxí - 4 - (3 - trimetilsilaniletinil - fenil) ciclohexanona

5

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 8 - (3 - trimetilsilaniletinil - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

20

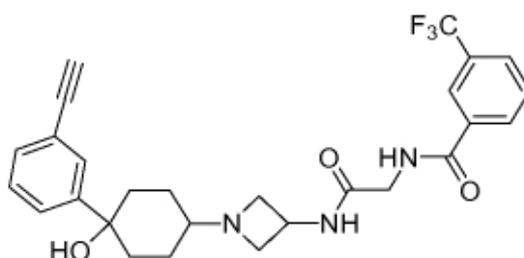
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (s, 1H).

Paso C:

25

N - ({1 - [4 - (3 - Etinil - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

30



35

40

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxí - 4 - (3 - trimetilsilaniletinil - fenil) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4 seguida de una producción de TBAF utilizando el procedimiento descrito en el paso D del Ejemplo 40.

45

51a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (s, br, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

50

51b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,70 (s, br, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (m, 2H).

55

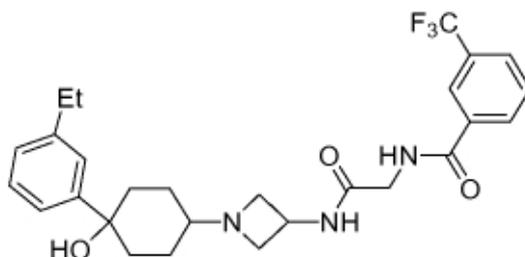
Ejemplo 52: N - ({1 - [4 - (3 - etil - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

60

65

5

10



15

20

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por hidrogenación de N - ((1 - [4 - (3 - etil - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 51, isómero menos polar) utilizando el procedimiento descrito en el Paso G del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

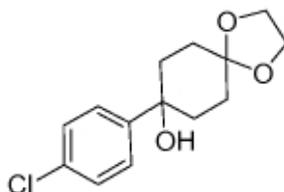
Ejemplo 53: N - ((1 - [4 - (4 - cloro - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

25

Paso A:

8 - (4 - cloro - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

30



35

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - bromoclorobenceno (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

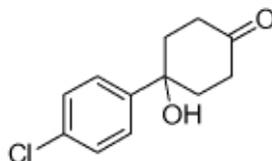
RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 2,51 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,7 a 2,22 (m, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), 1,78 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 10,6 Hz, 2H).

40

Paso B:

4 - (4 - cloro - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexanona

45



50

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8 - (4 - cloro - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior), utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

55

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 2,38 (br. s., 2H), 2,28 (s, 2H), 2,18 (d, J = 2,3 Hz, 2H).

Paso C:

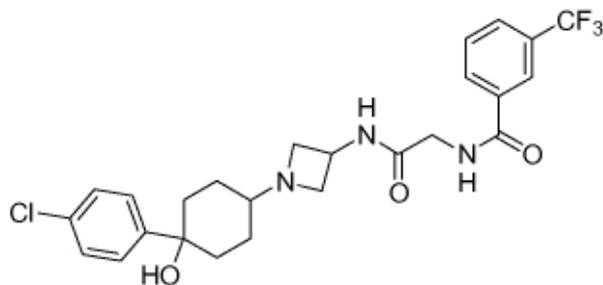
N - ((1 - [4 - (4 - cloro - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

60

65

5

10



15

20

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (4 - cloro - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoylmetil) - 3 - trifluorometil benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4,

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,55 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (br s., 1H), 2,9 a 2,20 (m, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 4H), 1,32 - 1,51 (m, 4H).

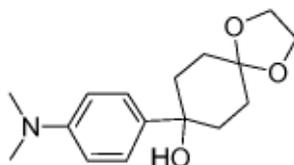
Ejemplo 54: N - (1 - [4 - (4 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoyl) - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

25

Paso A:

8 - (4 - dimetilamino - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

30



35

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - bromodimetilamina (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 a 7,26 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,14 a 2,19 (m, 2H), 2,01 (s, 2H).

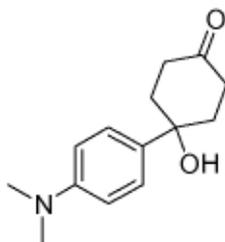
40

Paso B:

4 - (4 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexanona

45

50



55

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8 - (4 - dimetilamino - fenil) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior), utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,31 - 7,44 (m, J = 9,1 Hz, 2H), 6,67 - 6,77 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 2H), 2,25 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,14 a 2,22 (m, 2H).

60

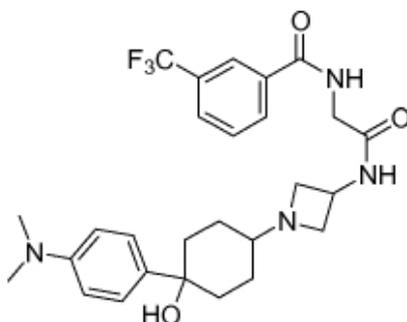
Paso C:

N - (1 - [4 - (4 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoyl) - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

65

5

10



15

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - (4 - dimetilamino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

20

54a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,12 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,8, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,44 (s br., 1H), 3,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,55 (br s., 2H), 2,16 - 2,30 (m, 6H), 1,72 - 1,87 (m, 4H), 1,53 - 1,61 (m, 2H), 1,29 - 1,42 (m, 2H).

25

54b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 - 6,82 (m, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,66 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,1 - 3,13 (m, 2H), 2,86 - 2,95 (m, 6H), 2,55 (br s, 1H), 1,63 - 1,90 (m, 4H), 1,48 - 1,61 (m, 4H).

30

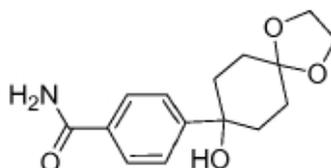
Ejemplo 55: N - (1 - [4 - (4 - benzamida) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

4 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - benzamida

35

40



45

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - bromobenzamida (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

50

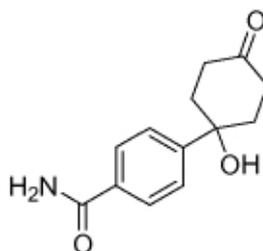
RMN ¹H (MeOH) δ: 7,77 - 7,90 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,63 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 4H), 2,5 - 2,23 (m, 4H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 2H).

Paso B:

4 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - benzamida

55

60



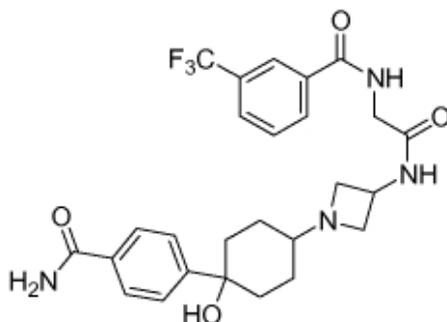
65

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 4 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] dec - 8 - il) benzamida (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,79 - 7,95 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 2,94 (td, J = 15,3, 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 4H), 2,12 (s, 2H).

Paso C:

N - ((1 - [4 - (4 - benzamida) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos por aminación reductora de 4 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) - benzamida (como se preparó en el paso anterior) y *N* - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4,

55a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 2H), 7,47 - 7,66 (m, 2H), 6,89 - 7,09 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 16,7, 5,8 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,62 - 2,78 (m, 1H), 2,7 a 2,25 (m, 2H), 1,99 - 2,06 (m, 2H), 1,81 (br. s., 2H), 1,70 (d, J = 11,1 Hz, 2H).

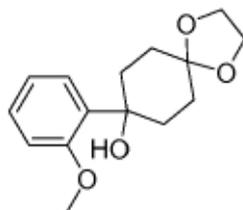
55b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,8 - 8,17 (m, 1H), 7,93 - 8,07 (m, 1H), 7,77 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,40 (br. s., 1H), 6,78 - 6,91 (m, 1H), 4,44 (br. s., 1H), 4,6 - 4,15 (m, 2H), 3,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 2H), 1,73 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,26 - 1,33 (m, 4H).

Ejemplo 56: *N* - ((1 - [4 - hidroxí - 4 - (2 - metoxí - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

8 - (2 - metoxí - fenil) - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] decano - 8 - ol



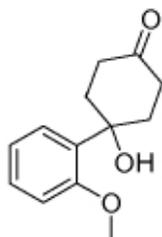
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 2 - bromoanisól (Aldrich) y 1,4 - dioxá - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,31 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 6,7, 4,2 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,50 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,26 (m, 2H), 2,5 a 2,12 (m, 4H), 2,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Paso B:

4 - hidroxí - 4 - (2 - metoxí - fenil) ciclohexanona

5



10

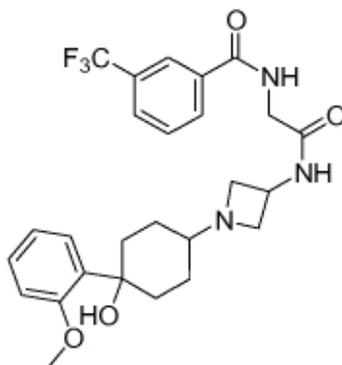
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8-(2-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-ol (como se preparó en el paso anterior), utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

15 RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,32 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,91 - 7,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,80 - 3,02 (m, 2H), 2,19 - 2,39 (m, 6H).

Paso C:

20 N - ({1 - [4 - hidroxí - 4 - (2 - metoxi - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

25



30

35

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4-hidroxí - 4 - (2 - metoxi - fenil) - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

40

56a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

45 RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 a 7,26 (m, 1H), 6,82 - 7,01 (m, 1H), 4,38 - 4,62 (m, 1H), 4,12 - 4,25 (m, 4H), 2,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,25 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 2,8 - 2,22 (m, 2H), 1,81 - 1,96 (m, 4H), 1,75 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,34 - 1,49 (m, 2H).

45

56b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

50 RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 2H), 6,90 - 7,01 (m, 1H), 4,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,1, 5,1 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 11,1, 4,0 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 3H), 2,41 - 2,57 (m, 2H), 2,10 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 19,2 Hz, 2H).

50

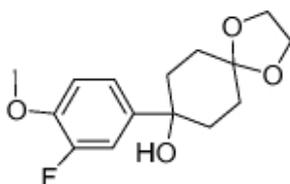
Ejemplo 57: N - ({1 - [4 - (3 - fluoro - 4 - metoxi - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

55

Paso A:

8 - (3 - fluoro - 4 - metoxi - fenil) - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol

60



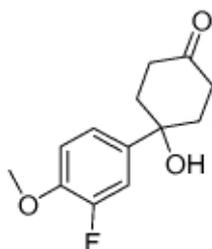
65

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 – bromo – 2 – fluoro - anisol (Aldrich) y 1,4 – dioxo - espiro [4.5] decano – 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,5 - 7,11 (m, 2H), 6,86 - 6,98 (m, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 1,86 - 2,01 (m, 4H), 1,60 - 1,68 (m, 2H), 1,47 - 1,57 (m, 2H).

Paso B:

4 - (3 – fluoro – 4 – metoxi - fenil) – 4 – hidroxi - ciclohexanona

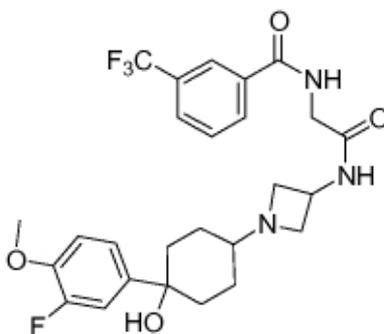


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8 - (3 – fluoro – 4 – metoxi - fenil) - 1,4 – dioxo - espiro [4.5] decano – 8 - ol (como se preparó en el anterior paso) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 – 7,19 (m, 1H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,76 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,6 – 2,23 (m, 4H), 1,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

Paso C:

N - ({1 - [4 - (3 – fluoro – 4 – metoxi - fenil) – 4 – hidroxi - ciclohexil] – azetidina – 3 - ilcarbamoil} - metil) – 3 – trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 – hidroxi – 4 - (4 – hidroxi - fenil) - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina – 3 - ilcarbamoilmetil) – 3 – trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

57a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,12 (s, 1H), 7,97 - 8,09 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,65 (m, 1H), 7,11 – 7,22 (m, 2H), 6,86 - 6,98 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,38 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (br. s., 1H), 1,98 - 2,17 (m, 2H), 1,66 - 1,82 (m, 2H), 1,41 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 1,21 - 1,34 (m, 2H).

57b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

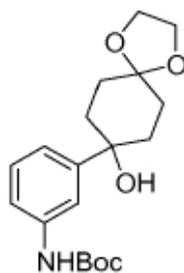
RMN ¹H (MeOH) δ: 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,3 a 7,21 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,89 - 4,07 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 2,71 - 2,85 (m, 2H), 2,61 (br. s., 2H), 1,57 - 1,82 (m, 2H), 1,18 - 1,37 (m, 2H).

Ejemplo 58: N - ({1 - [4 - (3 – amino - fenil) – 4 – hidroxi - ciclohexil] – azetidina – 3 - ilcarbamoil} - metil) – 3 – trifluorometil - benzamida

Paso A:

terc - butil éster del ácido [3 - (8 – hidroxi - 1,4 – dioxo - espiro [4.5] dec – 8 – il) fenil] carbámico

5



10

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de N - boc - 3 - bromoanilina (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

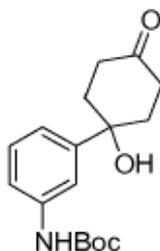
RMN ^1H (MeOH) δ : 7,54 (s, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,19 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,00 - 2,21 (m, 4H), 1,78 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

15

Paso B:

terc - butil éster del ácido [3 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) - fenil] carbámico

20



25

30

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de *terc - butil éster del ácido [3 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - fenil] carbámico* (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ^1H (MeOH) δ : 7,61 (s, 1H), 7,14 - 7,41 (m, 3H), 2,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,22 - 2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,6 - 2,15 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

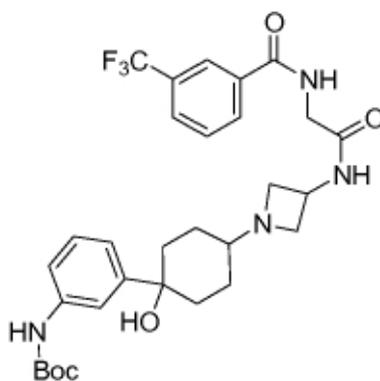
35

Paso C:

terc - butil éster del ácido [3 - (1 - hidroxí - 4 - {3 - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acetilamino] - azetidina - 1 - il} - ciclohexil) - fenil] - carbámico

40

45



50

55

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de *terc - butil éster del ácido [3 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) fenil] carbámico* (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

60

Isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ^1H (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 1H), 7,16 - 7,36 (m, 3H), 4,66 (br s., 1H), 4,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,37 (br. s., 1H), 2,23 - 2,32 (m, 2H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,32 - 1,46 (m, 2H).

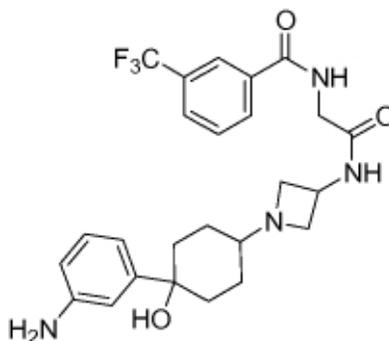
65

Isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 - 7,18 (m, 3H), 4,66 (s, 1H), 4,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,32 - 2,44 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,79 - 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,68 (m, 4H), 1,45 - 1,59 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Paso D:

N - (1 - (4 - (3 - amino - fenil) - 4 - hidroxil - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida



A una solución de terc - butil éster del ácido [3 - (1 - hidroxil - 4 - { - [2 - (3 - trifluorometil - benzoilamino) - acetilamino] azetidina - 1 - il} - ciclohexil) - fenil] carbámico (como se preparó en el paso anterior, 25 mg) en DCM (1 mL) se añadió HCl 4N (200 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío dando como resultado el compuesto del título.

58a: isómero menos polar del paso C

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,88 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 6,55 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,95 - 4,00 (m, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 4H), 2,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,30 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,40 - 1,53 (m, 2H), 1,26 - 1,40 (m, 2H).

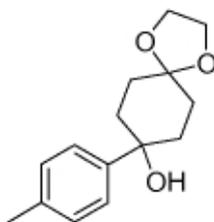
58b: isómero más polar del paso C

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,39 (br s., 4H), 2,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,30 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,95 (m, 8H).

Ejemplo 59 N - (1 - (4 - hidroxil - 4 - p - tolil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil) metil - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

8 - p - tolil - 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ol



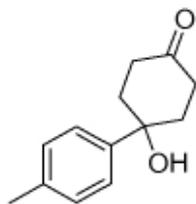
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 4 - bromotolueno (Aldrich) y 1,4 - dioxa - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,31 - 7,45 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,9 - 7,21 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,96 - 2,18 (m, 4H), 1,77 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,59 - 1,71 (m, 2H).

Paso B:

4 - hidroxil - 4 - p - tolil - ciclohexanona

5



10 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8 - p - toliil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

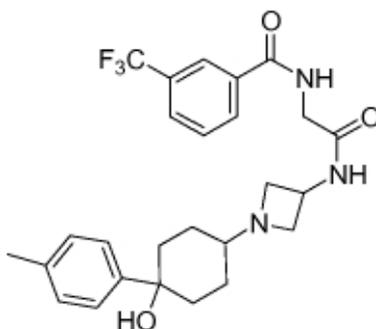
15 RMN ¹H (MeOH) δ: 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,81 - 2,97 (m, 3H), 2,22 - 2,38 (m, 4H), 2,11 (dd, J = 14,3, 3,2 Hz, 2H).

15

Paso C:

N - {[1 - (4 - hidroxil - 4 - p - toliil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

20



25

30

35 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxil - 4 - p - toliil - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

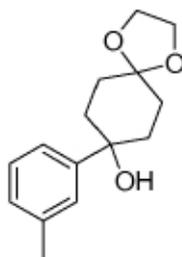
40 RMN ¹H (MeOH) δ: 8,19 - 8,29 (m, 1H), 8,9 - 8,17 (m, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 7,11 - 7,25 (m, 2H), 4,8 - 4,14 (m, 1H), 4,1 - 4,8 (m, 2H), 3,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,89 - 3,06 (m, 2H), 2,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 2,30 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 2H), 1,43 - 1,65 (m, 2H).

45 **Ejemplo 60: N - {[1 - (4 - hidroxil - 4 - m - toliil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida**

Paso A:

8 - m - toliil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

50



55

60

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 3 - bromotolueno (Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

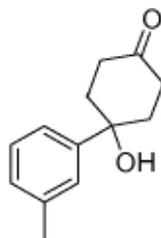
65 RMN ¹H (MeOH) δ: 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 4H), 2,6 - 2,20 (m, 4H), 1,97 - 2,06 (m, 3H), 1,76 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 10,6 Hz, 2H).

Paso B:

4 - hidroxí - 4 - m - tolil - ciclohexanona

5

10



15 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8 - m - tolil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,34 - 2,39 (m, 4H), 2,24 - 2,33 (m, 2H), 2,6 - 2,16 (m, 2H).

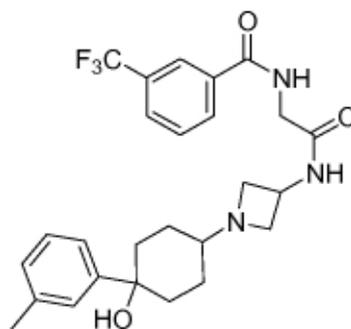
20

Paso C:

N - {[1 - (4 - hidroxí - 4 - m - tolil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

25

30



35

40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxí - 4 - m - tolil - ciclohexanona (como se preparó en el Paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,72 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 2,77 - 2,94 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (d, J = 13,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,83 (m, 4H).

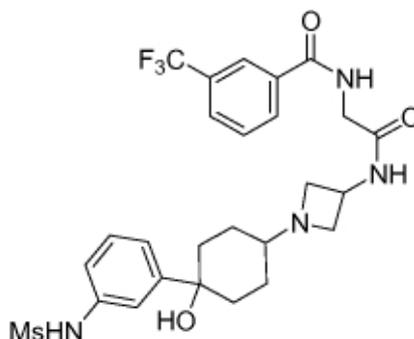
45

Ejemplo 61: N - ([1 - [4 - hidroxí - 4 - (3 - metanosulfonilamino - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

50

55

60



65 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por mesilación de N - ([1 - [4 - (3 - amino - fenil) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 58) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.

ESI - MS (m / z): Calculado para C₂₆H₃₁F₃N₄O₅S, 568; encontrado: 569 (M + H).

Ejemplo 62: N - ({1 - [4 - (1,3 - dimetil - 2 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - benzoimidazol - 5 - il) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

5 *Paso A:*
5 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxolano - espiro [4.5] decano - 8 - il) - 1,3 - dimetil - 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - ona



20 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 5 - bromo - 1,3 - dimetil - 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - ona (preparado por metilación de 5 - bromo - 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - ona de Pharmlab) y 1,4 - dioxolano - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,02 (br s, 4H), 3,43 (d, J = 9,1 Hz, 6H), 2,08 - 2,33 (m, 4H), 1,83 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

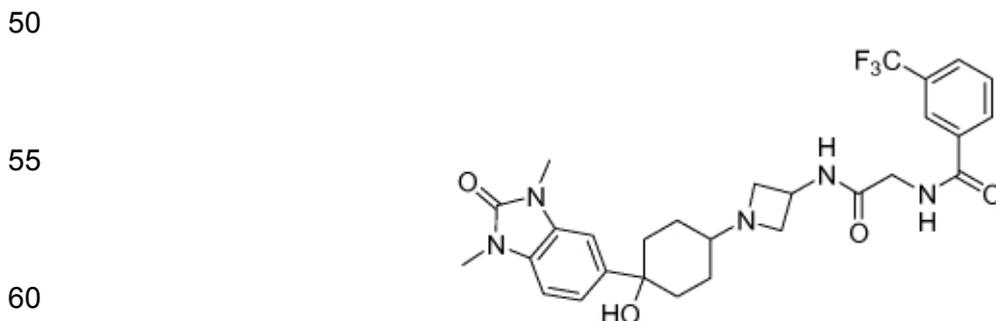
25 *Paso B:*
5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 1,3 - dimetil - 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - ona



40 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 5 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxolano - espiro [4.5] decano - 8 - il) - 1,3 - dimetil - 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - ona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,21 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 3,34 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,89 - 3,05 (m, 2H), 2,38 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 3,5 Hz, 4H)

45 *Paso C:*
N - ({1 - [4 - (1,3 - dimetil - 2 - oxo - 2,3 - dihidro - 1H - benzoimidazol - 5 - il) - 4 - hidroxil - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



65 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 1,3 - dimetil - 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - ona (como se preparó en el anterior paso) y N -

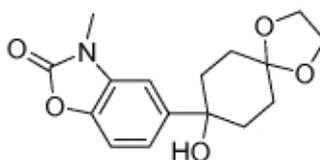
(azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,4 a 7,14 (m, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 4,40 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,95 (m, 2H), 3,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,30 (s, 6H), 2,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,26 - 2,36 (m, 1H), 2,8 - 2,22 (m, 2H), 1,74 - 1,83 (m, 2H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo 63: N - (1 - [4 - hidroxil - 4 - (3 - metil - 2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzooxazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

5 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - 3 - metil - 3H - benzooxazol - 2 - ona

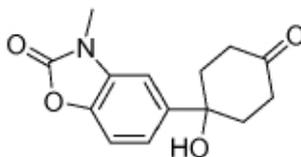


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 5 - bromo - 3 - metil - 3H - benzooxazol - 2 - ona (preparado por metilación de 5 - bromo - 3H - benzooxazol - 2 - ona de Aldrich) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CLOROFORMO - d) δ: 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,7 - 7,14 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,04 - 2,22 (m, 4H), 1,83 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H)

Paso B:

5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 3 - metil - 3H - benzooxazol - 2 - ona

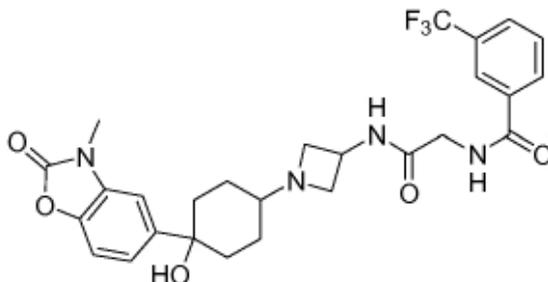


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 5 - (8 - hidroxil - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - il) - 3 - metil - 3H - benzooxazol - 2 - ona (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,84 - 3,01 (m, 2H), 2,24 - 2,44 (m, 4H), 2,15 (d, J = 11,9 Hz, 2H)

Paso C:

N - (1 - [4 - hidroxil - 4 - (3 - metil - 2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzooxazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil) - metil - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 5 - (1 - hidroxil - 4 - oxo - ciclohexil) - 3 - metil - 3H - benzooxazol - 2 - ona (como se preparó en el Paso anterior) y N - (azetidina - 3 -

ilcarbamoilmetil) – 3 – trifluorometil – benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

63a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,99 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,94 (m, 2H), 1,43 - 1,57 (m, 4H).

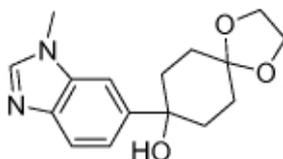
63b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,71 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,19 - 2,34 (m, 1H), 1,78 - 1,93 (m, 4H), 1,67 - 1,76 (m, 2H), 1,50 - 1,67 (m, 2H)

Ejemplo 64: N - ({1 - [4 - hidroxí - 4 - (3 - metal - 3H - benzoimidazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

8 - (3 - metil - 3H - benzoimidazol - 5 - il) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol

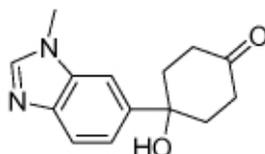


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 5 - bromo - 1 - metil - 1H - benzoimidazol (preparado por metilación de 5 - bromo - 1H - benzoimidazol) y 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 3,33 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,17 - 2,32 (m, 2H), 2,7 - 2,17 (m, 2H), 1,85 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 15,7 Hz, 2H)

Paso B:

4 - hidroxí - 4 - (3 - metil - 3H - benzoimidazol - 5 - il) ciclohexanona

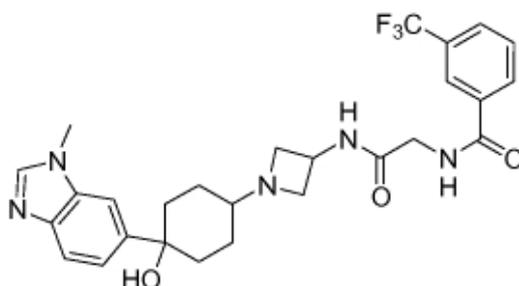


El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 8 - (3 - metil - 3H - benzoimidazol - 5 - il) - 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ol (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 3,80 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,76 - 2,90 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 2H), 2,21 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 2H).

Paso C:

N - ({1 - [4 - Hidroxí - 4 - (3 - metil - 3H - benzoimidazol - 5 - il) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - hidroxí - 4 - (3 - metil - 3H - benzoimidazol - 5 - il) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

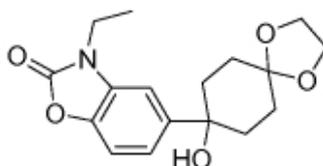
5 RMN ¹H (MeOH) δ: 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 - 7,94 (m, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 1H), 7,49 - 7,67 (m, 2H), 4,50 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,3 - 4,9 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 2,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,28 - 2,37 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,57 - 1,71 (m, 2H), 1,36 - 1,53 (m, 2H).

10 **Ejemplo 65: N - ({1 - [4 - (3 - etil - 2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzooxazol - 5 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida**

Paso A:

3 - etil - 5 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] dec - 8 - il) - 3H - benzooxazol - 2 - ona

15



20

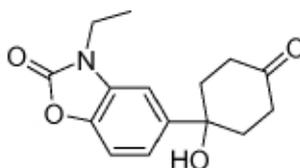
25 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de 5 - bromo - 3 - etil - 3H - benzooxazol - 2 - ona (preparado por etilación de 5 - bromo - 3H - benzooxazol - 2 - ona) y 1,4 - dioxá - espiro [4.5] decano - 8 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso A del Ejemplo 1.

RMN ¹H (MeOH) δ: 7,37 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 - 4,04 (m, 3H), 3,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,33 (dt, J = 3,1, 1,6 Hz, 4H), 2,4 a 2,24 (m, 4H), 1,79 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 11,4 Hz, 2H)

30 Paso B:

3 - etil - 5 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona

35



40

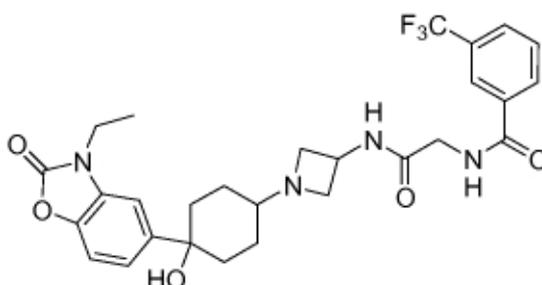
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la desprotección de 3 - etil - 5 - (8 - hidroxí - 1,4 - dioxá - espiro [4.5] dec - 8 - il) - 3H - benzooxazol - 2 - ona utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 1.

45 ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₅H₁₇NO₄: 275,1; encontrado: 276,2 (M + H).

Paso C:

N - ({1 - [4 - (3 - etil - 2 - oxo - 2,3 - dihidro - benzooxazol - 5 - il) - 4 - hidroxí - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

50



55

60

65 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 3 - etil - 5 - (1 - hidroxí - 4 - oxo - ciclohexil) - 3H - benzooxazol - 2 - ona (como se preparó en el Paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

65a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,60 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,15 a 2,31 (m, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,44 - 1,59 (m, 4H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

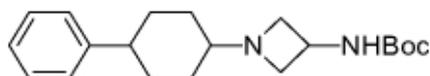
65b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,50 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,23 - 2,35 (m, 1H), 1,78 - 1,92 (m, 4H), 1,70 - 1,78 (m, 2H), 1,55 - 1,68 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 66: 2 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

terc - butil éster del ácido [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] carbámico



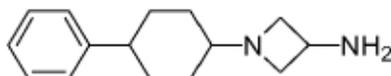
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - fenil - ciclohexanona y terc - butil éster del ácido de azetidina 3 - il - carbámico utilizando el procedimiento descrito en el Paso D del Ejemplo 1.

Fracción menos polar de la columna de gel de sílice recogida

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (m, 4H), 7,15 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,90 (s, br, 1H), 4,28 (s, br, 1H), 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (s, br, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Paso B:

Sal de TFA (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilamina

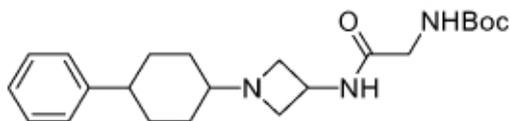


El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de la desprotección de TFA de terc - butil éster del ácido [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] carbámico (como se preparó en el Paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso E del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Paso C:

terc - butil éster del ácido {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) ilcarbamoil azetidina - 3 -] metil} carbámico



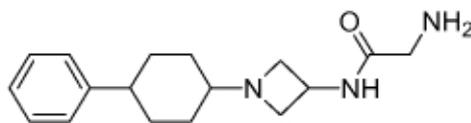
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA de (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilamina (como se preparó en el Paso anterior) y ácido terc - butoxicarbonilamino - acético (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 5,21 (s, br, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,05 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso D:

sal de TFA de 2 - amino - N - [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] acetamida

5



10

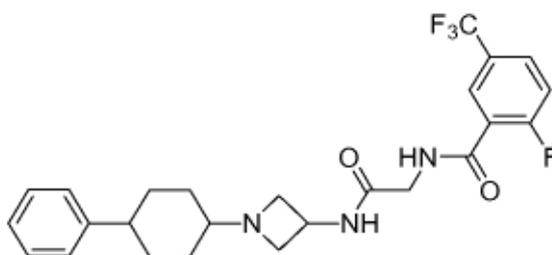
El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de la desprotección de TFA de terc - butil éster del ácido {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} carbámico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso E del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,00 - 7,29 (m, 5H), 4,51 (br. s., 1H) 4,27 (br. s., 2H), 4,03 (br. s., 2H) , 3,84 (br. s., 2H), 3,31 - 3,57 (m, 1H), 2,53 (br. s., 1H), 1,84 (br. s., 4H), 1,71 (br. s., 4H)

Paso E:

15 2 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

20



25

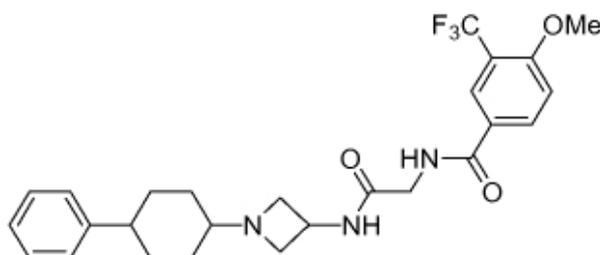
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA de 2 - amino - N - [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] acetamida (como se preparó en el paso anterior) y 2 - fluoro - 5 - trifluorometil - benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

30

ESI - MS (m / z): Calculado para C₂₅H₂₇F₄N₃O₂, 477; encontrado: 478 (M + H).

Ejemplo 67: 4 - metoxi - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

35



45

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA 2 - amino - N - [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] acetamida (como se preparó en el Paso D del Ejemplo 66) y ácido 4 - metoxi - 3 - trifluorometil - benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,16 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (t, J = 3,1 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 4H).

55

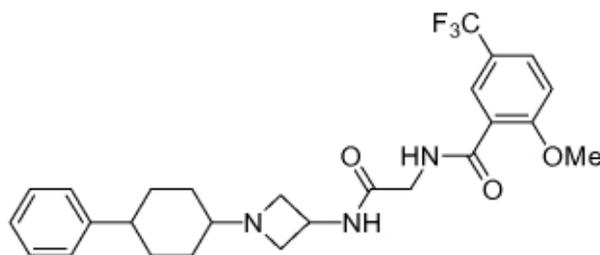
Ejemplo 68: 2 - metoxi - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

60

65

5

10



15 Se trató 2 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 66, 50 mg, 0,11 mmol) con NaOMe (0,5M en MeOH, 600 μ L, 0,30 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH como eluyentes (a partir de acetato de etilo puro al 5 % de NH_3 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

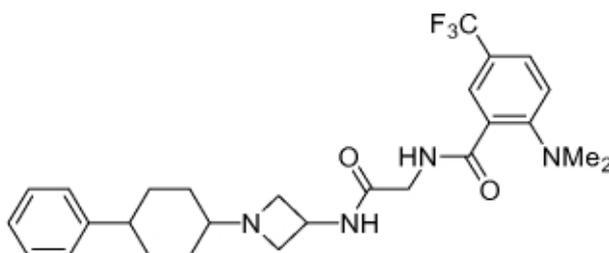
20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,3 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

25 **Ejemplo 69: 2 - dimetilamino - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 5 - trifluorometil - benzamida**

30

35



40

45

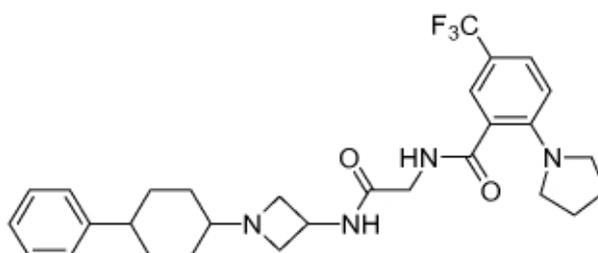
Se trató 2 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida (preparado en el Ejemplo 66, 50 mg, 0,11 mmol) con dimetilamina (Aldrich, 40 % en peso en agua, ~ 2 mL) en un tubo sellado en irradiación de microondas a 120 $^\circ\text{C}$ durante 20 min. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH como eluyente (a partir de acetato de etilo puro al 5 % de NH_3 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

ESI - MS (m / z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 502; encontrado: 503 (M + H).

50 **Ejemplo 70: N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 2 - pirrolidina - 1 - il - 5 - trifluorometil - benzamida**

55

60



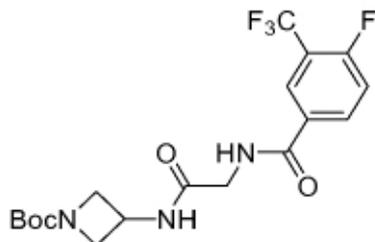
65 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de 2 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 66) y pirrolidina (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 69.

ESI - MS (m / z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 528; encontrado: 529 (M + H).

Ejemplo 71: 4 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

terc - butil del ácido 3 - [2 - (4 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico

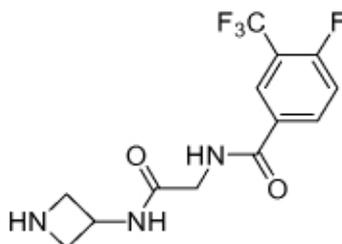


Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir del acoplamiento de EDCI de terc - butil éster del ácido 3 - amino - azetidina - 1 - carboxílico (BetaPharma) y ácido (4 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzoilamino) - acético (síntesis analógica por el procedimiento descrito en *Organic Synthesis* XII, 40 - 2, 1932) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

Paso B:

sal de TFA de N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 4 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzamida

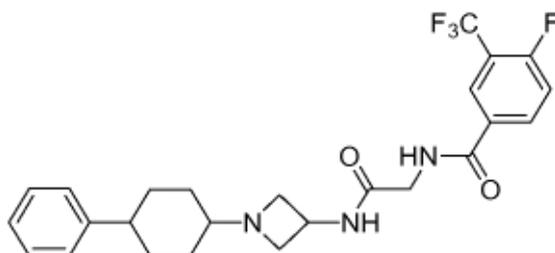


El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de la desprotección de TFA de terc - butil éster del ácido 3 - [2 - (4 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico (como se preparó en el anterior paso) utilizando el procedimiento descrito en el Paso E del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: (. br s, 1H) 8,12 - 8,29 (m, 1H), 7,54 - 7,72 (m, 1H), 7,11 a 7,30 (m, 1H), 4,55, 4,06 - 4,13 (m, 2H), 3,75 - 4,02 (m, 2H), 3,3 - 3,15 (m, 2H).

Paso C:

4 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - fenil - ciclohexanona (como se preparó en el Paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 4 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzamida utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4,

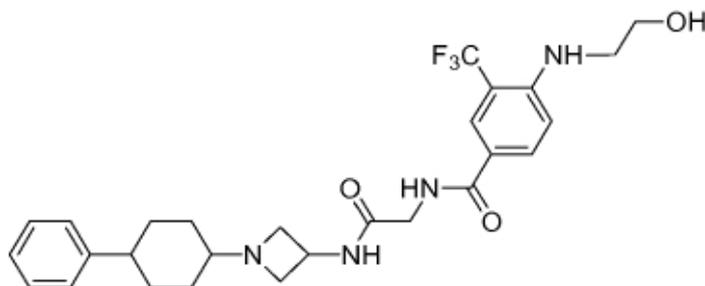
71a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,40 (s, br, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,52 (m, 4H).

71b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,46 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,22 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

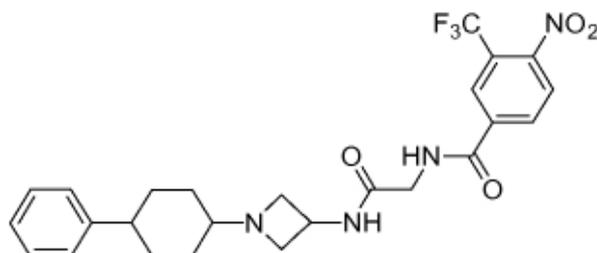
Ejemplo 72: 4 - (2 - hidroxil - etilamino) - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de 4 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 71) y 2 - amino - etanol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 65.

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (s, br, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,62 (m, 4H).

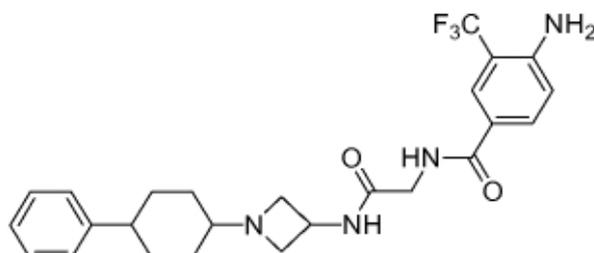
Ejemplo 73: 4 - nitro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA de 2 - amino - N - [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] acetamida (como se preparó en el Paso D del Ejemplo 66) y ácido 4 - nitro - 3 - trifluorometil - benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,90 (s, br, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 74: 4 - Amino - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida



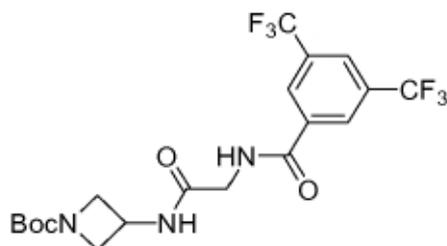
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la hidrogenación de 4 - nitro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 73) utilizando el procedimiento descrito en el Paso G del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, *d*₄ - MeOH) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 5H), 4,58 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (s, br, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

Ejemplo 75: N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3,5 - bis - trifluorometil - benzamida

Paso A:

terc - butil éster del ácido 3 - [2 - (3,5 - bis - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico

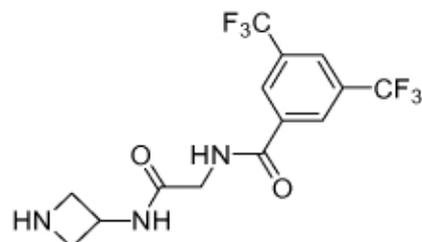


Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir del acoplamiento de EDCI entre *terc* - butil éster del ácido 3 - amino - azetidina - 1 - carboxílico y ácido (3,5 - bistrifluorometil - benzoilamino) - acético (síntesis análoga siguiendo el procedimiento en *Organic Synthesis XII*, 40 - 2, 1932) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₉H₂₁F₆N₃O₄, 469; encontrado: 470 (M + H).

Paso B:

sal de TFA de N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3,5 - bis - trifluorometil - benzamida

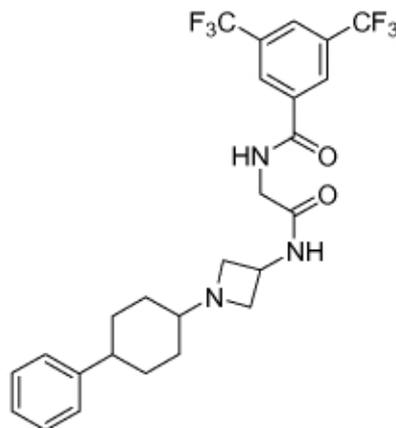


El compuesto del título se preparó en forma de aceite incoloro a partir de la desprotección de TFA de *terc* - butil éster del ácido 3 - [2 - (3,5 - bis - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico (como se preparó en el paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso E del Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,88 (m, 2H).

Paso C:

N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3,5 - bis - trifluorometil - benzamida



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - fenil - ciclohexanona (Aldrich) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3,5 - bistrifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

75a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

5 RMN ¹H (MeOH) δ: 8,51 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,26 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 7,5 a 7,19 (m, 1H), 4,53 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,77 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,45 - 2,66 (m, 2H), 1,87 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,75 - 1,82 (m, 2H), 1,41 - 1,67 (m, 4H).

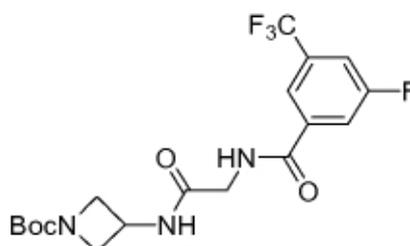
75b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

10 RMN ¹H (MeOH) δ: 8,52 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,11 - 7,33 (m, 5H), 4,51 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,4 a 3,20 (m, 2H), 2,17 - 2,35 (m, 2H), 1,82 - 2,00 (m, 4H), 1,38 - 1,62 (m, 2H), 1,08 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 76: 3 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

15 *Paso A:*

terc - butil éster del ácido 3 - [acetilamino 2 - (3 - trifluorometil - 5 - fluoro - benzoilamino)] - azetidina - 1 - carboxílico

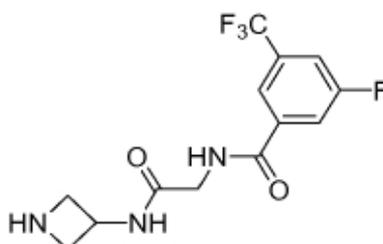


30 Los compuestos del título se prepararon en forma de sólidos blancos a partir del acoplamiento de EDCI de *terc - butil éster del ácido 3 - amino - azetidina - 1 - carboxílico* (BetaPharma) y *ácido (5 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzoilamino) - acético* (síntesis analógica por el procedimiento descrito en *Organic Synthesis XII*, 40 - 2, 1932) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso B:

sal de TFA de N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - 5 - fluoro - benzamida



50 El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de la desprotección de TFA de *terc - butil éster del ácido 3 - [2 - (5 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzoilamino) acetilamino] azetidina - 1 - carboxílico* (como se preparó en el anterior paso) utilizando el procedimiento descrito en el Paso E del Ejemplo 1.

55 RMN ¹H (MeOH) δ: 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,71 (m, 1H), 4,21 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 2H)

Paso C:

3 - fluoro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

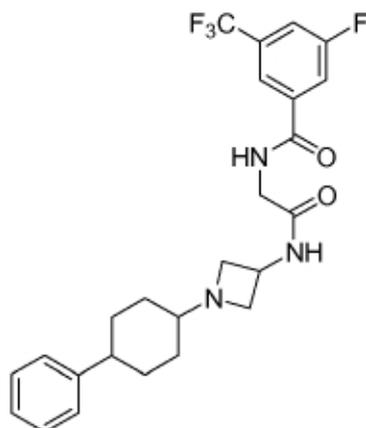
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - fenil - ciclohexanona (Aldrich) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 5 - fluoro - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso anterior) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

25

76a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

^1H RMN (MeOH) δ : 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,6 - 7,19 (m, 1H), 4,51 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,63 (m, 1H), 2,42 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 1,80 - 1,99 (m, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 1,48 - 1,64 (m, 4H)

30

76b: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ^1H (MeOH) δ : 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,8 - 7,21 (m, 1H), 4,51 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,62 - 3,76 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 - 2,66 (m, 1H), 2,42 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,62 - 1,80 (m, 2H), 1,57 (d, J = 12,1 Hz, 4H)

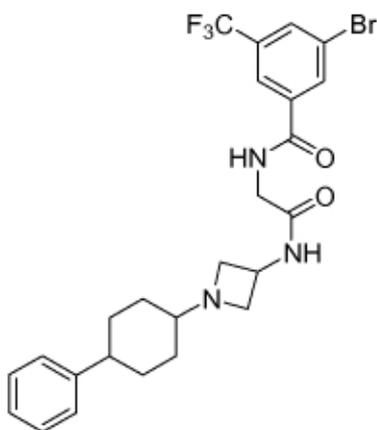
Ejemplo 77: 3 - bromo - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

35

40

45

50



55

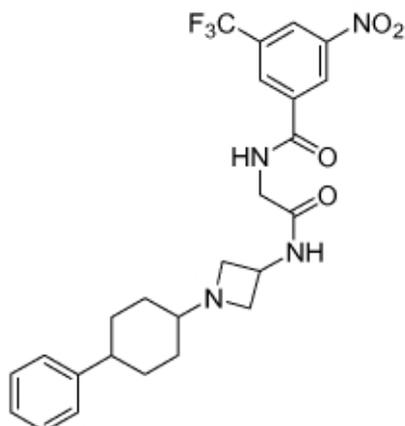
El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA de 2 - amino - N - [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] acetamida (como se preparó en el Paso D del Ejemplo 66) y 5 - bromo - 3 - trifluorometil - benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

RMN ^1H (MeOH) δ : 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,27 (s, 4H), 7,13 (s, 1H), 4,41 - 4,61 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,90 - 3,06 (m, 2H), 2,51 - 2,64 (m, 1H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 1,81 - 1,95 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 13,4, 3,0 Hz, 2H), 1,49 - 1,64 (m, 4H), 0,80 - 1,06 (m, 1H).

60

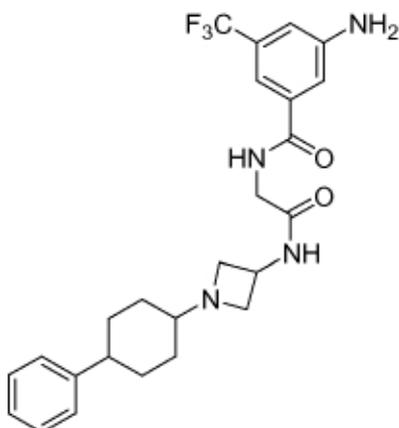
Ejemplo 78: 3 - nitro - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

65



20 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA de 2-amino-N-[1-(4-fenil-ciclohexil)azetidina-3-il]acetamida (como se preparó en el Paso D del Ejemplo 66) y ácido 5-nitro-3-trifluorometil-benzoico (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1. RMN ¹H (MeOH) δ: 9,02 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,26 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 07.07 a 07.20 (m, 1H), 4.55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,1 a 4,16 (m, 2H), 3,80 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,47 - 2,64 (m, 2H), 1,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,73 - 1,83 (m, 2H), 1,52 - 1,71 (m, 4H), 0,83 - 1,07 (m, 1H)

25 **Ejemplo 79: 3-amino-N-([1-(4-fenil-ciclohexil)azetidina-3-il]acetamido)metil-5-trifluorometil-benzamida**

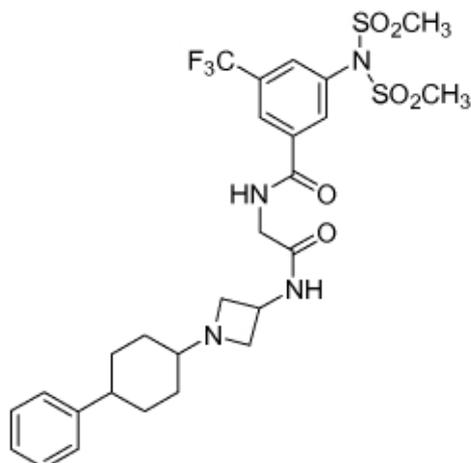


50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la hidrogenación de 5-nitro-N-([1-(4-fenil-ciclohexil)azetidina-3-il]acetamido)metil-3-trifluorometil-benzamida (como se preparó en el Ejemplo 78) utilizando el procedimiento descrito en el Paso G del Ejemplo 1. RMN ¹H (MeOH) δ: 7,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, J = 4,3 Hz, 5H), 7,1 a 7,9 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,40 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (br. s., 1H), 1,68 - 1,84 (m, 2H), 1,64 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 4H), 1,49 (s, 2H).

55 **Ejemplo 80: 3-bis metanosulfonil-N-([1-(4-fenil-ciclohexil)azetidina-3-il]acetamido)metil-5-trifluorometil-benzamida**

60

65



5

10

15

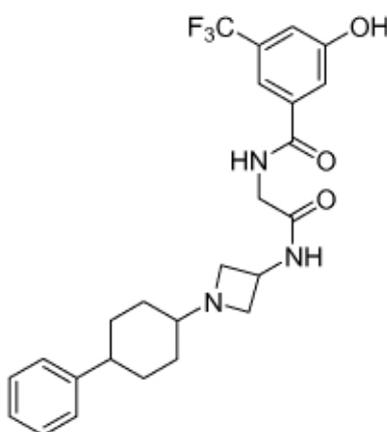
20 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la mesilación de 3 - amino - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 79) utilizando el procedimiento descrito en los Ejemplos 16 y 17.

25 RMN ¹H (MeOH) δ: 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (s, 4H), 7,07 – 7,22 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,44 - 3,58 (m, 6H), 3,5 - 3,21 (m, 2H), 2,49 - 2,68 (m, 2H), 1,76 - 1,92 (m, 4H), 1,52 - 1,67 (m, 4H).

25

Ejemplo 81: 3 - hidroxil - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida

30



35

40

45

50 El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de EDCI de la sal de TFA de 2 - amino - N - [1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - il] acetamida (como se preparó en el Paso D del Ejemplo 66) y ácido 5 - hidroxil - 3 - trifluorometil - benzoico (Alfa Aesar) utilizando el procedimiento descrito en el Paso F del Ejemplo 1.

50

RMN ¹H (MeOH) δ: 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,80 (m, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 4H), 4,61 (s, 1H), 4,9 - 4,24 (m, 2H), 3,51 (br. s., 2H), 3,16 (s, 2H), 1,54 - 1,72 (m, 2H), 1,22 - 1,44 (m, 8H)

55 **Ejemplo 82: 3 - (3 - tert - butil - ureido) - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 5 - trifluorometil - benzamida**

60

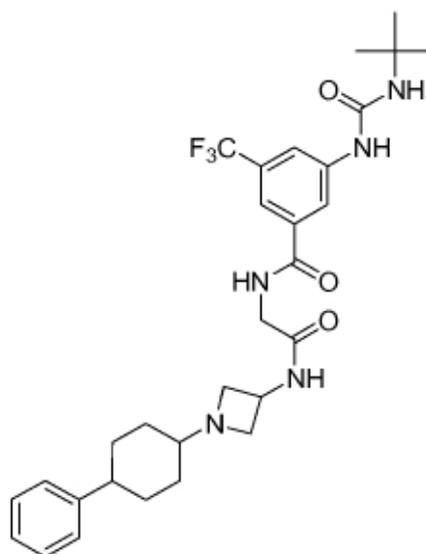
65

5

10

15

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir del acoplamiento de 3 - amino - N - {[1 - (4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 5 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 79) con t - butil - isocianato (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.

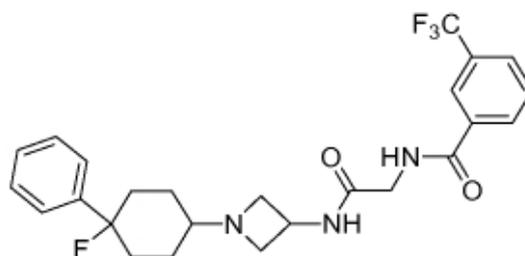
RMN ¹H (MeOH) δ: 7,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 6,88 - 6,99 (m, 1H), 4,22 - 4,38 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,52 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,71 - 2,90 (m, 2H), 2,32 - 2,44 (m, 1H), 2,27 (br. s., 1H), 1,66 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,28 - 1,43 (m, 4H), 1,10 - 1,20 (m, 9H).

30

Ejemplo 83: N - {[1 - (4 - fluoro - 4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

35

40



45

Se trató N - {[1 - (4 - hidroxil - 4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Ejemplo 30, 680 mg, 1,43 mmol) en DCM (5 mL) con DAST (Aldrich, 418 μL, 4,29 mmol) gota a gota a - 78 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió con MeOH, se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró y el residuo se purificó por un sistema CombiFlash® que utiliza acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH como eluyentes (a partir de acetato de etilo puro al 5 % de NH₃ 7N en MeOH en acetato de etilo) para dar dos compuestos del título en forma de sólido blanco: isómero menos polar.

50

83a: Fracción menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,35 ~ 7,22 (m, 4H), 6,85 (s, br, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,68 (m, br, 2H), 2,95 (s, br, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

55

83b: Fracción más polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 ~ 7,20 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,70 (m, br, 2H), 3,08 (s, br, 3H), 1,90 ~ 1,68 (m, 6H), 1,55 (m, 2H).

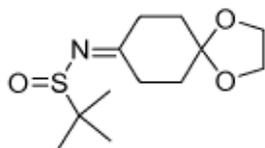
60

Ejemplo 84: N - {[1 - (4 - Amino - 4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

65 2 - metil - propano - 2 - ácido sulfinico (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - ilideno) - amida

5



10

A una solución de 1,4 - dioxo - espiro [4.5] decano - 8 - ona (Aldrich, 4,07 g, 26,1 mmol) y amida del ácido 2 - metil - propano - 2 - sulfínico (Aldrich, 3,16 g, 26,1 mmol) en THF (20 mL) se añadió Ti (OEt)₄ (Aldrich, 10,8 mL, 52,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se enfrió con ~ 5 mL de agua hasta que se completó la precipitación. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo adicional. El filtrado combinado se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró y el residuo se purificó por un sistema CombiFlash® que utiliza hexanos y acetato de etilo como eluyentes (a partir de hexanos puros a acetato de etilo puro) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

15

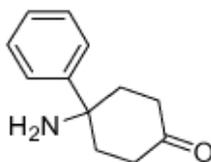
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,01 (s, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,21 (s, 9H).

20

Paso B:

4 - amino - 4 - fenil - ciclohexanona

25



30

Se añadió una solución de bromuro de fenil - magnesio (Aldrich, 1,0N en THF, 5,7 mL, 5,70 mmol) a la solución de ácido 2 - metil - propano - 2 - sulfínico (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 ilideno) - amida (como se preparó en el Paso anterior, 1,23 g, 4,75 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. Tras la adición, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió HCl 1N (5 mL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se enfrió con bicarbonato de sodio saturado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

35

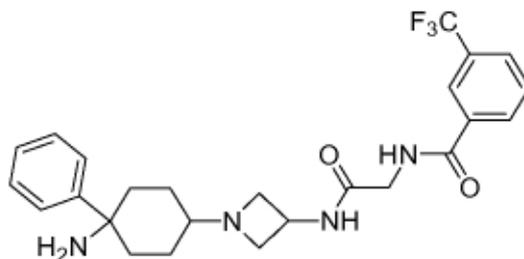
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 ~ 7,25 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (s, br, 2H).

40

Paso C:

N - {[1 - (4 - amino - 4 - fenil - ciclohexil) azetidina - 3 - ilcarbamoil] metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

45



50

55

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - amino - 4 - fenil - ciclohexanona (como se preparó en el Paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

60

84a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,70 (m, br, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

65

84b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

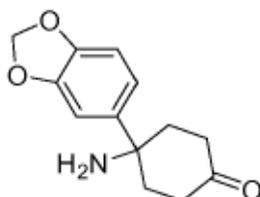
RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (m, br, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 6H), 1,18 (m, 2H).

5 **Ejemplo 85: N - {[1 - (4 - amino - 4 - benzo[1,3]dioxol - 5 - il - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 3 - trifluorometil - benzamida**

Paso A:

4 - amino - 4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohexanona

10



15

20

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la adición de 3,4 - metilenedioxofenil bromuro de magnesio (Aldrich) a ácido 2 - metil - propano - 2 - sulfínico (1,4 - dioxa - espiro [4.5] dec - 8 - ilideno) - amida (como se preparó en el Ejemplo 84, Paso A) seguido por hidrólisis utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 84.

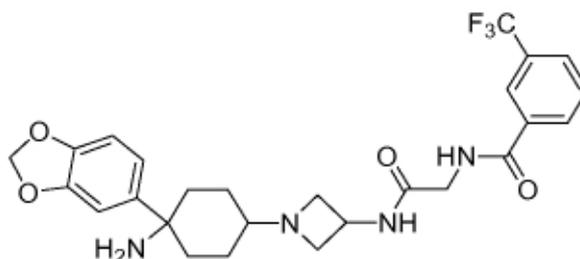
25

ESI - MS (m / z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 233; encontrado: 234 (M + H).

Paso B:

N - {[1 - (4 - amino - 4 - benzo[1,3] - dioxol - 5 - il - ciclohexil) - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

30



35

40

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - amino - 4 - benzo [1,3] dioxol - 5 - il - ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil - benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

45

85a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,25 (m, 2H).

50

85b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

55

Ejemplo 86: N - {[1 - [4 - amino - 4 - (4 - metoxi - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil] - metil} - 3 - trifluorometil - benzamida

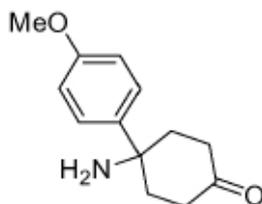
60

Paso A:

4 - amino - 4 - (4 - metoxi - fenil) ciclohexanona

65

5



10

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la adición de bromuro de magnesio 4 - metoxi - fenilo (Aldrich) a ácido 2 - metil - propano - 2 - sulfínico (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - ilideno) - amida (como se preparó en el Ejemplo 84, Paso A) seguido por la hidrólisis utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 84.

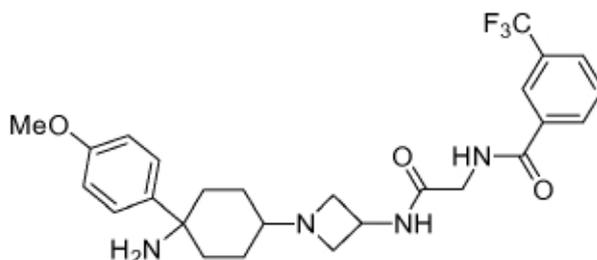
ESI - MS (m / z): Calculado para C₁₃H₁₇NO₂, 219; encontrado: 220 (M + H).

Paso B:

N - ({1 - [4 - amino - 4 - (4 - metoxi - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

20

25



30

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - amino - 4 - (4 - fenil - metoxi) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

35

RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

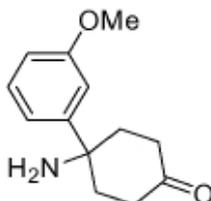
40

Ejemplo 87: N - ({1 - [4 - amino - 4 - (3 - metoxi - fenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

Paso A:

4 - amino - 4 - (3 - metoxi - fenil) ciclohexanona

50



55

El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco a partir de la adición de bromuro de magnesio 3 - metoxi - fenilo (Aldrich) a ácido 2 - metil - propano - 2 - sulfínico (1,4 - dioxo - espiro [4.5] dec - 8 - ilideno) - amida (como se preparó en el Ejemplo 84, Paso A) seguido por hidrólisis utilizando el procedimiento descrito en el Paso B del Ejemplo 84.

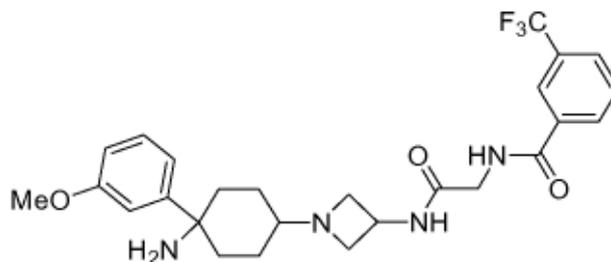
RMN ¹H (400 MHz, d₄ - MeOH) δ 7,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

60

Paso B:

N - ({1 - [4 - amino - 4 - (3 - metoxifenil) - ciclohexil] - azetidina - 3 - ilcarbamoil} - metil) - 3 - trifluorometil - benzamida

65



El compuesto del título se preparó en forma de sólido blanco por aminación reductora de 4 - amino - 4 - (3 - fenil - metoxi) ciclohexanona (como se preparó en el paso anterior) y N - (azetidina - 3 - ilcarbamoilmetil) - 3 - trifluorometil benzamida (como se preparó en el Paso B del Ejemplo 4) utilizando el procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 4.

86a: isómero menos polar de la columna de gel de sílice

RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,12 (m, 2H).

86b: isómero más polar de la columna de gel de sílice

RMN ^1H (400 MHz, d_4 - MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 88: DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

Los compuestos de la invención fueron sometidos a diversos ensayos biológicos representativos. Los resultados de estas pruebas pretenden ilustrar la invención de manera no limitante.

Ensayo de unión del receptor MCP - 1 en células THP - 1

Las células THP - 1 de la línea celular monocítica humana se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Va., EE.UU). Las células THP - 1 fueron cultivadas en RPMI - 1640 (RPMI: medio de crecimiento de cultivo celular del medio del Instituto Roswell Park Memorial) suplementadas con suero bovino fetal al 10 % en una atmósfera de CO_2 al 5 % a 37 °C. La densidad celular se mantuvo entre $0,5 \times 10^6$ células / mL.

Las células THP - 1 se incubaron con 0,5 nM de MCP - 1 marcada ^{125}I (Perkin - Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) en presencia de concentraciones variables de MCP - 1 no marcada (R & D Systems, Minneapolis, Min.) o el compuesto del ensayo durante dos horas a 30 °C en una placa de cultivo de 96 pocillos. Las células se recogieron a continuación sobre una placa de filtro, se secaron, y se añadieron 20 μL de Microscint 20 a cada pocillo. Las placas se contaron en un contador TopCount NXT, contador de escintilación de microplaca y luminiscencia (Perkin - Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mas). Los valores en blanco (sólo tampón) se restaron de todos los valores y los valores tratados con fármacos se compararon con los valores tratados con el vehículo. Se utilizó 1 μM de MCP - 1 fría para la unión no específica.

La Tabla 1 enumera los valores IC_{50} para la inhibición de la unión de MCP - 1 a CCR2 obtenida por los compuestos del ensayo de la invención. Cuando no se obtuvo un valor IC_{50} para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona en una concentración del ensayo de 25 μM .

Tabla 1 : Inhibición de la unión de MCP - 1 de IC_{50}

Ejemplo	Unión de CCR2 (nM)
1 a	1,2
2 a	390
3 a	45
4 a	33
5 a	9
6 a	200
7 a	50
8 a	85
9	80
10	70
11 a	135
12	220

ES 2 528 625 T3

	13	61
	14 a	440
	15	337
5	16	100
	17	27
	18	> 25.000
	19	130
	20 a	27
10	21 a	30
	22	8.600
	23	260
	24 a	340
	25	320
15	26	70
	27	86
	28	200
	29	280
	30 a	36
20	31 a	46
	32 a	63
	33 a	25
	34 a	310
	35 a	190
25	36 a	21
	37 a	69
	38 a	190
	39 a	15
	40 a	21
30	41	160
	42	130
	43	38
	44	124
35	45	6.900
	46 a	110
	47 a	206
	48 a	413
	49	810
40	50	230
	51 a	228
	52	160
	53	240
	54 a	62
45	55 a	5.300
	56 a	5.200
	57 a	33
	58 a	52
	59	100
50	60	100
	61	130
	62	82
	63 a	150
	64	110
55	65 a	150
	66	620
	67	600
	68	740
60	69	240
	70	1.700
	71 a	200
	72	400
	73	490
65	74	46
	75 a	4.700

76 a	220
77	380
78	1.800
79	23
80	420
81	11.000
82	50
83 a	120
84 a	240
85 a	280
86	320
87 a	330

5

10

Ejemplo 90: Animales

Se generó un ratón *Knockout* CCR2 / ratones *Knockin* CCR2 humano utilizando clones de células madre embrionarias 129Sv / Evbrd inyectadas en ratones C57BL / 6. La expresión del transcrito *hCCR2* se confirmó por la reacción de cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa realizada en el bazo y ARN de sangre total de ratones *Knockin* *hCCR2* homocigotos. El retrocruzamiento en el antecedente genético de C57BL / 6 continuó en la octava generación. Los ratones transgénicos se alojaron en una instalación específica libre de patógenos, con control de temperatura controlada que mantiene un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad. Los ratones tuvieron acceso libre al agua y comida. Los procedimientos experimentales se realizaron según las normas institucionales para el cuidado de animales y fueron aprobadas por el comité institucional para el cuidado y uso de animales.

Ejemplo 91: Ensayo murino de migración celular *in vivo*.

Los animales se dosificaron por vía oral con un portador o antagonistas de CCR2 a los 3, 10 y 30 mg / Kg dos veces al día. Los animales fueron sometidos a anestesia y laparotomía. Se realiza una delicada eventración de bucle distal del intestino delgado (5 cm de longitud) en una gasa estéril húmeda. La MCP – 1 humana sintética (1 mg / 100 ml de TFS estéril) o se administró solo TFS gota a gota en la serosa del bucle de la eventración. Se colocó un nudo de sutura en el mesenterio para marcar el terminal del área tratada. 24 horas después, el animal fue sacrificado y se eliminó el segmento del intestino más la región adyacente. El tejido se abrió a lo largo del borde mesentérico, se fijó el ancho y se eliminó la mucosa. La capa de músculo restante se fijó brevemente en EtOH al 100 % y a continuación se tiñó utilizando el reactivo Hanker – Yates para detectar células inmunes que contienen mieloperoxidasa. A 30 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 el vehículo. Se descubrió que los compuestos del Ejemplo #1 y el Ejemplo # 30 son eficaces en el bloqueo de la migración celular.

40

Ejemplo 92: Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones.

Los animales fueron dosificados por vía oral con un vehículo o antagonistas de CCR2 en 30 mg / kg dos veces al día. Una hora después, a los animales se les inyectó por vía intraperitoneal un tioglicolato estéril (25 mL / kg, por vía intraperitoneal, Sigma) para inducir la peritonitis. Los animales fueron tratados por vía oral dos veces al día con un vehículo o antagonistas de CCR2. En el intervalo de tiempo de 72 horas, se lavaron las cavidades peritoneales con 10 mL de solución salina estéril. Se realizó el recuento celular total en el líquido de lavado peritoneal utilizando un microscopio y se realizó la diferenciación celular utilizando un análisis de citospina después de la tinción Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato se calculó comparando el cambio en el número de leucocitos de los ratones tratados por el antagonista de CCR2 con respecto a los ratones tratados con el vehículo. A 30 mpK, por vía oral, dos veces al día, los compuestos del Ejemplo # 1 y el Ejemplo # 3 mostraron tener una inhibición > 50 % de peritonitis inducida por tioglicolato.

50

Ejemplo 93: Reclutamiento de monocitos inducido por MCP – 1 en las vías respiratorias de ratones.

Los animales se trataron por vía oral con el vehículo o antagonistas de CCR2 en 3, 10 y 30 mg / kg por vía oral dos veces al día. Una hora después, los animales se dosificaron por vía intranasal con 4 µg MCP – 1 en solución salina estéril. Los animales se trataron por vía oral dos veces al día con el vehículo o los antagonistas de CCR2. Tras 48 horas, los ratones fueron sacrificados mediante una inyección intraperitoneal de solución de anestesia (pentobarbital sódico de Sleepaway). Se realizó un lavado broncoalveolar (LBA) completo utilizando 1,4 ml de TFS enfriado con hielo que contiene 3 mM de EDTA. Se realizó el recuento de las células totales en el líquido de lavado LBA utilizando un microscopio y se realizó la diferenciación celular utilizando un análisis de citospina después de la tinción Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición se calculó comparando el cambio en el número del recuento de leucocitos totales (incluyendo monocitos / macrófagos y linfocitos) de los ratones tratados con el compuesto con respecto a los ratones tratados con el vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si el porcentaje de inhibición alcanza el 30 %.

65

Ejemplo 94: Obesidad inducida por una dieta rica en grasas y resistencia a la insulina en ratones.

5 Se indujo la obesidad mediante una dieta rica en grasas que derivó aproximadamente del 60 % de calorías de lípidos (D – 12492; Research Diets Inc.) en animales de 7 semanas durante 10 – 24 semanas. Antes de las 7 semanas, los animales fueron alimentados en una dieta de pellets estándar, en la que se proporciona el 5 % de las calorías como grasa. Los animales obesos fueron tratados al alzar por el peso corporal y la masa grasa. Los animales obesos fueron tratados por vía oral con el vehículo o antagonistas de CCR2 en 30 mg / kg, por vía oral dos veces al día. Se controlaron el peso corporal, la ingesta de alimentos y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. 10 La masa corporal se determinó por el analizador de RMN (Bunker MiniSpec). La prueba de tolerancia a la insulina se realizó en animales que estuvieron en ayunas durante 3 horas. Después de una inyección en el bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (1,5 U / kg), las concentraciones de glucosa en sangre se midieron utilizando un glucómetro antes y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección. Las pruebas de tolerancia a la glucosa se realizaron después durante de una noche (17 horas). Las concentraciones de glucosa en sangre se midieron antes y después de 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de una dosis oral de glucosa disuelta en agua (1 g / kg). 15 Tras un tratamiento de 40 días con el vehículo o los antagonistas de CCR2, se sacrificaron los animales por asfixia por CO₂. El porcentaje de la pérdida de peso se calculó comparando los cambios de peso corporal de los ratones tratados con el compuesto con respecto a los ratones tratados con el vehículo. A 30 mpK, por vía oral dos veces al día, el compuesto del Ejemplo # 30 mostró reducir el peso corporal > 8 %.

20

Ejemplo 95: Modelo de ratón de asma alérgico.

Los animales fueron sensibilizados mediante una inyección intraperitoneal de 10 mg de albúmina de huevo de pollo (OVA) absorbida en 1 mg de Imject® en 100 µL de solución salina tamponada con fosfato (TFS) en los días 0 y 5. 25 Los animales del control recibieron por vía intraperitoneal TFS. Los animales inmunizados con OVA se estimularon por inhalación del aerosol de OVA al 5 % durante 10 minutos por un nebulizador ultrasónico en los días 12, 16 y 20. Los animales del control se estimularon con TFS de un modo similar. Los animales sensibilizados con OVA recibieron el vehículo (Methocel al 0,5 %) o los antagonistas de CCR2 por vía oral en 3, 10, 30 mg / kg dos veces al día a partir de los días 9 – 20 y una vez al día en el día 21, 2 horas antes de su sacrificio. Se administraron por vía 30 oral una vez al día Dexamethason (5 mg / kg) y Motelukast (1 mg / kg). En el día 21, 2 horas después de la última dosis de los compuestos de CCR2, se midió la reactividad bronquial en la metacolina aerosolizada utilizando plestimografía de cuerpo entero de Buxco. En el día 21, se sacrificaron los animales. Se recogió el líquido de lavado broncoalveolar (1 mL) y se contaron las células totales. El número de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos se determinó utilizando un análisis de citospina después de la tinción Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición del recuento total de leucocitos en LBA (y recuento de eosinófilos) se calculó comparando los ratones 35 tratados con el compuesto con los ratones tratados con el vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si la inhibición alcanza el 30 %. A 10 mpk, por vía oral dos veces al día, el compuesto del Ejemplo # 30 mostró ser eficaz en la reducción del recuento celular.

40

45

50

55

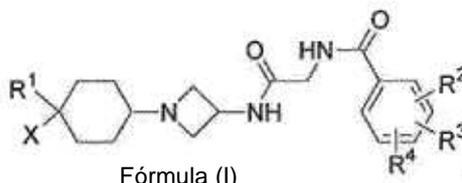
60

65

Reivindicaciones

5 1. Un compuesto de Fórmula (I)

10



Fórmula (I)

15

en el que:

X es NH₂, F, H, SH, S(O)CH₃, SCH₃, SO₂CH₃, u OH;

20

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, uno de los cuales es seleccionado del grupo formado por: O alquilo C₍₁₋₄₎, S alquilo C₍₁₋₄₎, SO alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH₂, N alquilo (C₍₁₋₄₎)₂, NH₂, NH alquilo C₍₁₋₄₎, -NHSO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, O alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, O alquiloC₍₁₋₄₎ CO₂H, OCH₂CH₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, F, Cl, CH₂CN, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO alquilo C₍₁₋₄₎, -C≡CH, CONH₂, NHCONH₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CONH alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CONH alquilo C₍₁₋₄₎, alquiloC₍₁₋₄₎ CONH₂, alquiloC₍₁₋₄₎ CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, alquiloC₍₁₋₄₎ CO₂H, CO₂H, CH₂C(NH)NH₂, CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, OCHF₂, CHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, cicloalquilo, heterociclilo, fenoxi, fenil, CH₂fenilo, CH₂heteroarilo, y heteroarilo; y el segundo sustituyente, si está presente, es seleccionado del grupo formado por F, alquilo C₍₂₋₄₎ y OCH₃, o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzofuranoilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, 3H-benzotiazol-2-onil, 3H-benzooxazol-2-onil, 1,3-dihidrobenzoimidazol-2-onil, 1-metil-1H-benzoimidazolil, benzo[1,3]dioxolil, 2,3-dihidrobenzofuranoil, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil, en el que dicho 3H-benzooxazol-2-onil, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onil, y 1-metil-1H-benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo C₍₁₋₄₎;

25

30

35

R² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(C₍₁₋₄₎ alquilo)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONHC₍₁₋₄₎ alquilo, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquilo, heterociclilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H u O alquilo C₍₁₋₄₎;

R³ es F, Cl, CF₃, u OC₍₁₋₄₎ alquilo; alternativamente, R² y R³ pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo[1,3]dioxolil, 2,3-dihidro-benzofuranoil, o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinil;

40

R⁴ es H, O alquilo C₍₁₋₄₎, o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que:

45

X es NH₂, F, H, u OH;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, uno de los cuales es seleccionado del grupo formado por: O alquilo C₍₁₋₄₎, S alquilo C₍₁₋₄₎, SO alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH alquilo C₍₁₋₄₎, -OSO₂NH₂, -SO₂NH₂, N (alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NH₂, NH alquilo C₍₁₋₄₎, -NHSO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, OH, OCH₂CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, OCH₂CO₂H, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, CH₂CN, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO alquilo C₍₁₋₄₎, -C≡CH, CONH₂, NHCONH₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CONH alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CONH alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CONH₂, CH₂CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CO₂H, CO₂H, CH₂C(NH)NH₂, CO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, OCHF₂, CHF₂, OCF₃, OCH₂CF₃, ciclopentilo, ciclohexilo, morfonilililo, piperazinilo, piperidinilo, fenoxi, CH₂fenilo, fenil, CH₂piridilo, piridilo, pirrolidinilo, CH₂tetrazolilo y tetrazolilo; y el segundo sustituyente, si está presente, es seleccionado del grupo formado por F, CH₂CH₃ y OCH₃, o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por 3H-benzotiazol-2-onil, 3H-benzooxazol-2-onil, 1,3-dihidrobenzoimidazol-2-onil, 1,3-dihidrobenzoimidazol-2-onil, 1-metil-1H-benzoimidazolil, benzo[1,3]dioxolil, 2,3-dihidrobenzofuranoil, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil, en el que dicho 3H-benzooxazol-2-onil, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onil, y 1-metil-1H-benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo C₍₁₋₄₎;

50

55

60

R² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C₍₁₋₄₎, CN, F, Cl, Br, CF₃, piridinilo, pirrolidinilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H u O alquilo C₍₁₋₄₎;

R³ es F, Cl, CF₃, u O alquilo C₍₁₋₄₎; alternativamente, R² y R³ pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo[1,3]dioxolil;

65

R⁴ es H, OCH₃, o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 5 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por: O alquilo $C_{(1-4)}$, S alquilo $C_{(1-4)}$, SO_2CH_3 , $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, NH_2 , $NHSO_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, $N(SO_2CH_3)_2$, OH, F, Cl, CH_2CN , CN, alquilo $C_{(1-4)}$, $NHCO_2C(CH_3)_3$, OCH_2CO_2 alquilo $C_{(1-4)}$, OCH_2CO_2H , $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CO_2H , CH_2CO_2 alquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(NH)NH_2$, CH_2CONH_2 , pirrolidinilo, CH_2 tetrazolilo y tetrazolilo; o dicho fenilo puede ser sustituido en un grupo F, CH_2CH_3 y OCH_3 , o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, benzo [1,3] dioxolil, 2, 3 - dihidro - benzofuranoil, 2, 3 - dihidro - benzo [1,4] dioxinil, en el que dicho 3H - benzotiazol - 2 - onil, 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil y metil - 1H - benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo $C_{(1-4)}$;
- 10 R^2 es H, NH_2 , NO_2 , $NHCH_2CH_2OH$, $N(CH_3)_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, $NHCONH$ alquilo $C_{(1-4)}$, CN, F, Cl, Br, CF_3 , piridinilo, pirrolidinilo, o OCH_3 ;
- 15 R^3 es F, Cl, CF_3 , u OH_3 ; alternatively, R^2 y R^3 pueden ser tomados junto con su fenilo unido para formar un grupo benzo [1,3] dioxolil;
- 20 R^4 es H, o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

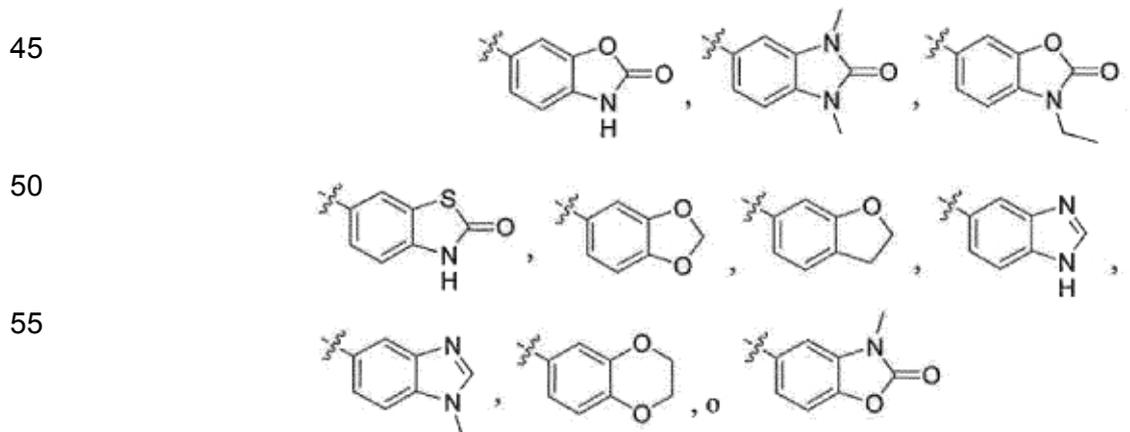
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

- 25 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por: O alquilo $C_{(1-4)}$, S alquilo $C_{(1-4)}$, SO_2CH_3 , $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, NH_2 , $NHSO_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, $N(SO_2CH_3)_2$, OH, F, Cl, CH_2CN , CN, alquilo $C_{(1-4)}$, $NHCO_2C(CH_3)_3$, OCH_2CO_2 alquilo $C_{(1-4)}$, OCH_2CO_2H , $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$, $CONH_2$, CO_2H , CO_2 alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CO_2H , CH_2CO_2 alquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(NH)NH_2$, CH_2CONH_2 , pirrolidinilo, CH_2 tetrazolilo y tetrazolilo; o dicho fenilo puede ser sustituido en un grupo OCH_3 y uno F, o dicho fenilo puede ser sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico fusionado, seleccionado del grupo formado por 3H - benzotiazol - 2 - onil, 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, 1 - metil - 1H - benzoimidazolil, benzo [1,3] dioxolil, 2, 3 - dihidro - benzofuranoil, 2, 3 - dihidro - benzo [1,4] dioxinil, en el que dicho 3H - benzooxazol - 2 - onil, 1,3 - dihidro - benzoimidazol - 2 - onil, y metil - 1H - benzoimidazolil, son opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de nitrógeno con alquilo $C_{(1-4)}$;
- 30
- 35

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que:

40 R^1 es fenilo,



- 65 en el que dicho fenilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por: OCH_3 , SCH_3 , SO_2CH_3 , $N(CH_3)_2$, NH_2 , $NHSO_2CH_3$, $N(SO_2CH_3)_2$, OH, F, Cl, CH_2CN , CN, CH_3 , $NHCO_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CO_2CH_3$, OCH_2CO_2H , $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$, CH_2CH_3 , $CONH_2$, CO_2H , CH_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH_2C(NH)NH_2$, CH_2CONH_2 , pirrolidinilo, CH_2 tetrazolilo y tetrazolilo; o dicho fenilo puede ser sustituido en un grupo OCH_3 y uno F;

R² es H, F, Br, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, NHCONH alquilo C(1 - 4), piridinilo, pirrolidinilo, OCH₃;
 R³ es CF₃;
 R⁴ es H;

5

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto seleccionado del grupo entre:

10

15

20

25

30

35

40

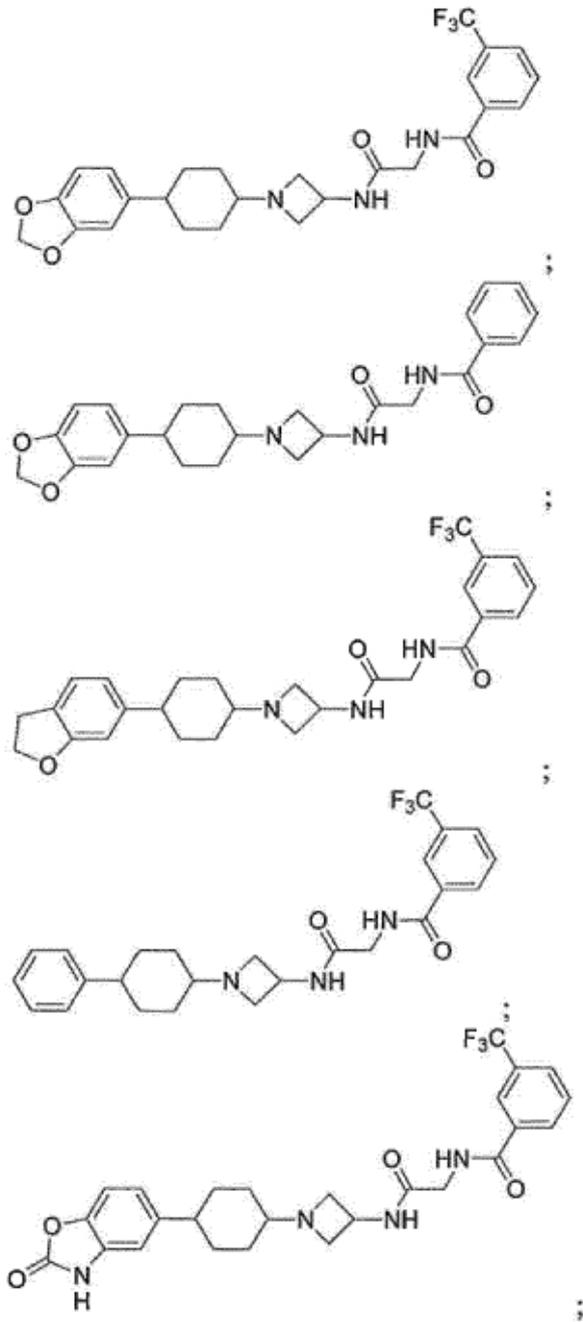
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

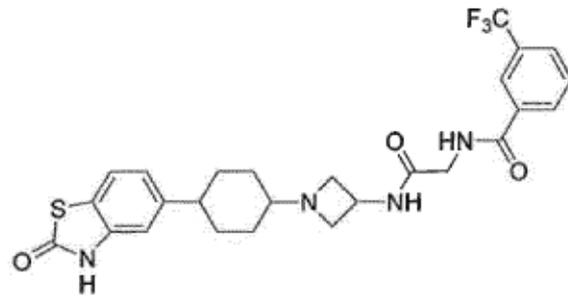
45

50

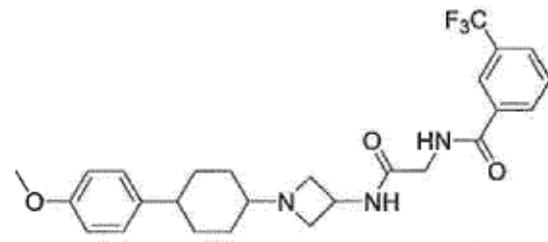
55

60

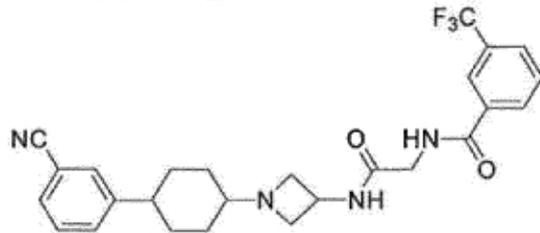
65



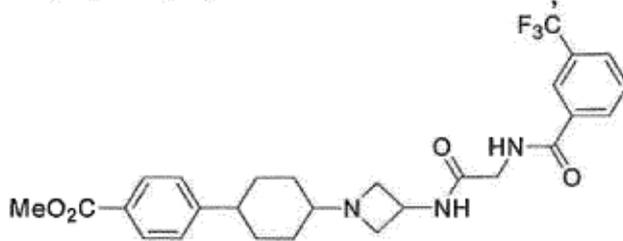
;



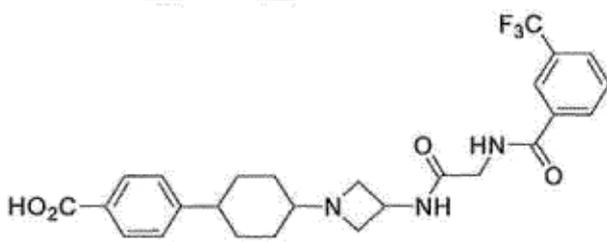
;



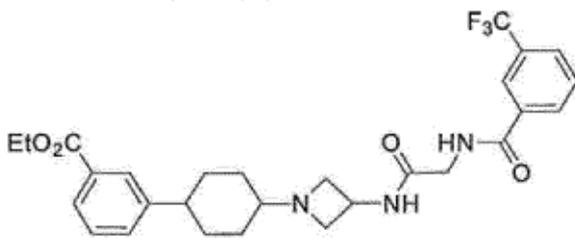
;



;



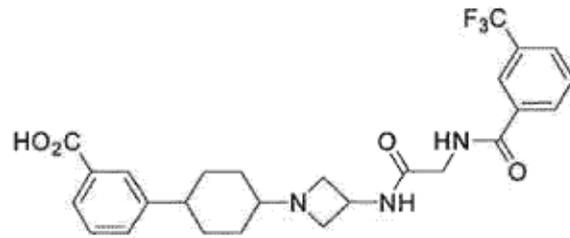
;



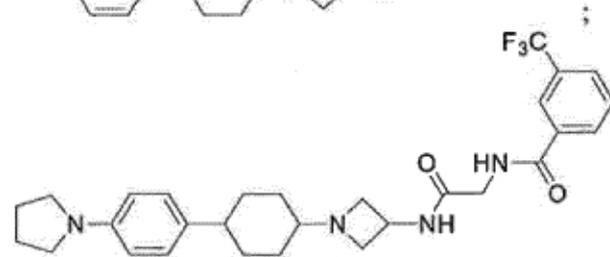
;

5

10

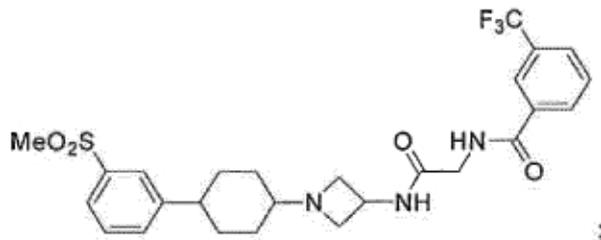


15



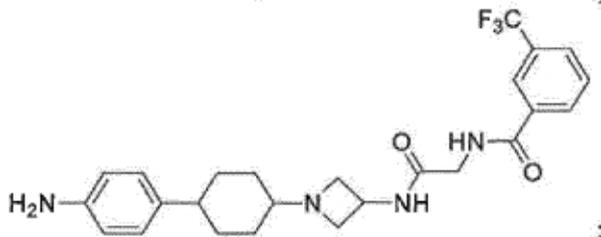
20

25



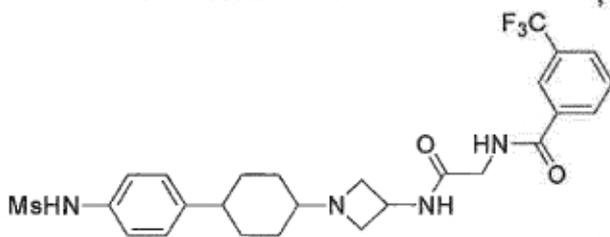
30

35



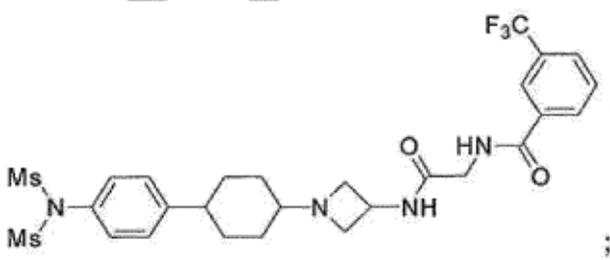
40

45



50

55

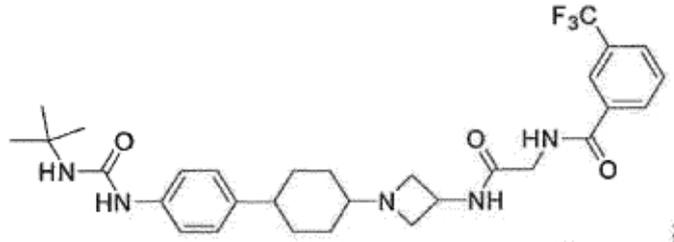


60

65

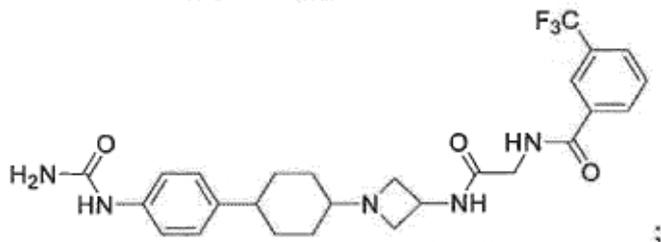
5

10



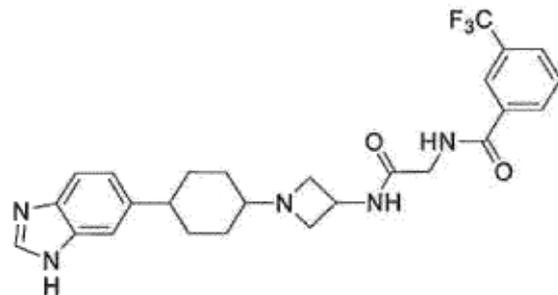
15

20



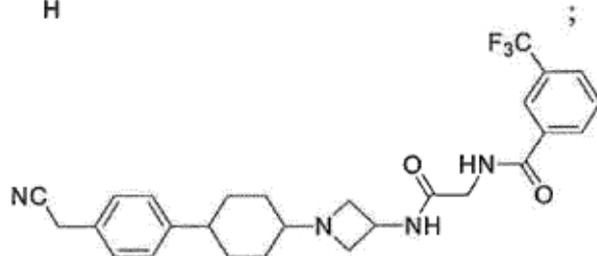
25

30



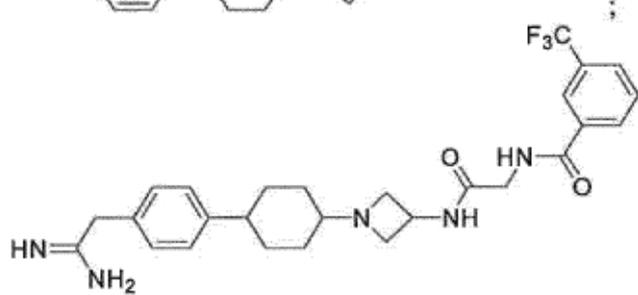
35

40



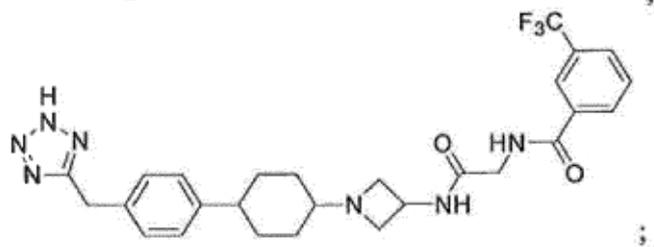
45

50



55

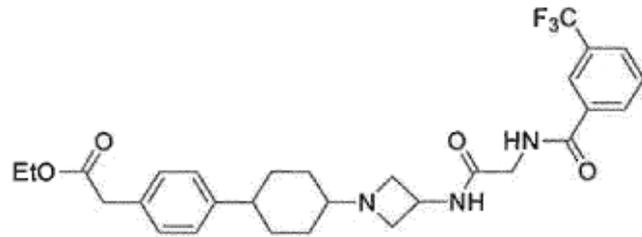
60



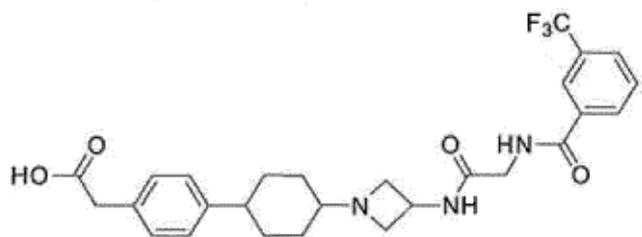
65

5

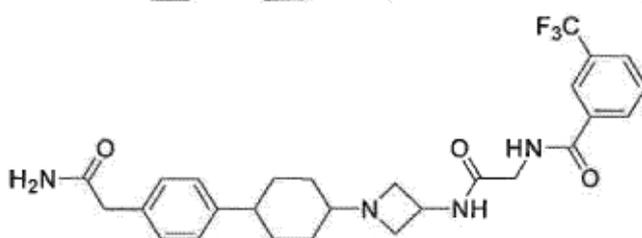
10



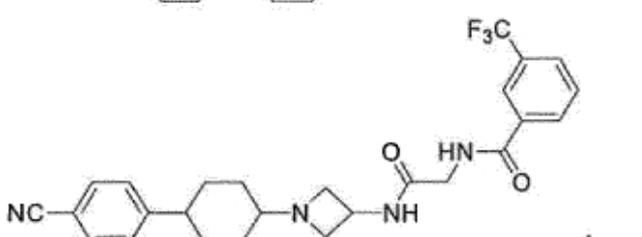
15



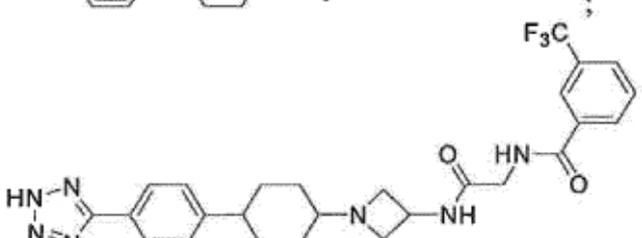
20



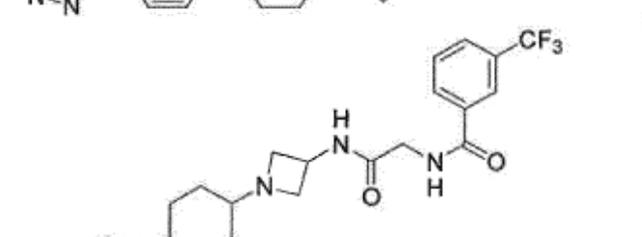
25



30



35



40



45



50

55

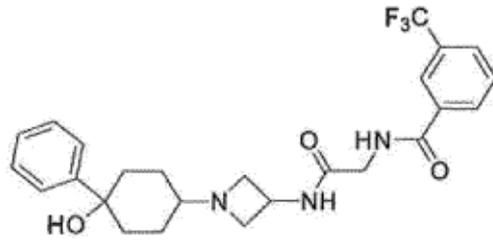
60

65

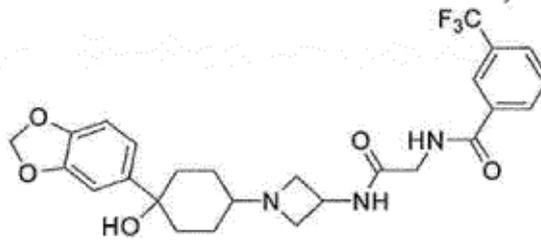
5

10

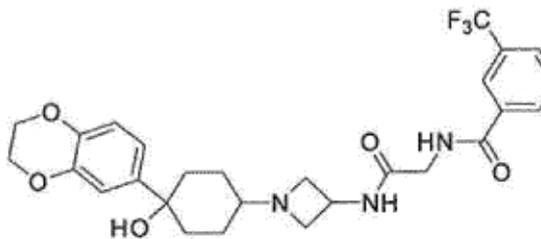
15



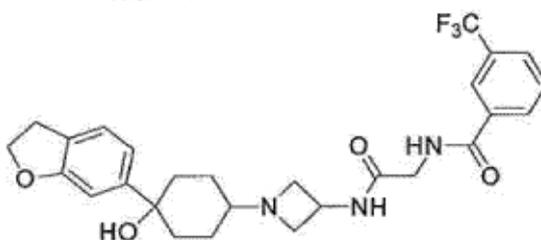
20



25

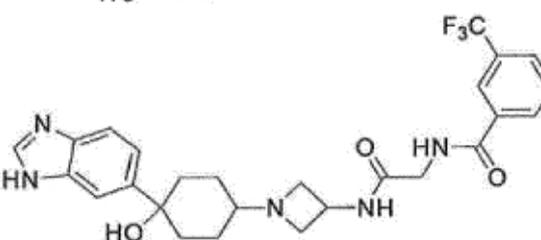


30



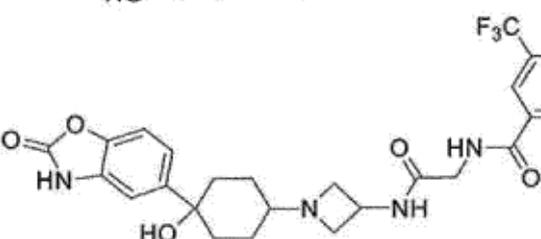
35

40



45

50



55

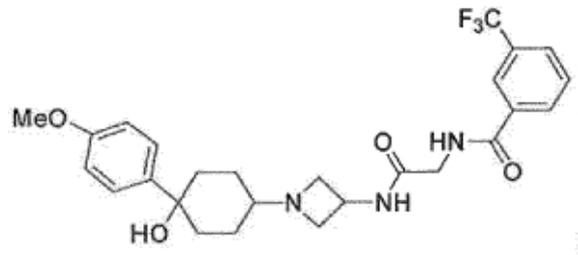
60

65

5

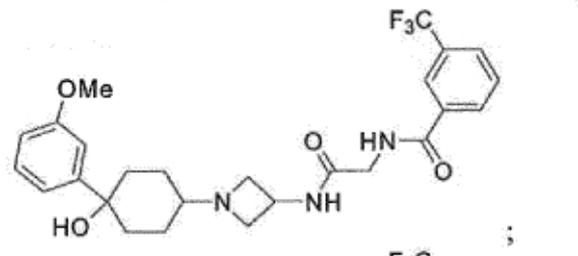
10

15



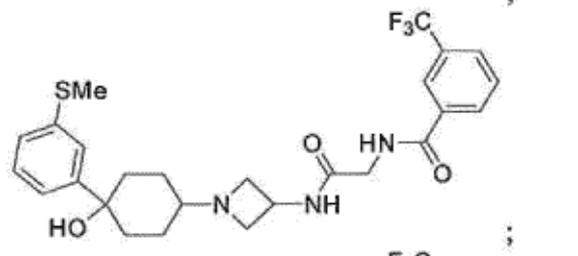
20

25



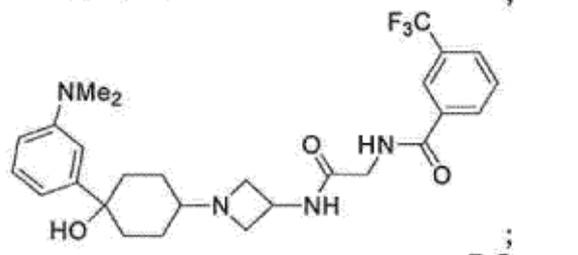
30

35



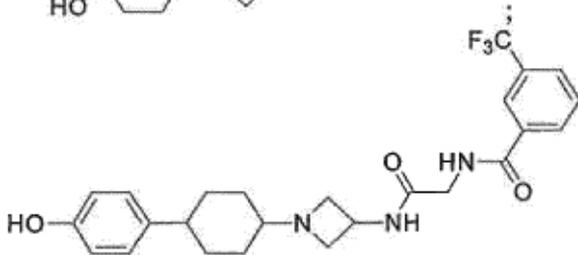
40

45

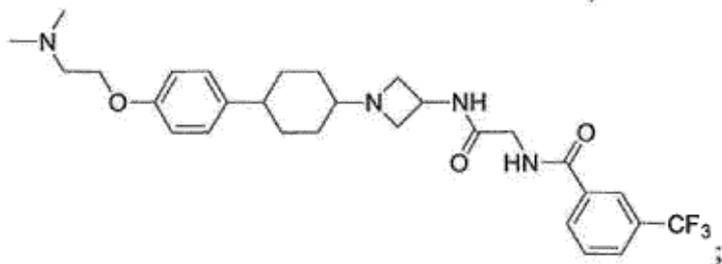


50

55



60



65

5

10

15

20

25

30

35

40

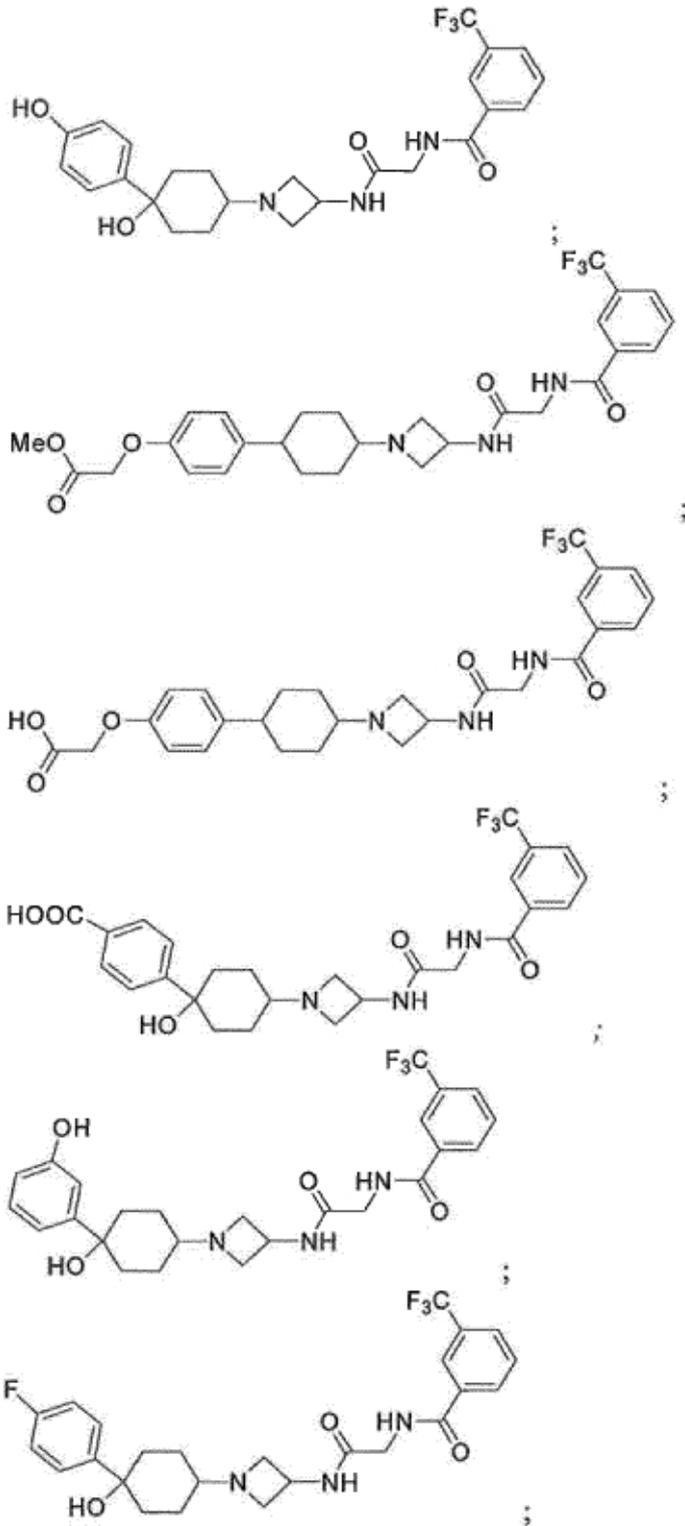
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

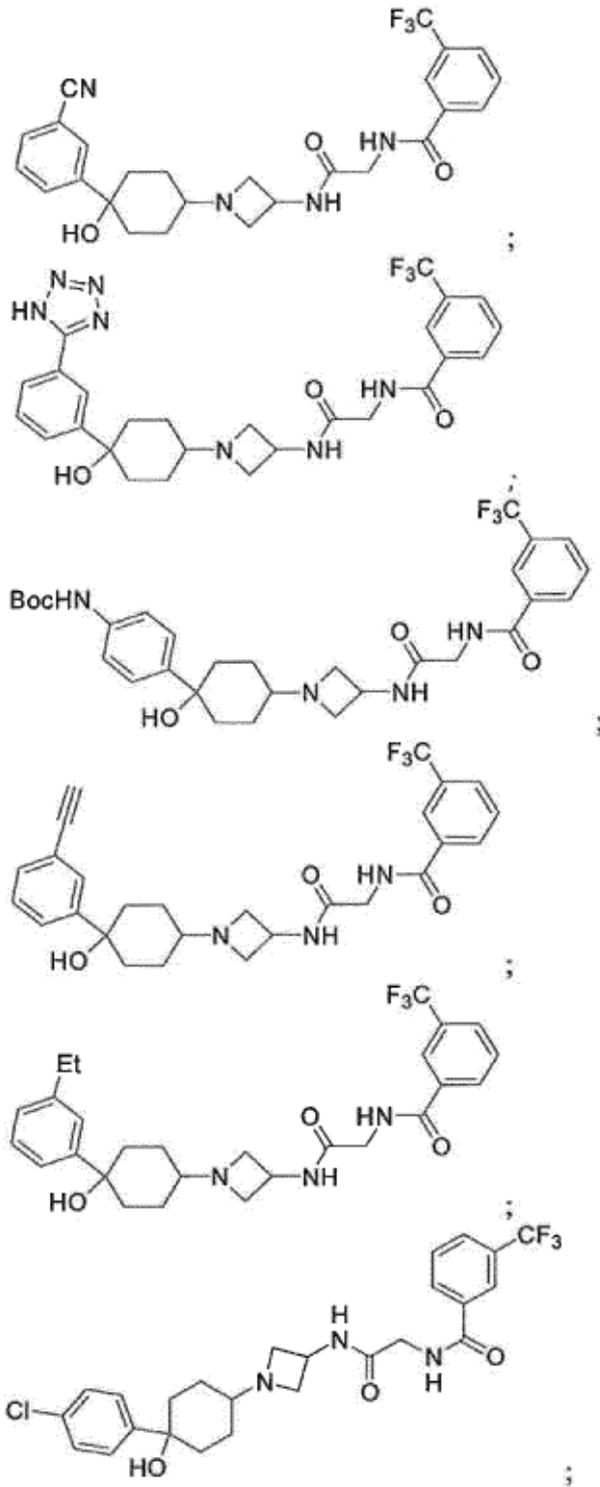
45

50

55

60

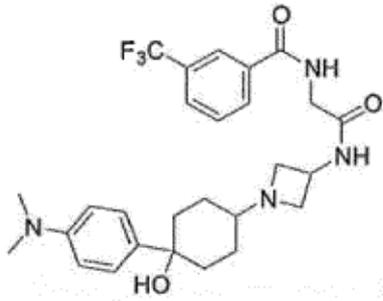
65



5

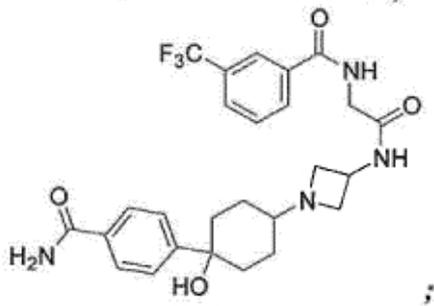
10

15



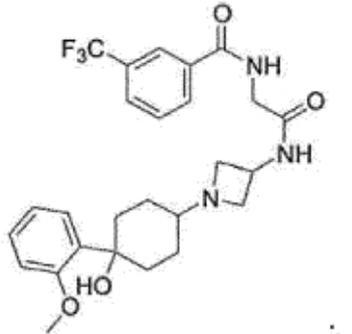
20

25



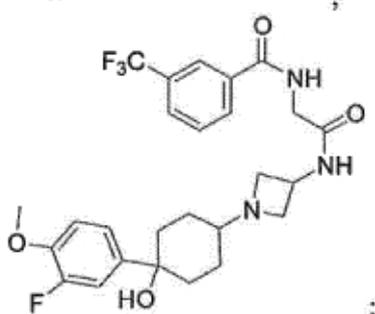
30

35



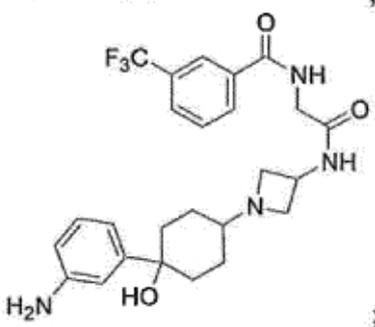
40

45



50

55



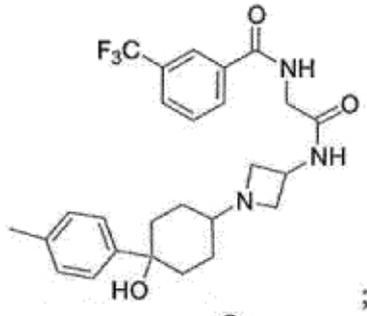
60

65

5

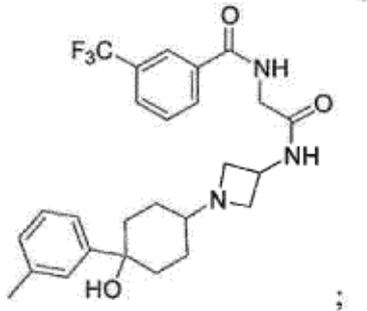
10

15



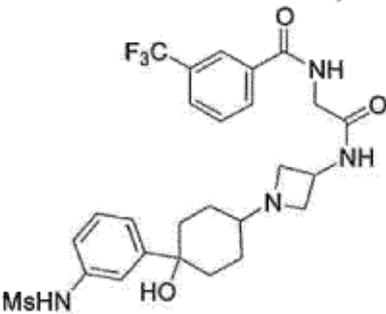
20

25



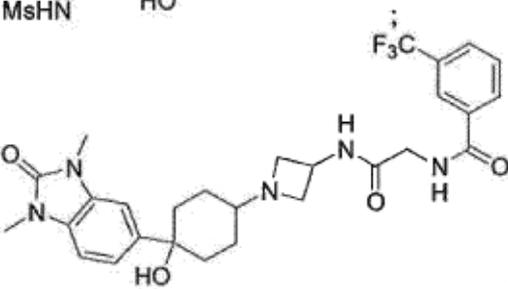
30

35



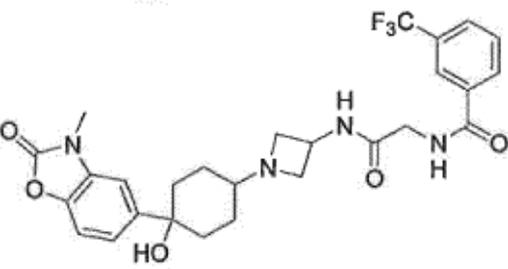
40

45



50

55

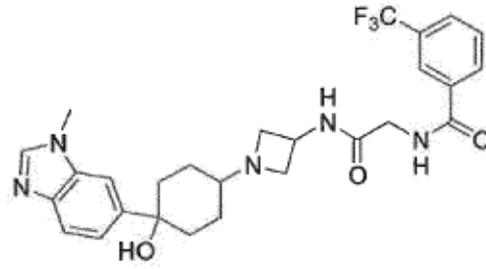


60

65

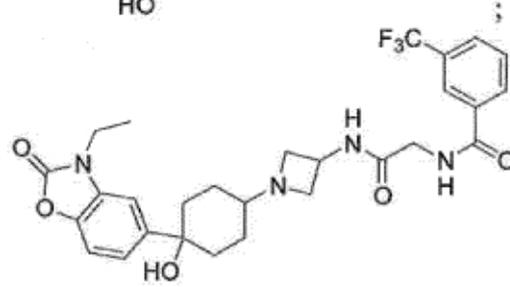
5

10



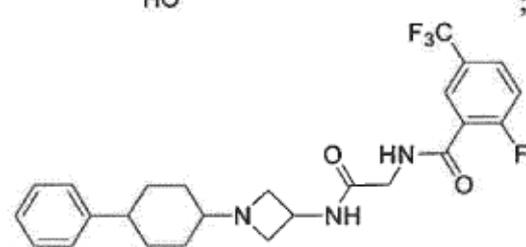
15

20



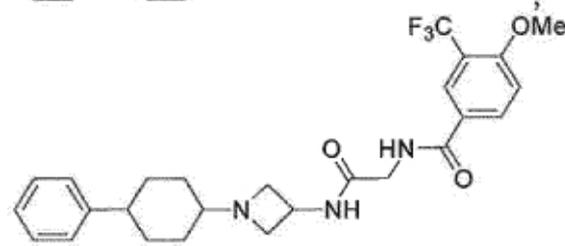
25

30



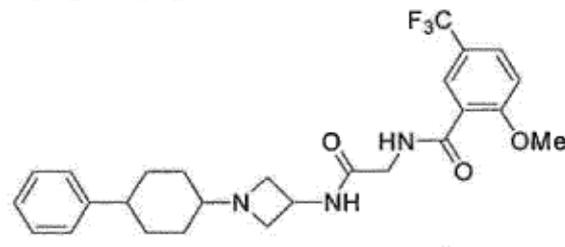
35

40



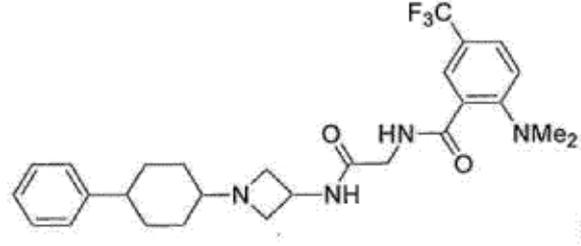
45

50



55

60

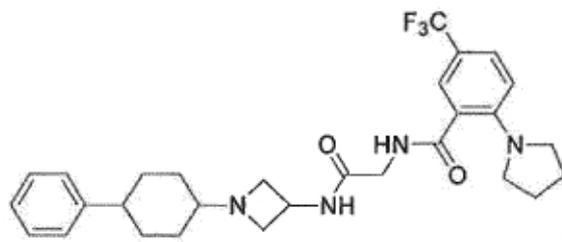


65

5

10

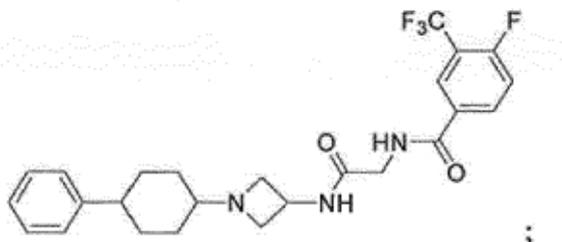
15



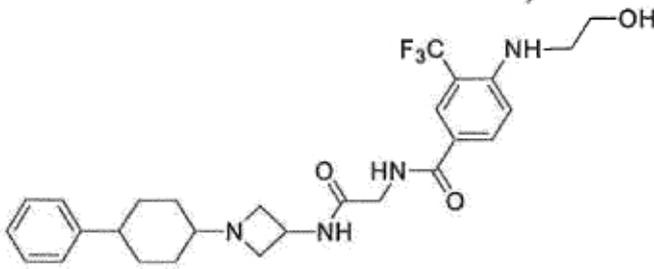
20



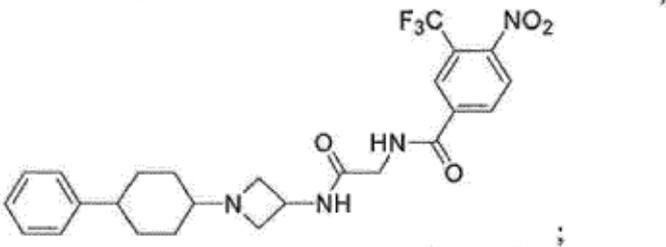
25



30

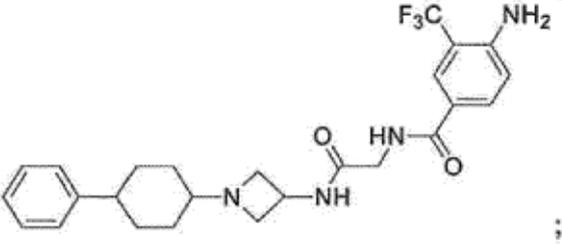


35



40

45



50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

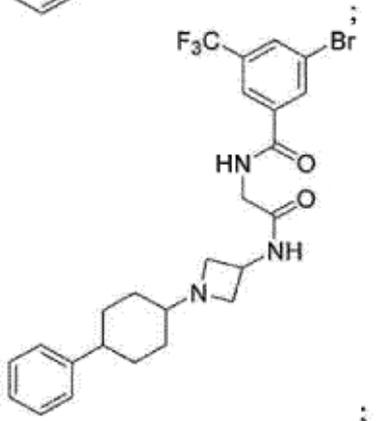
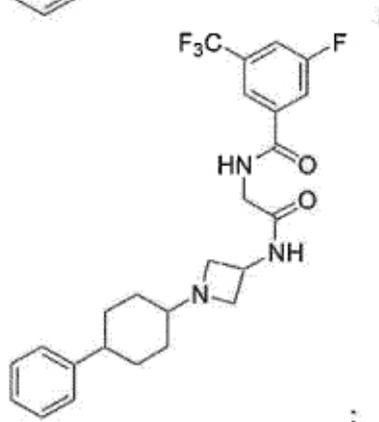
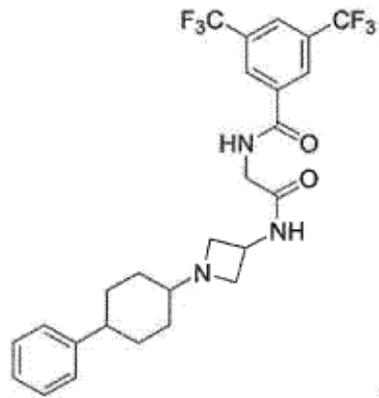
45

50

55

60

65



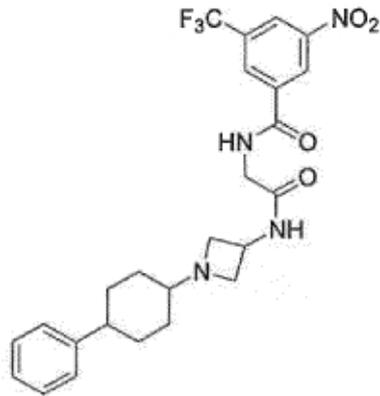
5

10

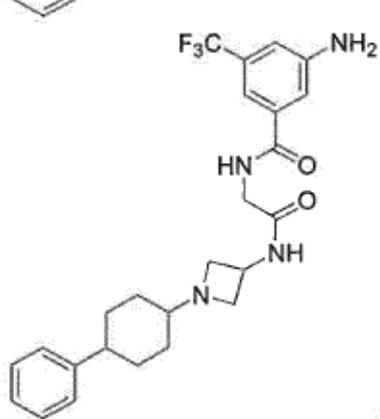
15

20

25

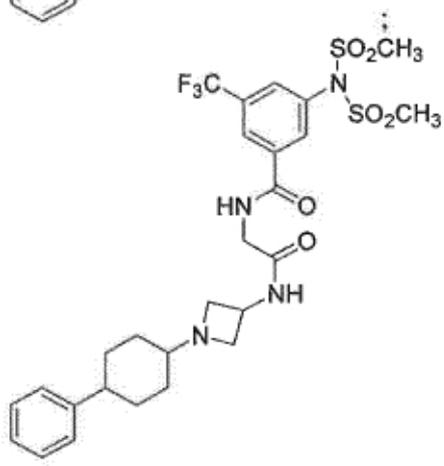


30



35

40



45

50

55

60

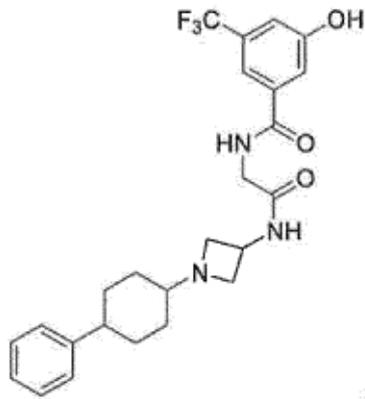
65

5

10

15

20

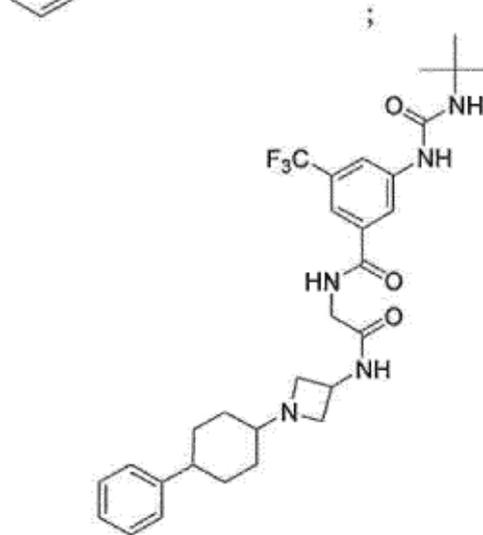


25

30

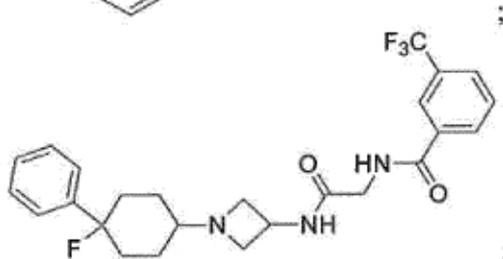
35

40

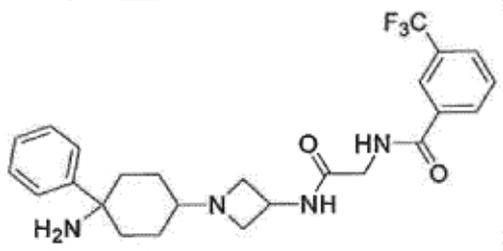


45

50



55

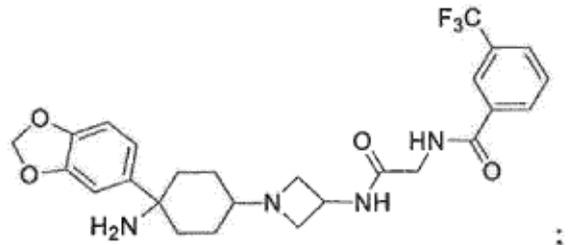


60

65

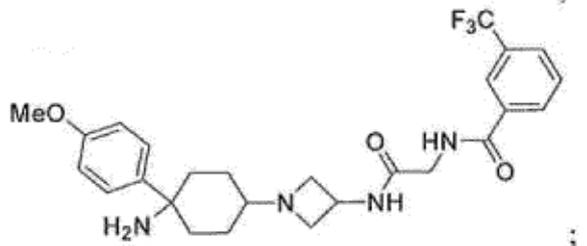
5

10



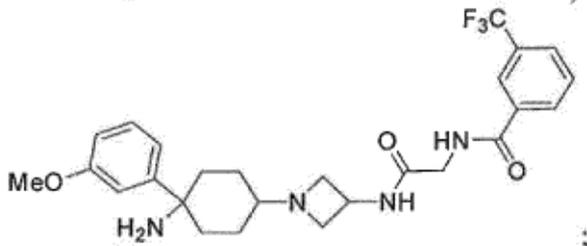
15

20



25

30



y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

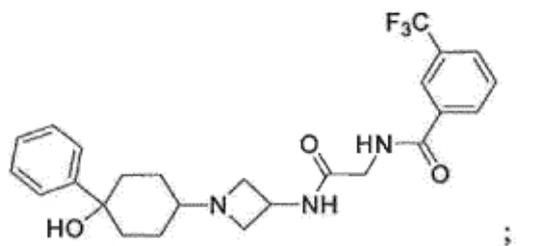
35

7. Un compuesto de la reivindicación 6 seleccionado del grupo entre:

40

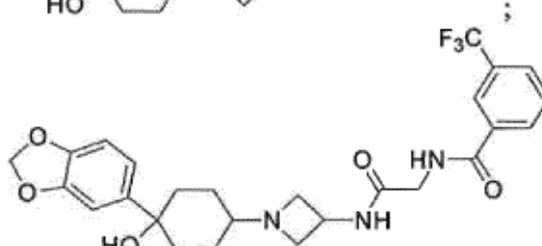
45

50



55

60

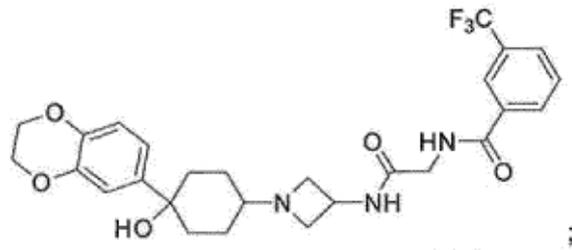


65

5

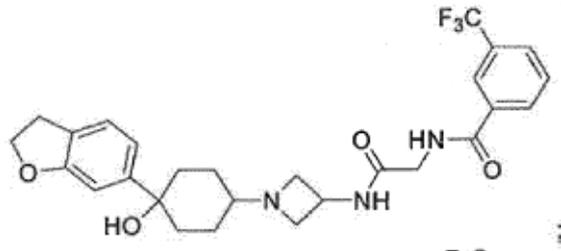
10

15



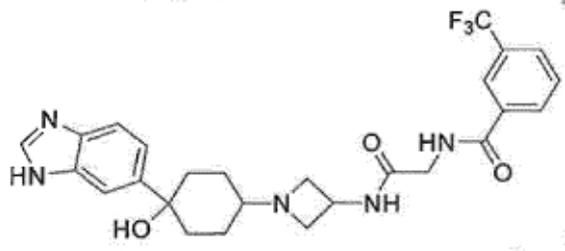
20

25



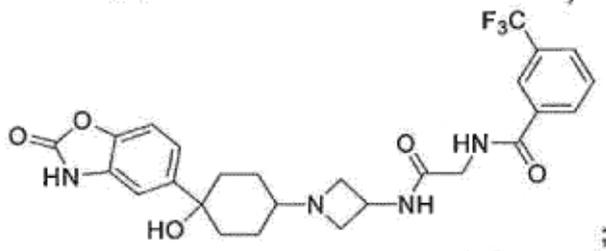
30

35



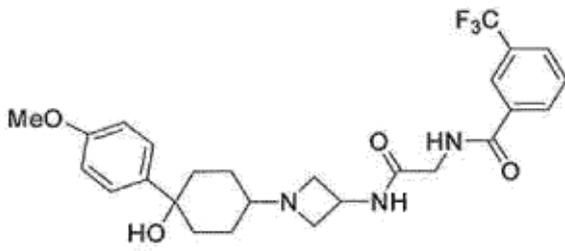
40

45

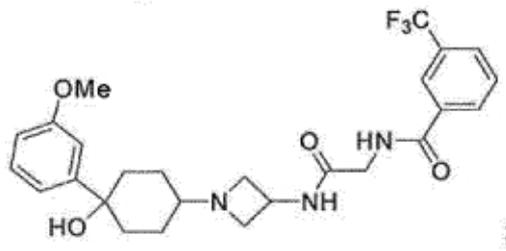


50

55



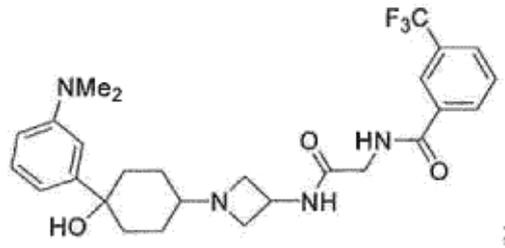
60



65

5

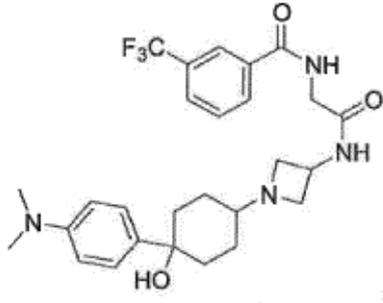
10



;

15

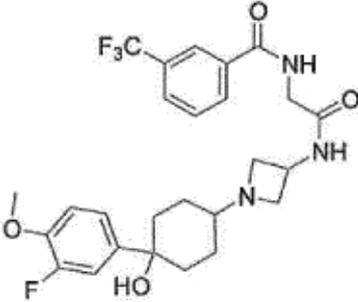
20



;

25

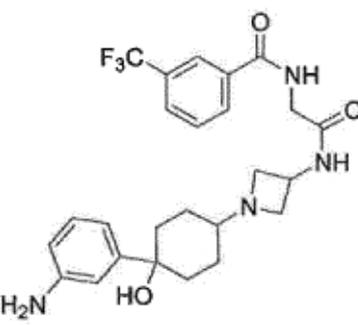
30



;

35

40



;

45

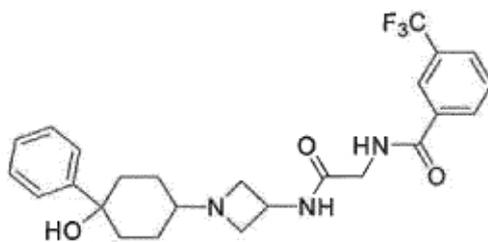
50

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, que es

55

60



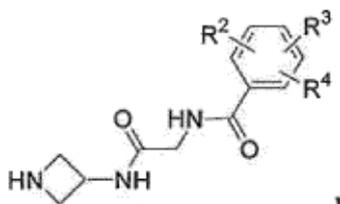
65

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

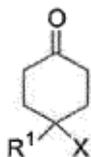
9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)

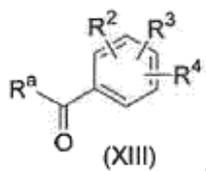


con un compuesto de Fórmula (VI)

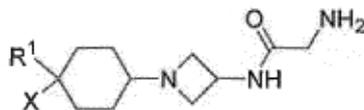


en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

12. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII),



donde R^a es OH o Cl, con



en presencia de HOBt / EDCI o Et₃N para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 para su uso en un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2.

14. Un compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que el método es un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo formado por: 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, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, diabetes tipo I, diabetes tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina asociada con la obesidad, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, *staphylococcia* invasiva, inflamación después de una operación de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de perfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma

maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata, o estómago.

5 15. Un compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que el método es un método de prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo formado por: diabetes tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, obesidad, asma, y asma alérgico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65