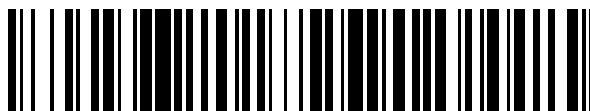


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 161**

51 Int. Cl.:

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

C07D 471/04 (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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010 E 10714148 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2419417**

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

30 Prioridad:

16.04.2009 US 169876 P

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

26.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHANG, XUQING;
HUFNAGEL, HEATHER RAE;
CAI, CHAOZHONG;
LANTER, JAMES;
MARKOTAN, THOMAS P. y
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 539 161 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 4-azetidil-1-heteroaril-ciclohexano de ccr2**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos dipiperidina sustituidos, que son antagonistas del receptor 2 de citocina quimioatrayente (CCR2), a composiciones farmacéuticas y a métodos para utilizarlos. Más concretamente, los antagonistas de CCR2 son compuestos piperidilacrilamida sustituidos útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CCR2 es un miembro de la familia de receptores GPCR, como lo son todos los receptores de quimiocinas conocidos, y son expresados por los monocitos y los 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, las 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 las cisteínas altamente conservadas primera y segunda.

La proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (en el que CC representa la subfamilia que tiene cisteínas primera y segunda adyacentes) y se une al receptor 2 de quimiocinas de la superficie celular (CCR2). MCP-1 es un potente factor quimiotáctico, que, después unirse a CCR2, interviene en la migración de monocitos y linfocitos (es decir, la quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 también es expresado por las células musculares cardíacas, las células del endotelio vascular, los fibroblastos, los condrocitos, las células del músculo liso, las células mesangiales, las células alveolares, los linfocitos T, los macrófagos, y similares.

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

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

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

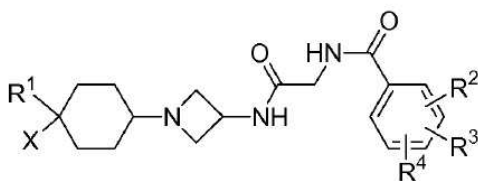
Se ha atribuido a MCP-1 la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, después de haberse hallado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a ácaros del polvo. También se ha descubierto que MCP-1 induce la liberación de histamina de los basófilos *in vitro*. Durante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

expresión) de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de las personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle de retroalimentación positiva en tales pacientes. Sigue existiendo la necesidad de antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 resultado de la migración de linfocitos y monocitos inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación.

Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan por referencia.

RESUMEN DE LA INVENCION

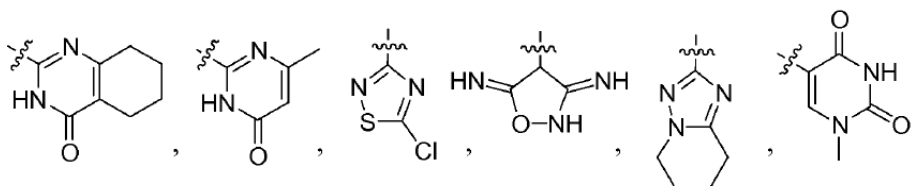
La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I).

en los que:

X es F, NH₂ o H;
R¹ es



piridilo, piridil-*N*-óxido, piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, benzooxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Oalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, Cl, OCF₃, CF₃, CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHCOalquilo C₍₁₋₄₎, NHCONH₂, NHCONHalquilo C₍₁₋₄₎ y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂; o dicho pirimidilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OCH₃, y CH₃; en los que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en los que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;

R² es alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, heterociclilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H u Oalquilo C₍₁₋₄₎;

R³ es H, F, Cl, CF₃ u Oalquilo C₍₁₋₄₎; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo ó 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

R⁴ es H, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o F;

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

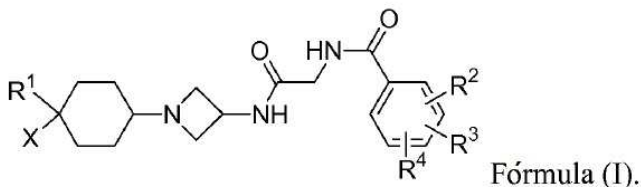
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I):

5

10

15



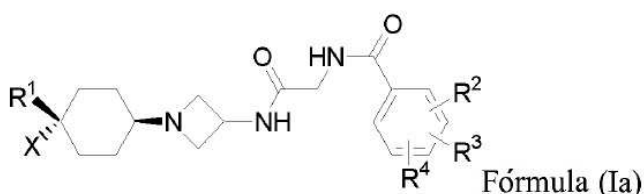
20

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

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

25

30



35

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

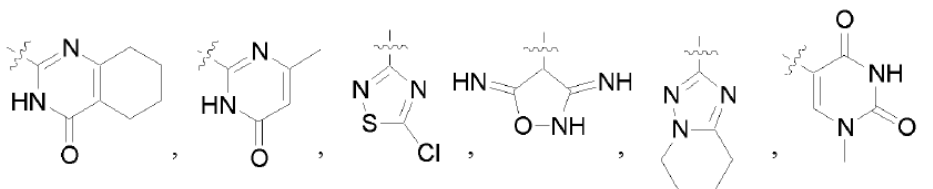
40

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

45

X es F o H;
R¹ es

50



55

60

65

piridilo, piridil-*N*-óxido, piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzooxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Oalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎ y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂; o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en los que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes

para formar un sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en los que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;

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

R³ es H, F, Cl, CF₃, u Oalquilo C₍₁₋₄₎; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;

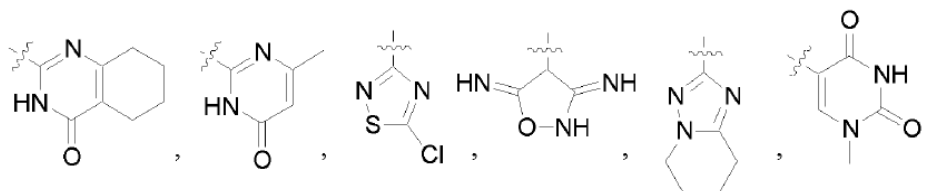
R⁴ es H, OCH₃ o F;

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

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

X es F o H;

R¹ es



indolilo, piridilo, piridil-*N*-óxido, piridin-2-onilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzooxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, isotiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)CH₃, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, NH₂, NHCN y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂;

o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en los que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en los que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;

R² es NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, pirrolidinilo u OCH₃;

R³ es H, F, Cl, CF₃ u OCH₃; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;

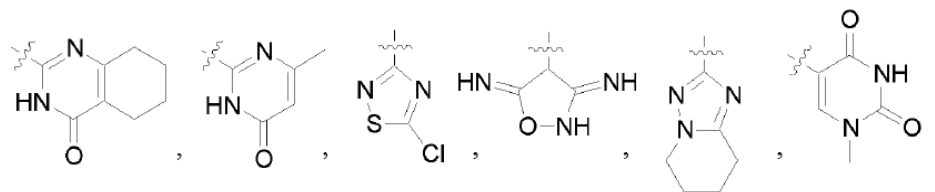
R⁴ es H o F;

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

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

X es F o H;

R¹ es

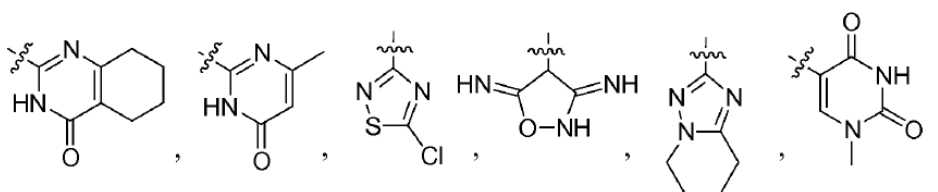


indolilo, pirimidilo, piridin-2-onilo, pirazinilo, tiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o piridilo, en los que dicho piridilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)CH₃, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)₂, NHCN, SO₂CH₃; o dicho piridilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en los que dicho pirimidinilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(CH₃)₂; o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en los que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en los que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;
 R² es CF₃, CN, F o Cl;
 R³ es H, Cl, CF₃ o F;
 R⁴ es H o F;

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

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

X es F o H;
 R¹ es

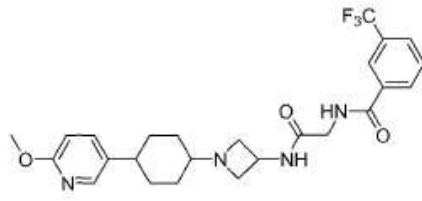


indolilo, pirimidilo, piridin-2-onilo, metilo piridin-2-onilo, pirazinilo, tiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o piridilo, en los que dicho piridilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, OCH₃, NHC(O)CH₃, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCN, SO₂CH₃; o dicho piridilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en los que dicho pirimidinilo está sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(CH₃)₂; en los que dicho piridin-2-onilo está N-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en los que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂CH₃ u OH; en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;
 R² es CF₃;
 R³ es H o F;
 R⁴ es H;

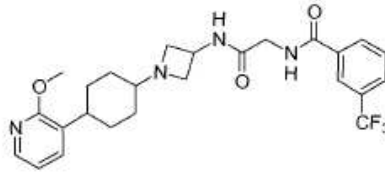
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

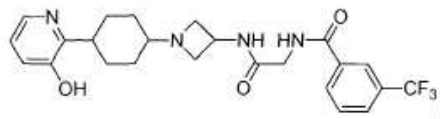
5



10

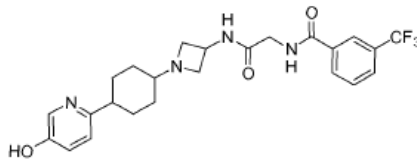


15



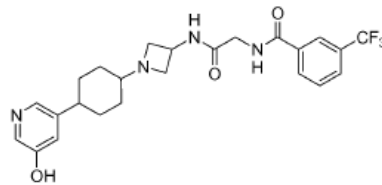
20

25



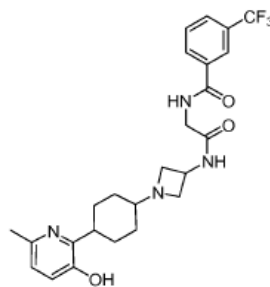
30

35



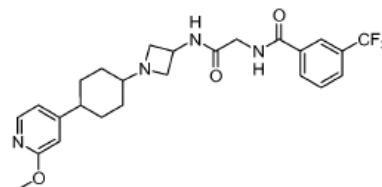
40

45



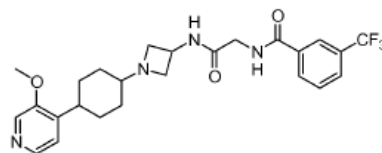
50

55

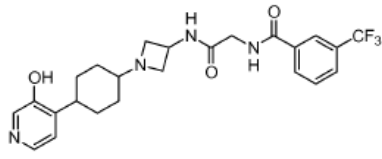


60

65

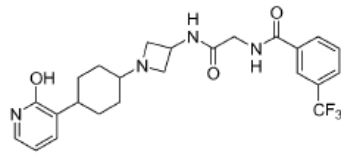


5



;

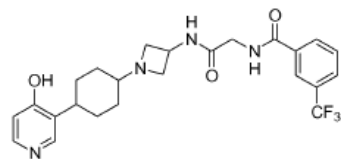
10



;

15

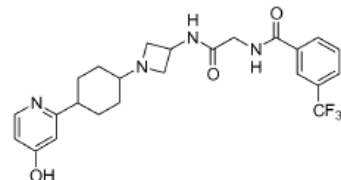
20



;

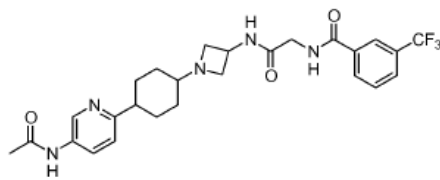
25

30



;

35



;

40

45

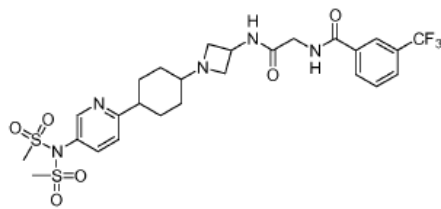
50

55

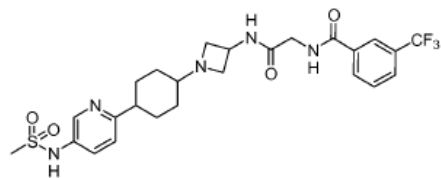
60

65

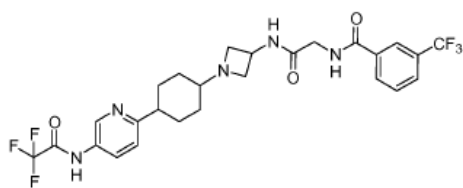
5



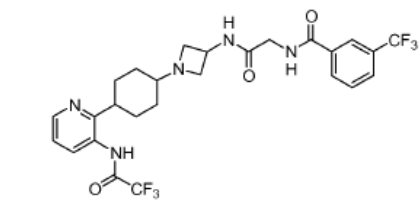
10



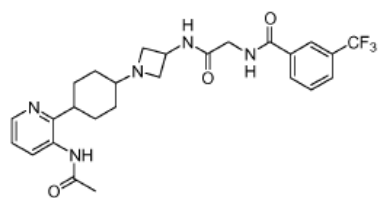
15



25



30



40

45

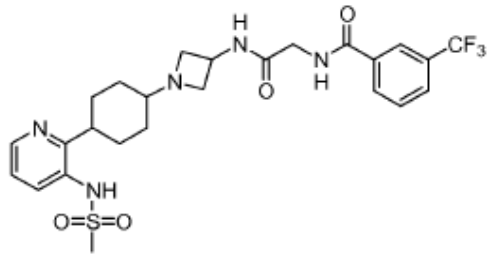
50

55

60

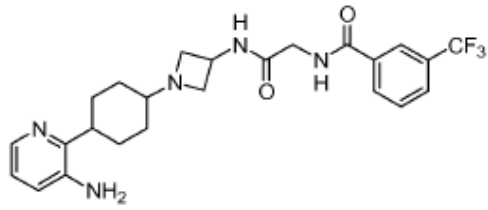
65

5



;

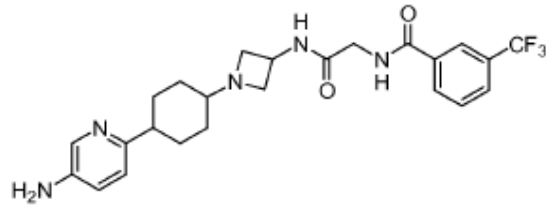
15



;

20

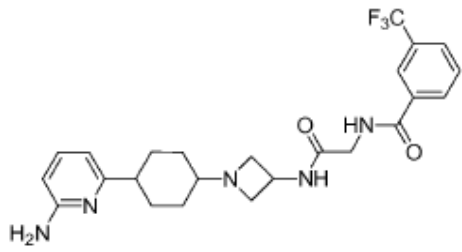
25



;

30

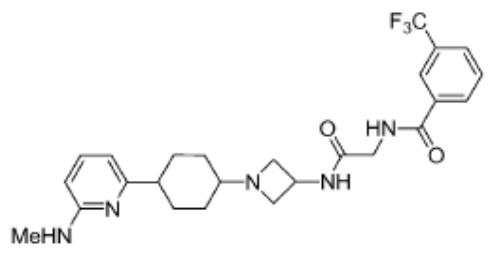
35



;

40

45



;

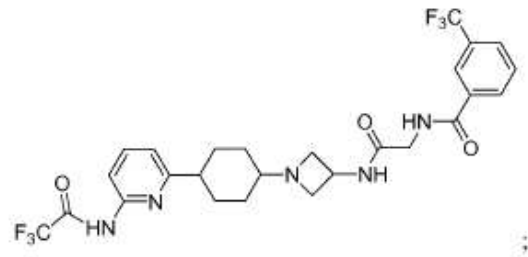
50

55

60

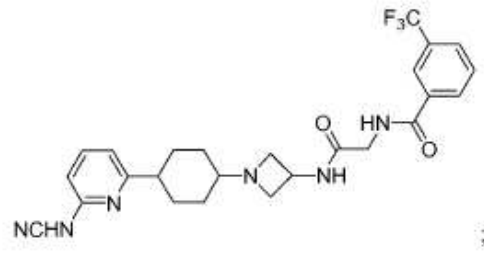
65

5



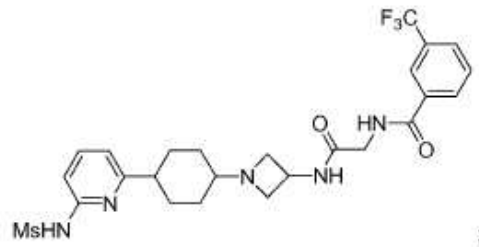
10

15



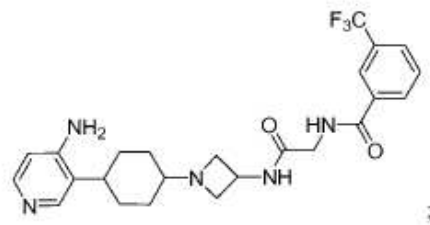
20

25



30

35



40

45

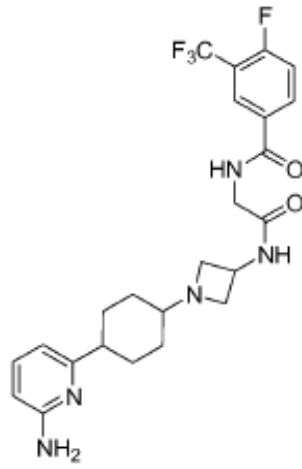
50

55

60

65

5



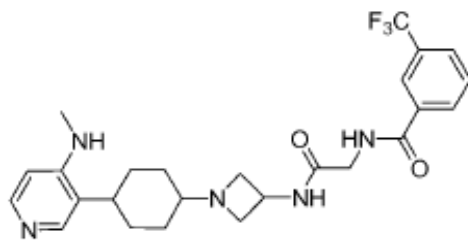
;

10

15

20

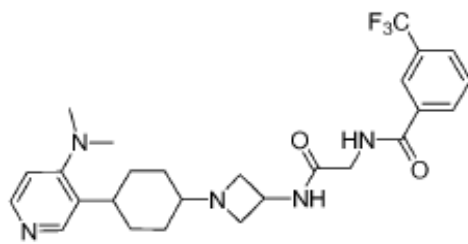
25



;

30

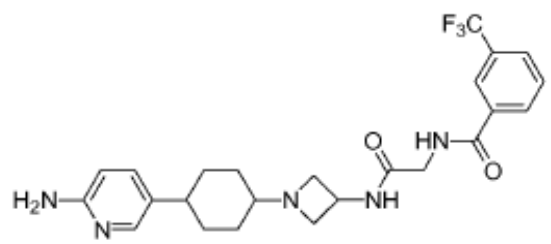
35



;

40

45



;

50

55

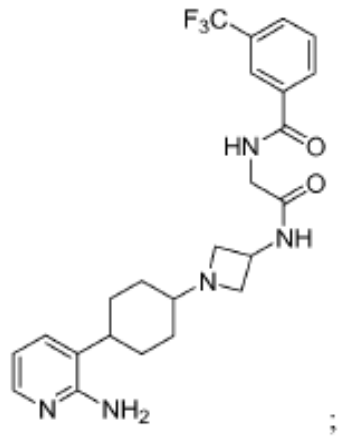
60

65

5

10

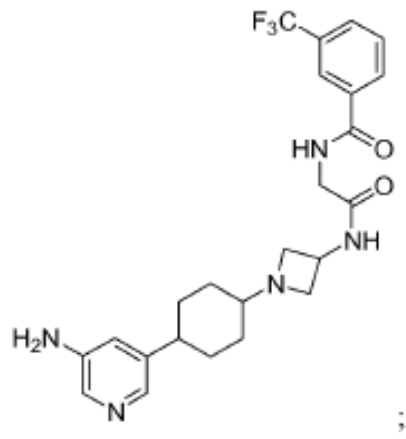
15



20

25

30

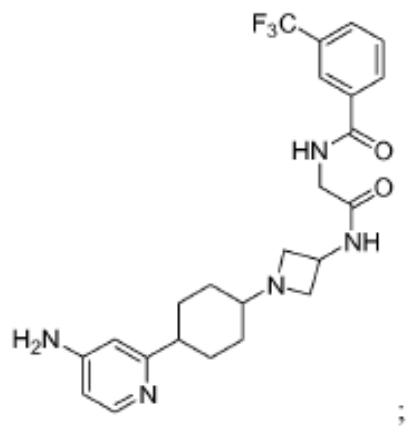


35

40

45

50

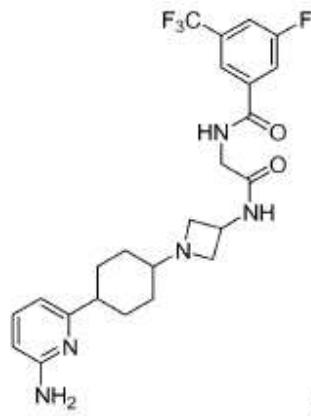


55

60

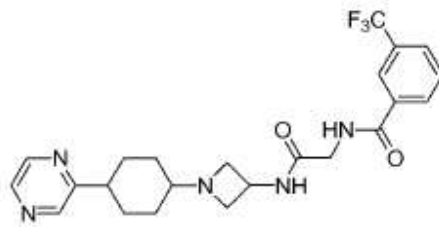
65

5



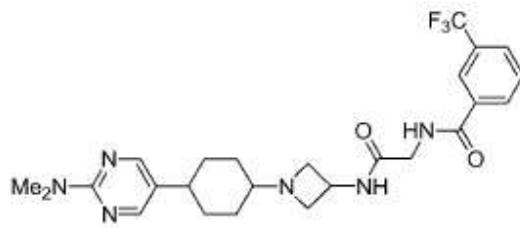
;

10



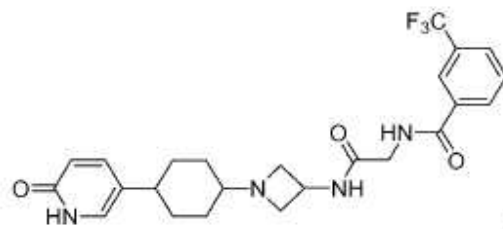
;

30



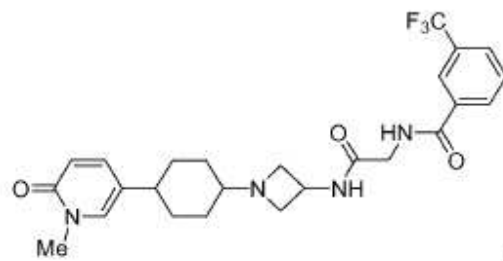
;

40



;

50

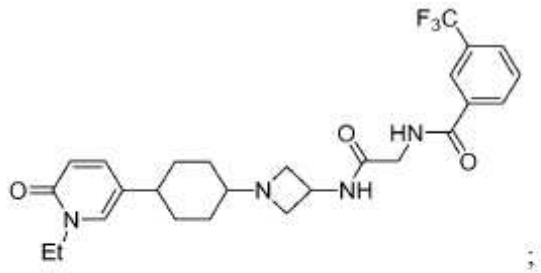


;

60

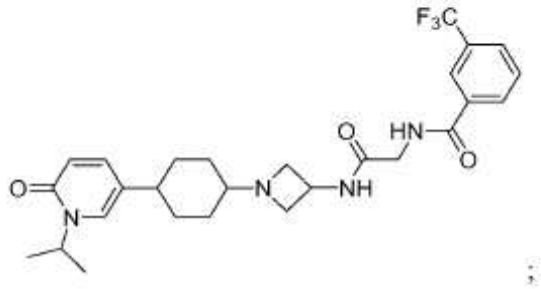
65

5



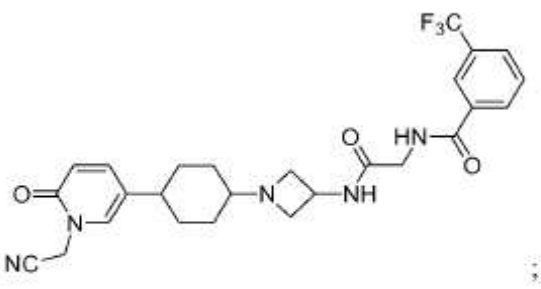
10

15



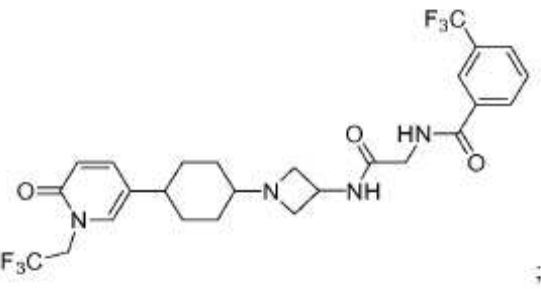
20

25



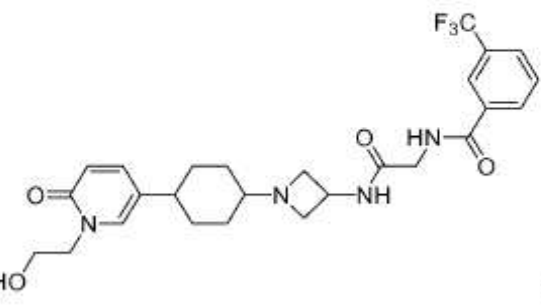
30

35



40

45



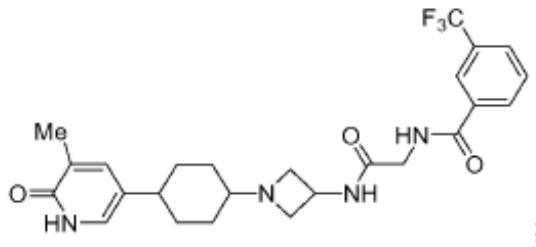
50

55

60

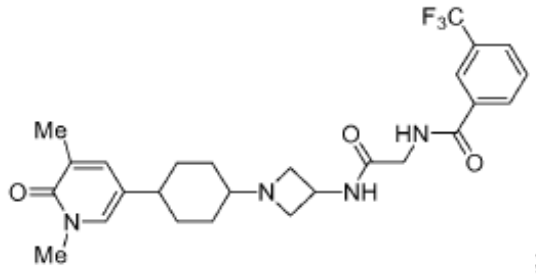
65

5



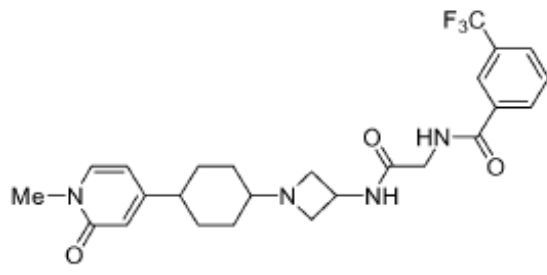
10

15



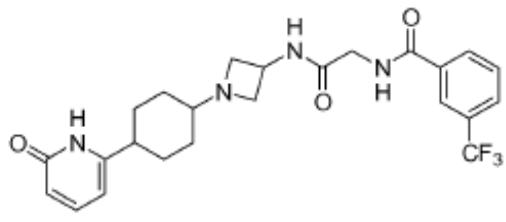
20

25



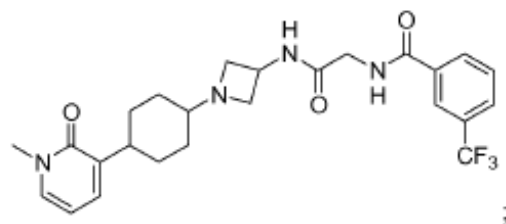
30

35



40

45



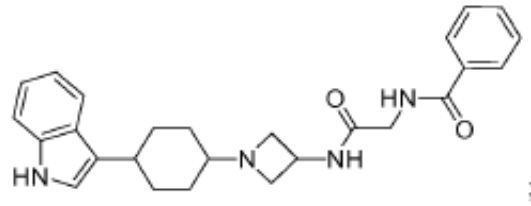
50

55

60

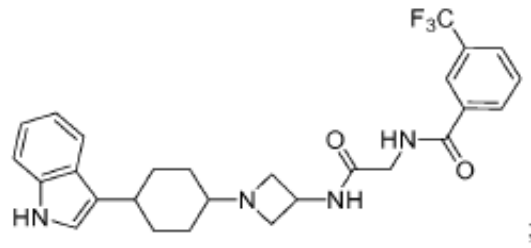
65

5



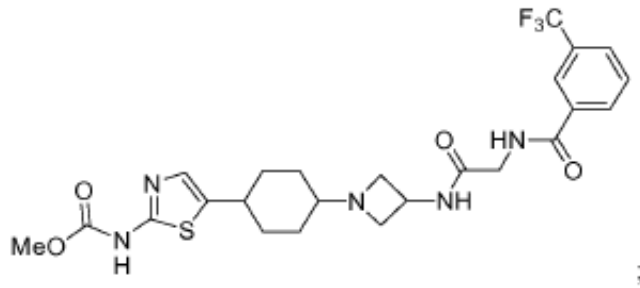
10

15



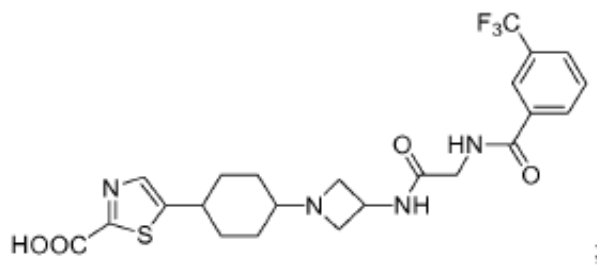
20

25



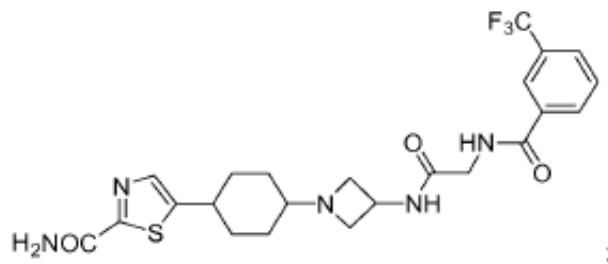
30

35



40

45



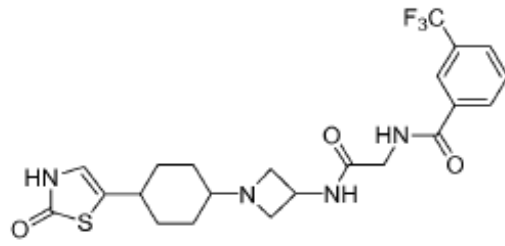
50

55

60

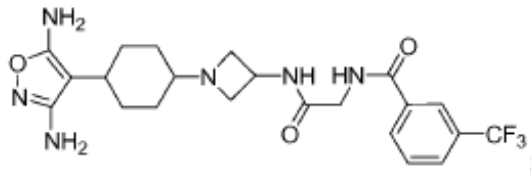
65

5



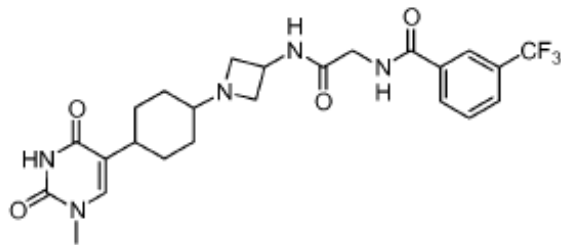
10

15



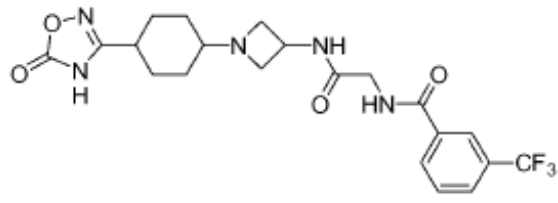
20

25



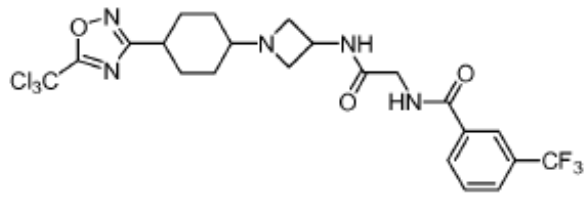
30

35



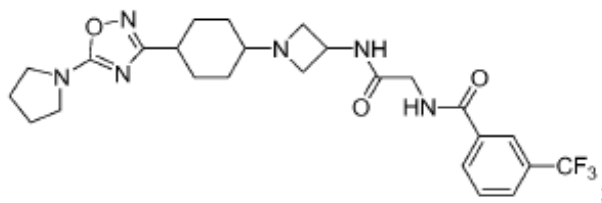
40

45



50

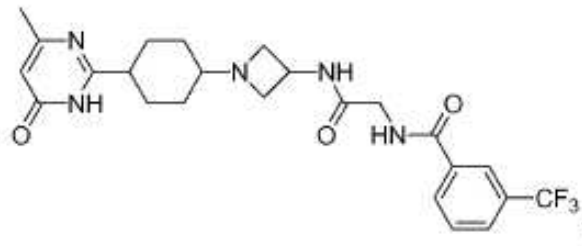
55



60

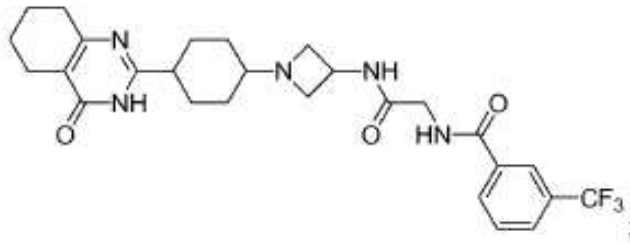
65

5



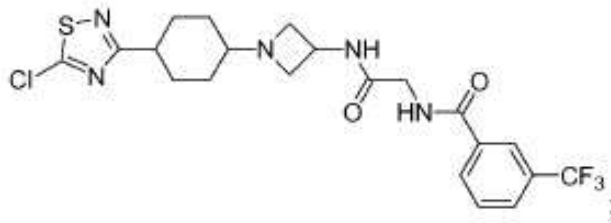
10

15



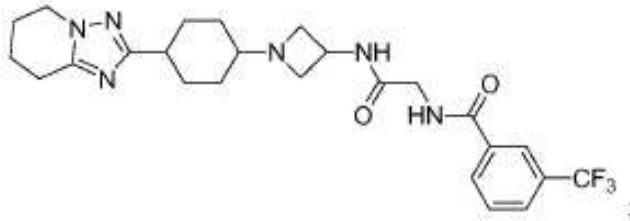
20

25



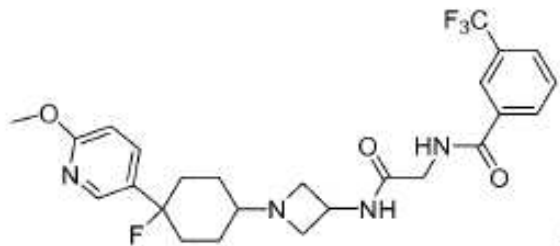
30

35



40

45



50

55

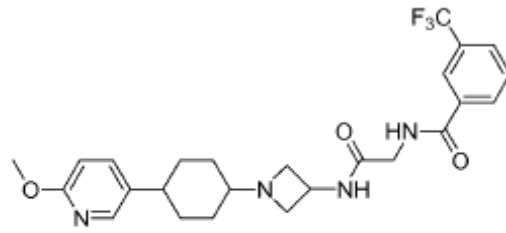
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

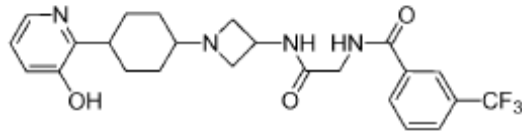
60

65

5

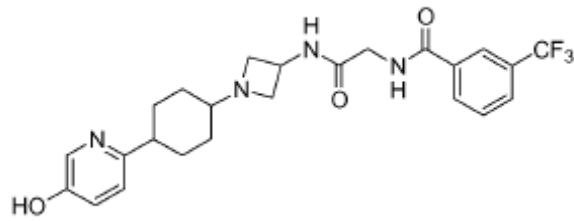


10



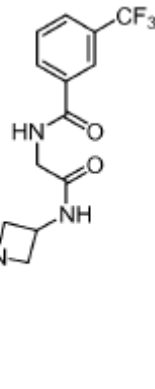
15

20



25

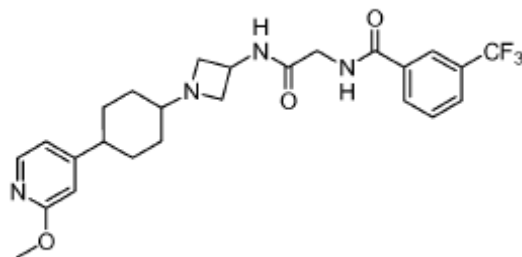
30



35

40

45



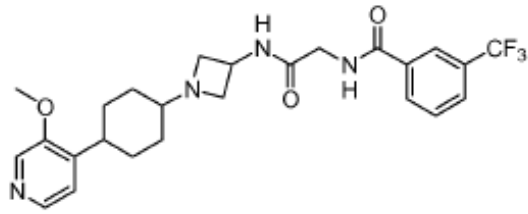
50

55

60

65

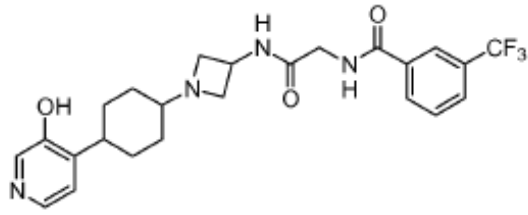
5



;

10

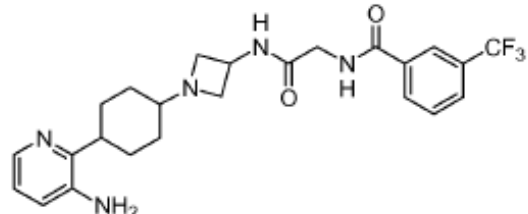
15



;

20

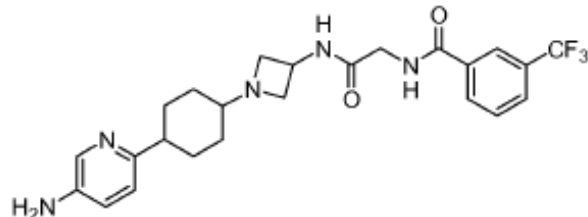
25



;

30

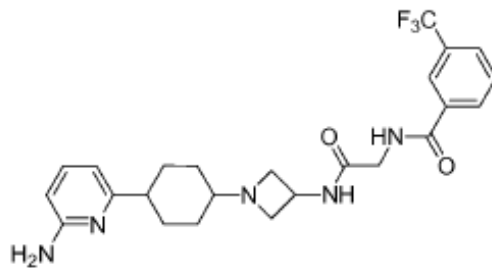
35



;

40

45



;

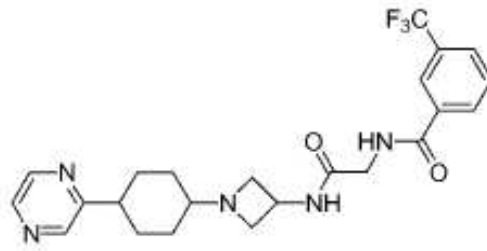
50

55

60

65

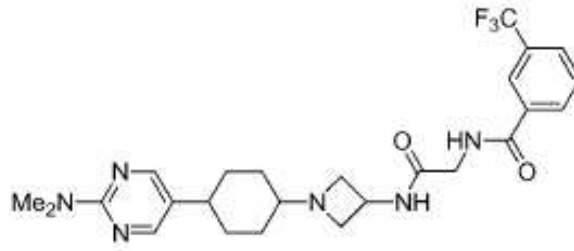
5



;

10

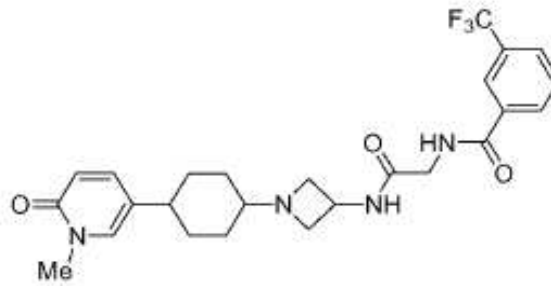
15



;

20

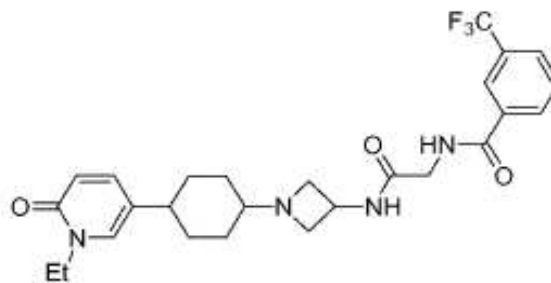
25



;

30

35

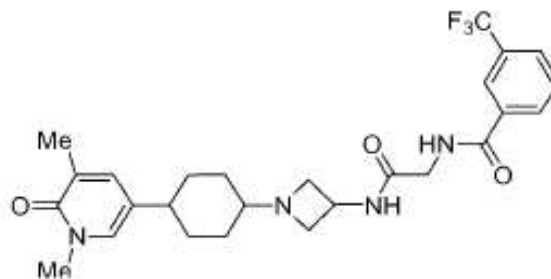


;

40

45

50



;

55

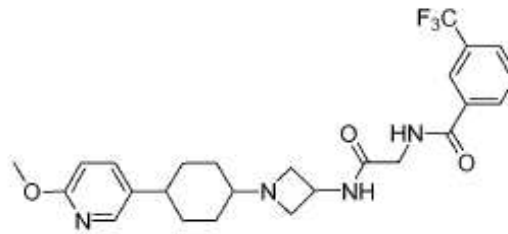
60

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
Otra forma de realización de la invención es un compuesto que es

65

5

10

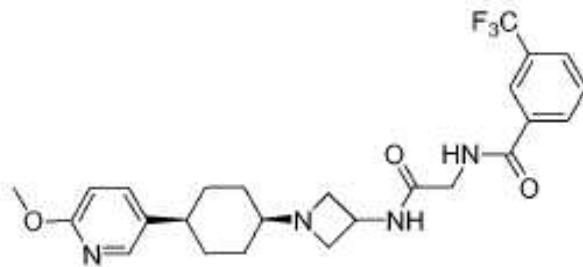


15

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Otra forma de realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

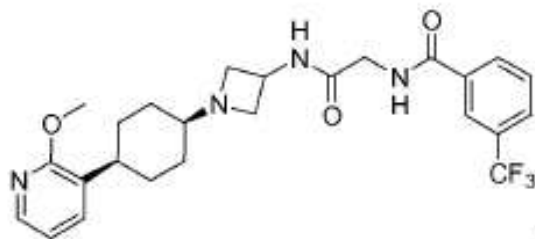
20

25



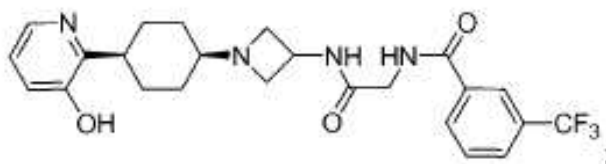
30

35



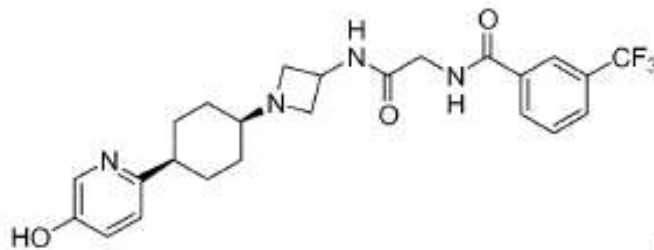
40

45



50

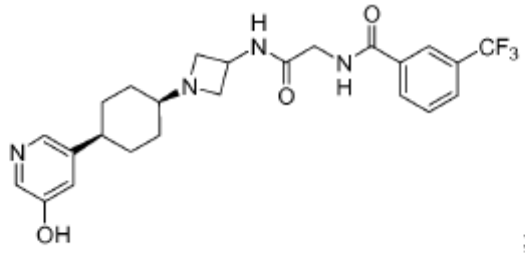
55



60

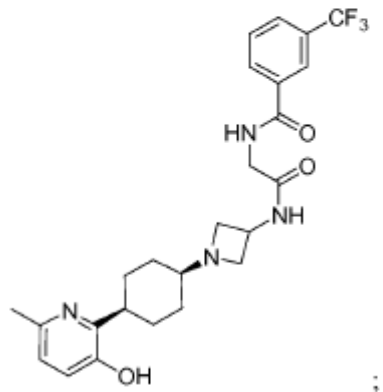
65

5



10

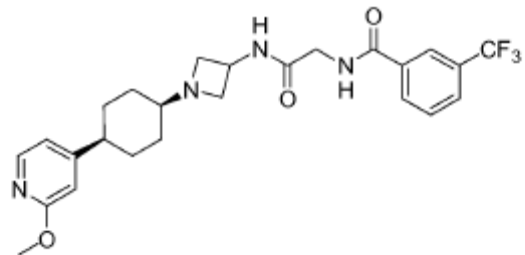
15



20

25

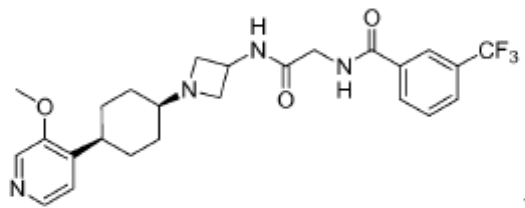
30



35

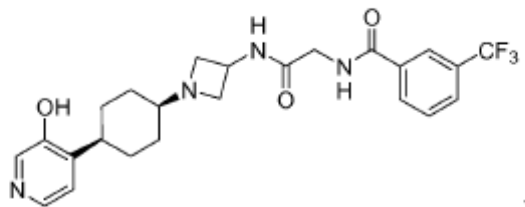
40

45



50

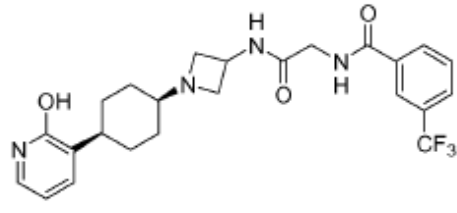
55



60

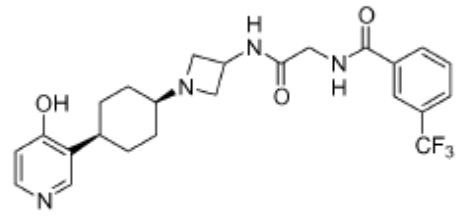
65

5



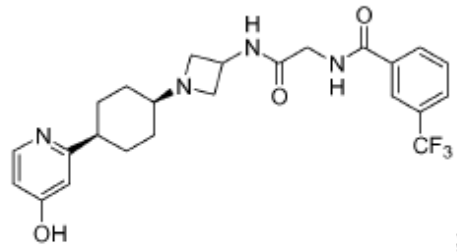
10

15



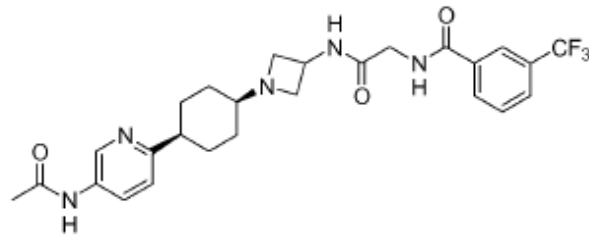
20

25



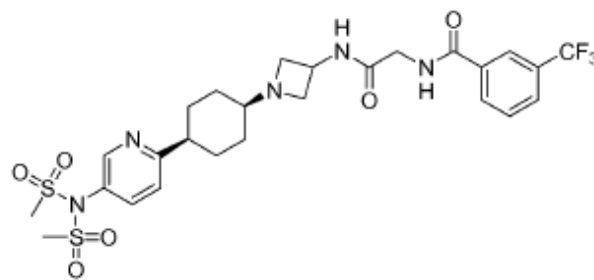
30

35



40

45



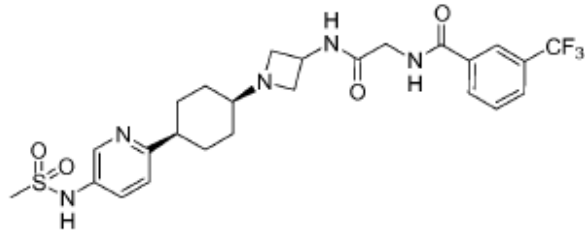
50

55

60

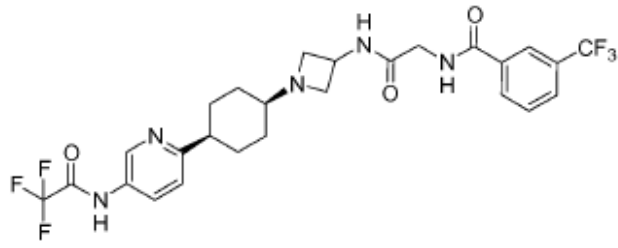
65

5



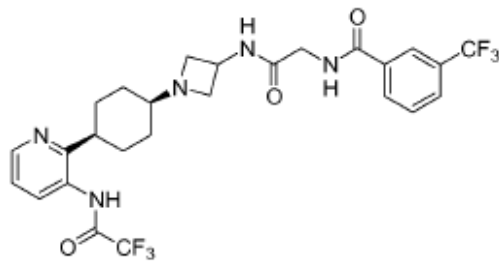
10

15



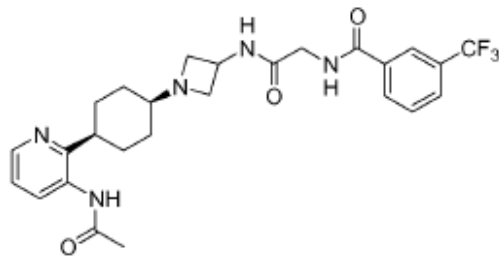
20

25



30

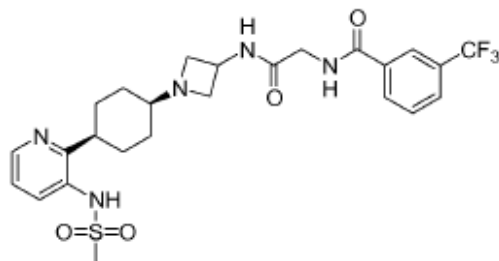
35



40

45

50

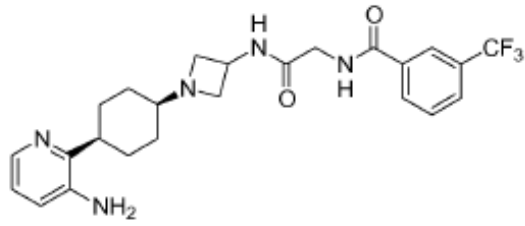


55

60

65

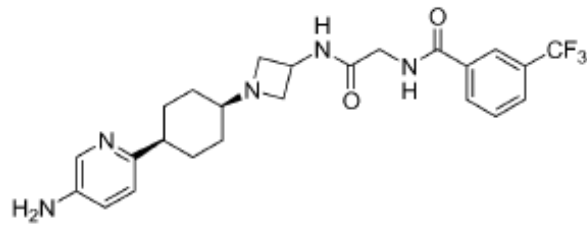
5



;

10

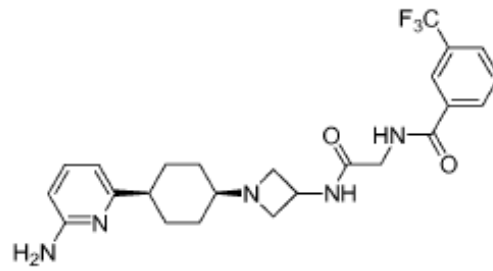
15



;

20

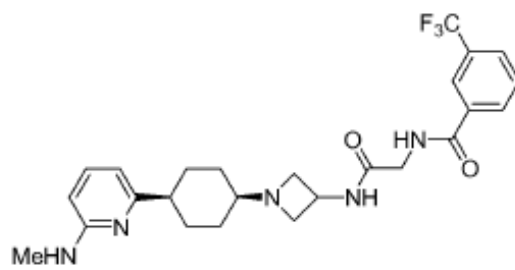
25



;

30

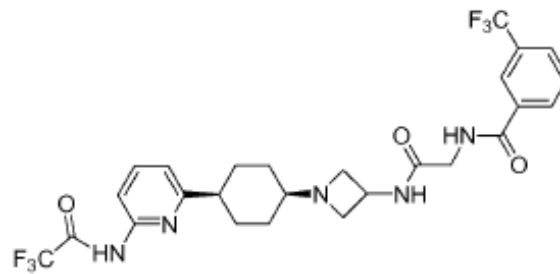
35



;

40

45



;

50

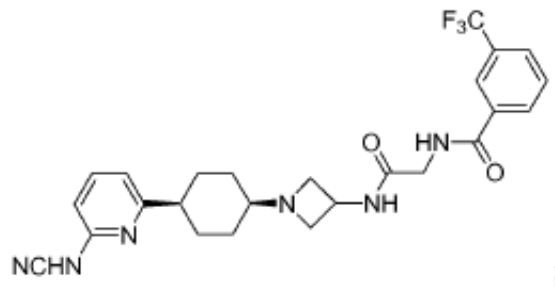
55

60

65

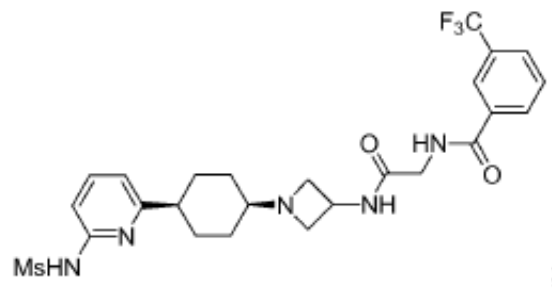
5

10



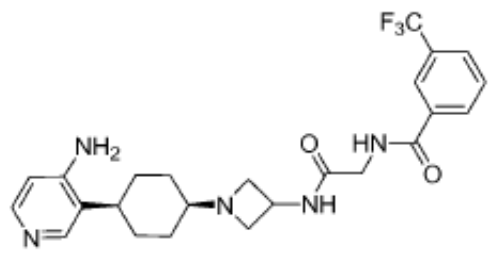
15

20



25

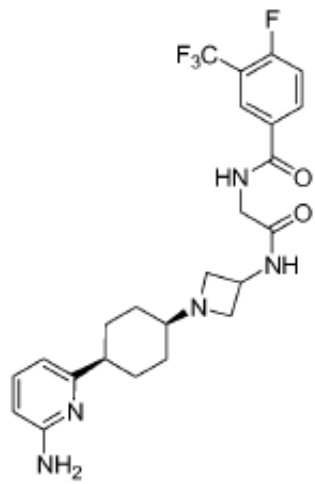
30



35

40

45



50

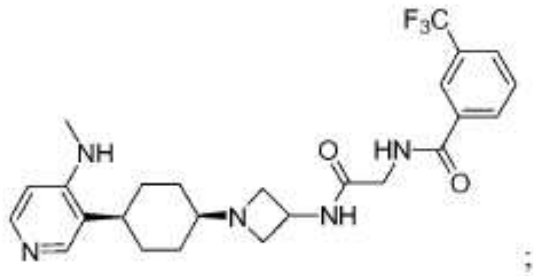
55

60

65

5

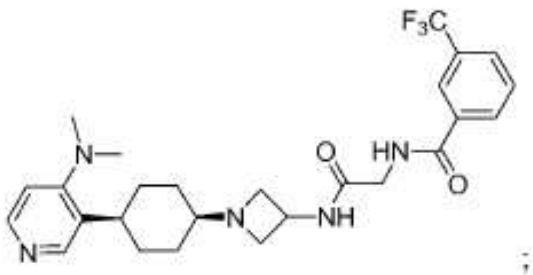
10



;

15

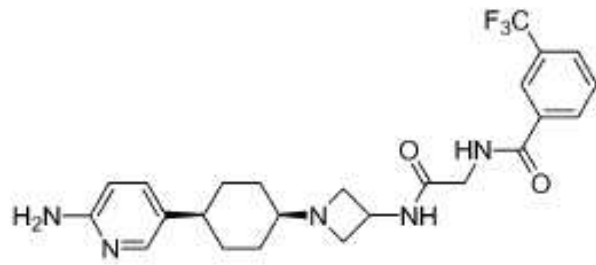
20



;

25

30

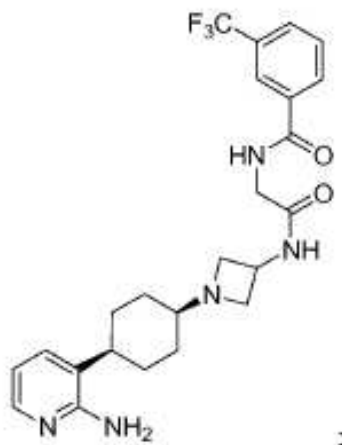


;

35

40

45



;

55

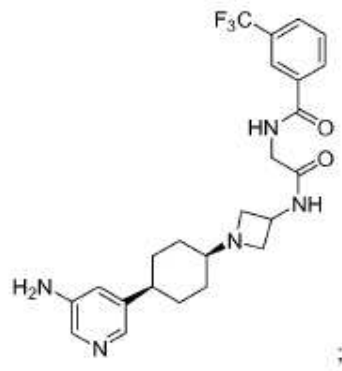
60

65

5

10

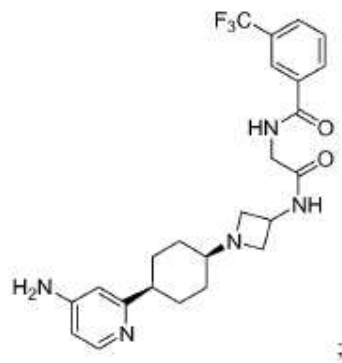
15



20

25

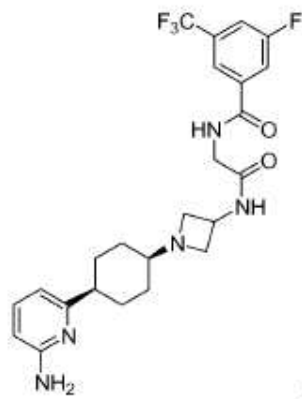
30



35

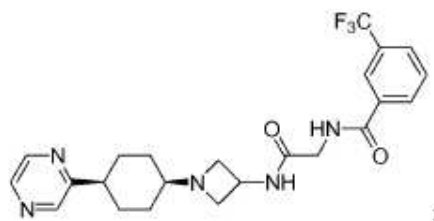
40

45



50

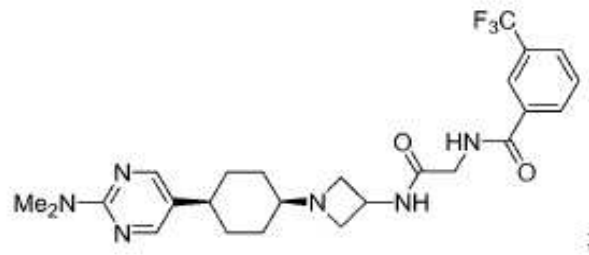
55



60

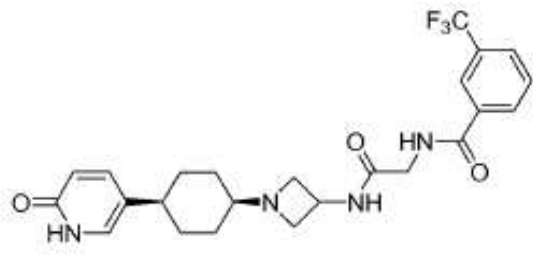
65

5



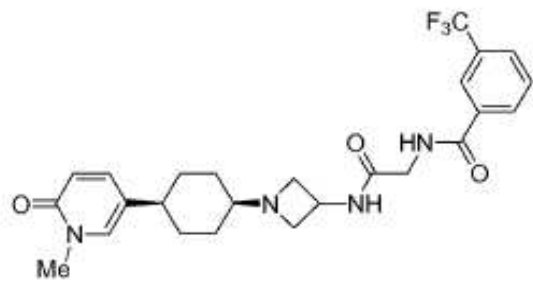
;

15



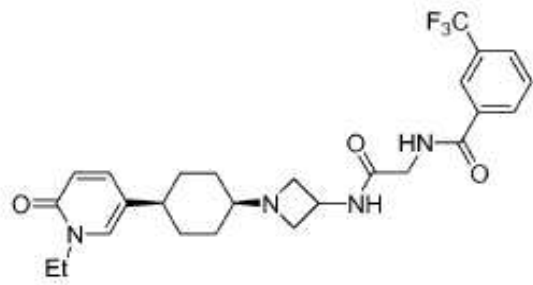
;

25



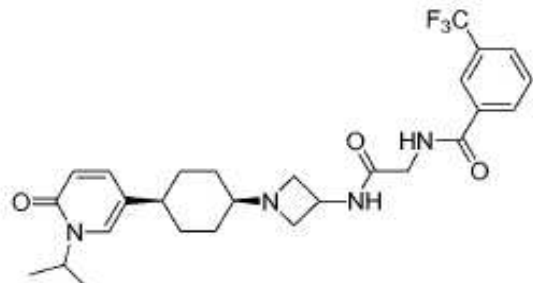
;

35



;

45

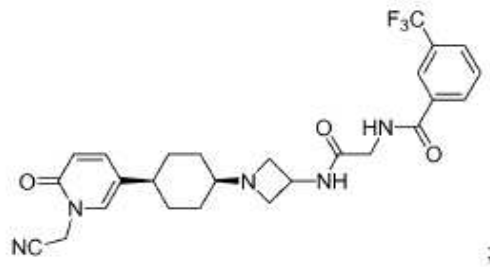


;

60

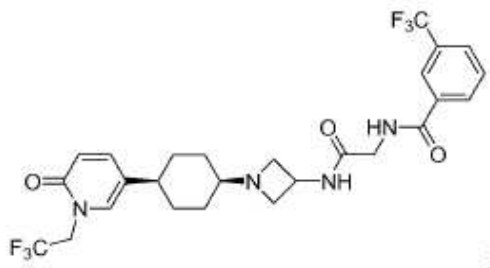
65

5



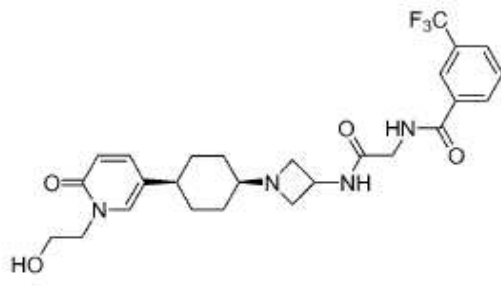
10

15



20

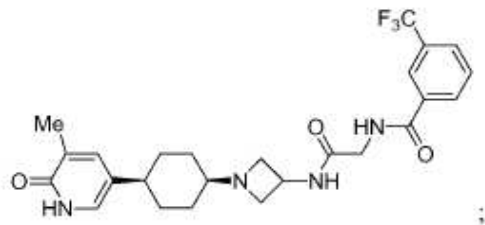
25



30

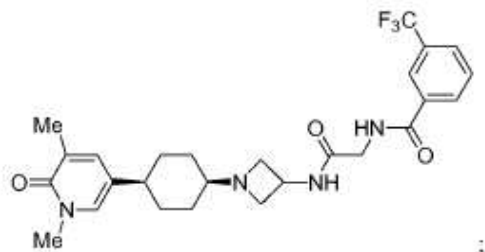
35

40



45

50

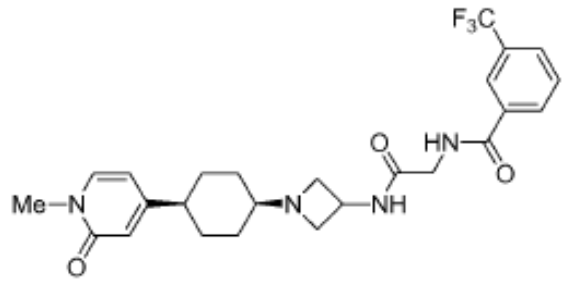


55

60

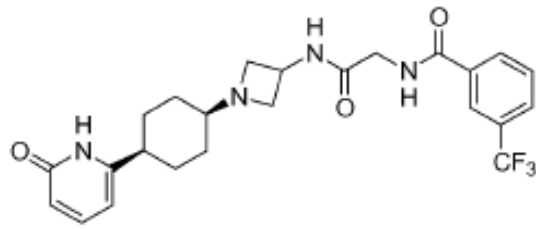
65

5



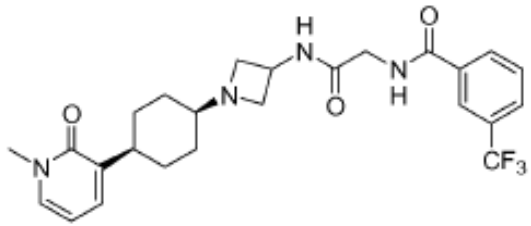
;

15



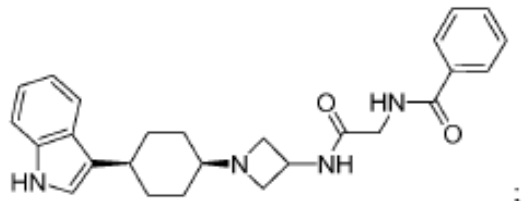
;

25



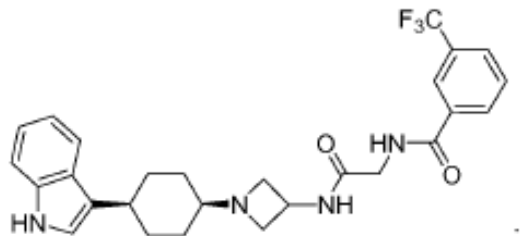
;

35



;

45



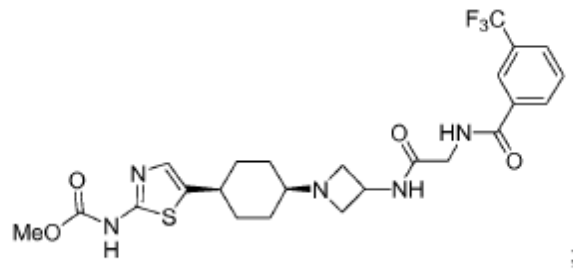
;

55

60

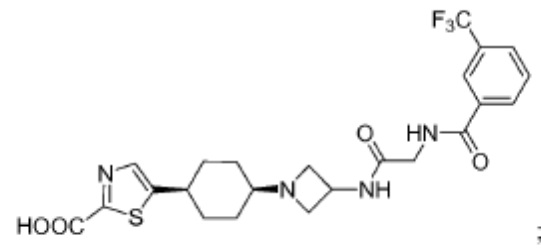
65

5



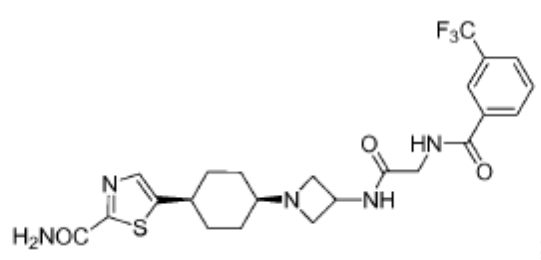
;

15



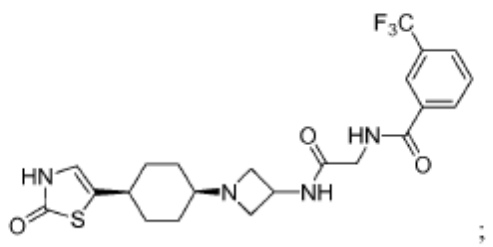
;

25



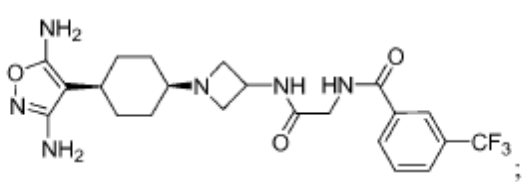
;

35



;

45



;

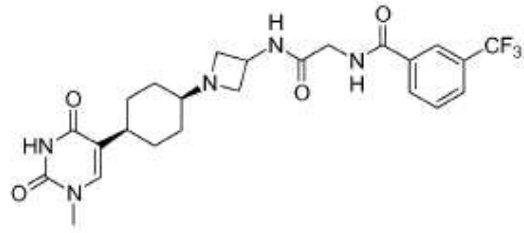
50

55

60

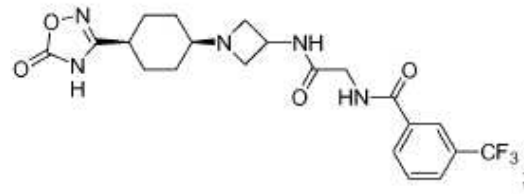
65

5



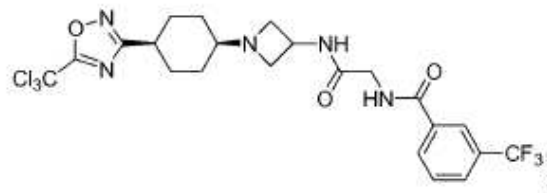
10

15



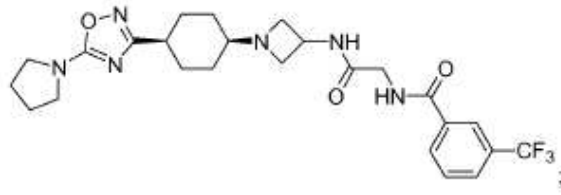
20

25



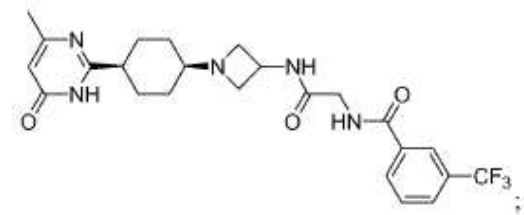
30

35



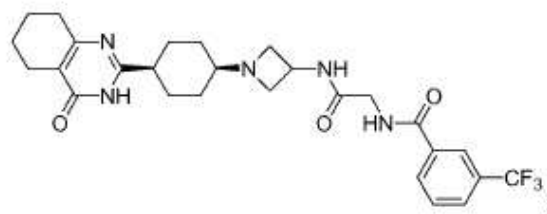
40

45



50

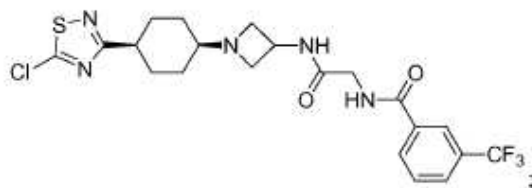
55



60

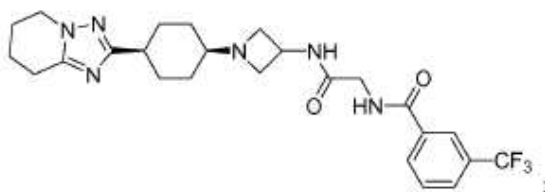
65

5



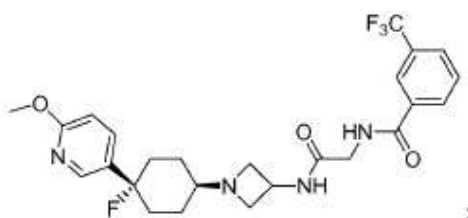
10

15



20

25

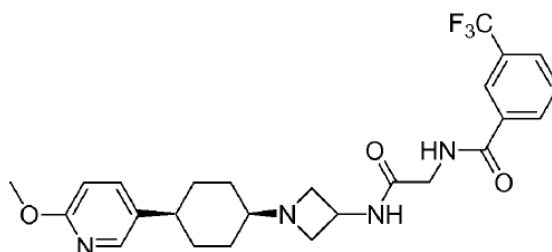


30

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
Otra forma de realización de la invención es el compuesto:

35

40



45

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

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

55

Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto enumerado en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60

La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo. En una forma de realización de la presente invención, el síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 es un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio.

65

La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 en el que el síndrome, enfermedad o trastorno está asociado con una elevada expresión de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o es una afección inflamatoria que acompaña síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1

que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjerto de órgano, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la obesidad, los trastornos de peso, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, la enfermedad de las encías, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielóide crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin y los carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata, o estómago, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo. Preferentemente, el síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: los trastornos oftálmicos, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica, el asma, el asma alérgica y la enfermedades periodontales.

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).

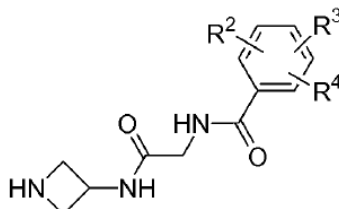
En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso según cualquiera de los Ejemplos desde el Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 64.

En otra forma de realización, se describe un compuesto que es el isómero menos polar de cualquiera de los Ejemplos nº 1-64. Preferentemente, el compuesto es el isómero menos polar del Ejemplo nº 1.

En otra forma de 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)

35

40

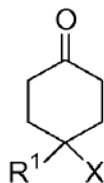


45

con un compuesto de Fórmula (VI)

50

55

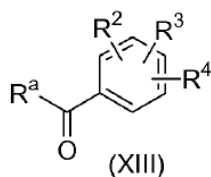


60 en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso anteriormente indicado.

65 En otra forma de 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)

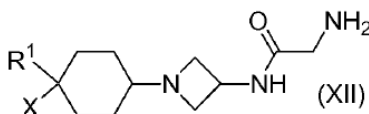
5



10

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

15



20

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

25

En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso anteriormente indicado.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock-in para hCCR2 para identificar antagonistas de CCR2 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre el asma o la obesidad.

30

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock-in para hCCR2 para identificar antagonistas de CCR2 como se describe en cualquiera de los Ejemplos 69, 70 ó 71.

Definiciones

35

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

40

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

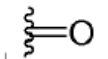
45

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Los radicales cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos adicionales incluyen cicloalquilo $C_{(3-8)}$, cicloalquilo $C_{(5-8)}$, cicloalquilo $C_{(3-12)}$, cicloalquilo $C_{(3-20)}$, decahidronaftalenilo y 2,3,4,5,6,7- hexahidro-1H-indenilo.

50

El término "oxo" se refiere al grupo funcional

55



60

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo cicloalquilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado en el que de 1 a 3 átomos de carbono del anillo se han reemplazado con heteroátomos seleccionados de entre 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 de un átomo de carbono o de nitrógeno. Los radicales heterociclilo típicos incluyen, pero 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-ditiano, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo y similares.

65

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

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

Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables autorizadas por la FDA (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, enero 66(1), p. 1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

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

Abreviaturas

En este punto y a lo largo de toda la presente solicitud, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas.

BOC o Boc	terc-butiloxycarbonilo
Bu	butilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
HOBt	hidroxibenzotriazol
IPA	alcohol isopropílico
Me	metilo
Ms	mesilato
OAc	acetato
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
PPh ₃	trifenilfosfina
iPr	isopropilo
PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilato

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

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a, aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, t-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, t-butóxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio (SEH), hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

Métodos de uso

La presente invención se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

Los ejemplos de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 para el que son útiles los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjerto de órgano, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, la enfermedad de las encías, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago.

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

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

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de agente farmacéutico o compuesto activo que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, que busca el investigador, veterinario, médico, u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, enfermedad o trastorno que se está tratando.

El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra al ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos según la parte del ojo en la que se presenta la inflamación (los porcentajes corresponden a pacientes que se sabe se ajustan a estas categorías): anterior (51%), intermedia (13%), posterior (20%) o panuveítis (16%) y, según el curso de la enfermedad, como aguda (16%), recurrente (26%) o crónica (58%). Las personas con uveítis anterior (19%) desarrollan con el tiempo daños irreparables en la visión a pesar del tratamiento agresivo, tal como ceguera unilateral (9%), ceguera bilateral (2%) o deterioro de la visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen la infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo como componente de un trastorno autoinmunitario y/o inflamatorio sistémico (por ejemplo, AR juvenil, espondiloartropatías asociadas a HLA-B27, sarcoidosis, y similares). (HLA-B27: antígeno leucocitario humano B*27 - es un antígeno de superficie de clase I codificado por el locus B en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 y que presenta antígenos microbianos a los linfocitos T. HLA-B27 está fuertemente asociado con cierto conjunto de enfermedades autoinmunitarias conocidas como espondiloartropatías seronegativas).

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

También resulta evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos cambiará según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y cambiarán en función del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación, y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el sujeto particular a tratar,

incluidos la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosis anteriormente indicadas son por lo tanto ejemplos del caso medio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales pertenecen al alcance de la presente invención.

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

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

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

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

Polimorfos y solvatos

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales pretenden quedar 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 como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluidos enlaces de hidrógeno. En determinados casos el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos aislables como en fase de solución. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los mismos, que obviamente estarían incluidos dentro del alcance de la invención aunque no se describan específicamente.

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

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en los Ejemplos de la fórmula (I) o de 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 dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto necesario. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención,

el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después administrarse al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

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

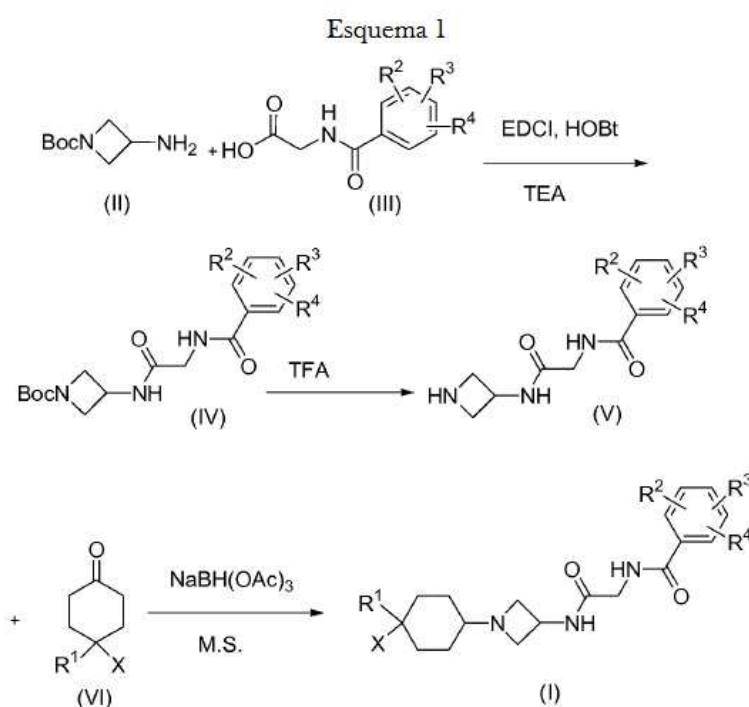
Cuando los procesos de preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales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

Durante cualquiera de los procesos para la 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 conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

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

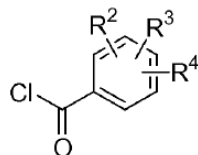
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 1.



El Esquema 1 ilustra una ruta de síntesis que conduce a compuestos de Fórmula (I). Se hace reaccionar azetidina (II) disponible en el mercado con ácido (III), en el que (III) se prepara según el procedimiento descrito por Ingersoll, A.W. *et al.*, Organic Synthesis 1932, XII, 40-2 sustituyendo el cloruro de benzoilo por

5

10



15

disponible en el mercado, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente amida (IV).

20

La amida (IV) se trata con un ácido tal como HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para producir la amina (V).

25

La amina (V) se hace reaccionar con una cetona adecuadamente sustituida (VI), en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH₄, NaBH(CN)₃ o NaBH(OAc)₃, en una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (I).

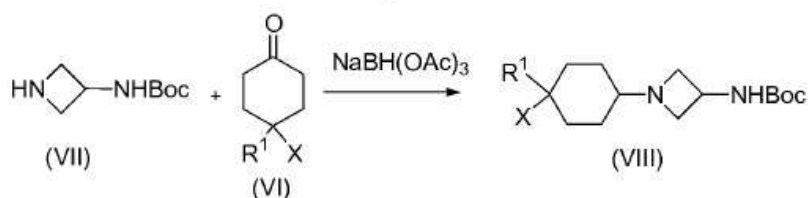
30

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

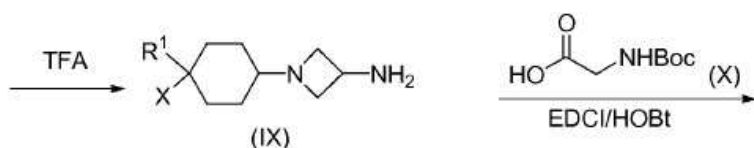
35

Esquema 2

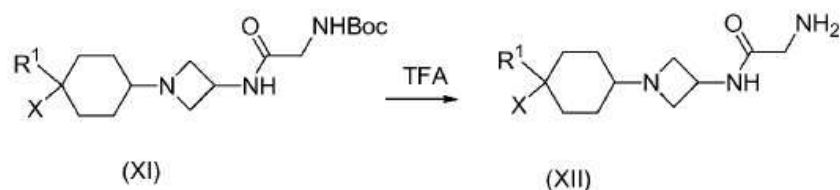
40



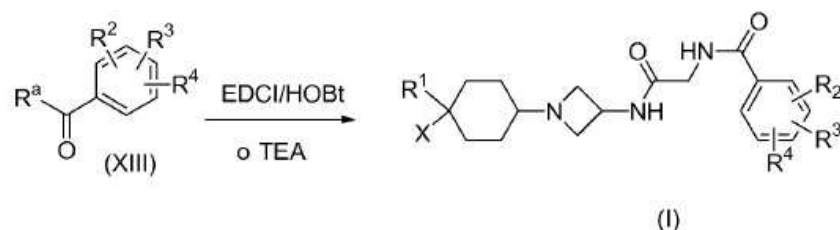
45



50



55



65

en el que R^a es OH o Cl.

Se hace reaccionar azetidina (VII) disponible en el mercado con una cetona adecuadamente sustituida (VI), en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH₄, NaBH(CN)₃ o NaBH(OAc)₃, en una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina, con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF a una temperatura en el intervalo comprendido entre 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (VIII).

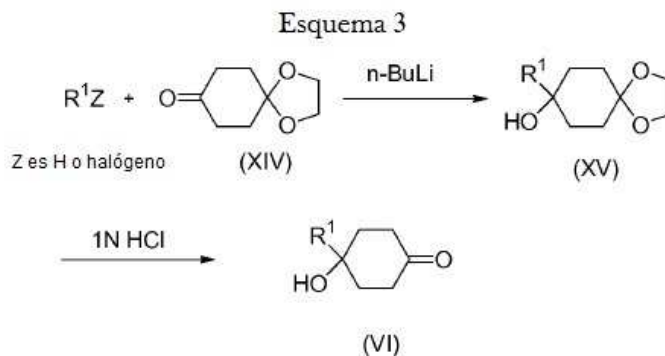
La azetidina (VIII) se trata con HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF, dioxano o diclorometano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente amina (IX).

La amina (IX) se hace reaccionar con ácido (X), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (XI).

La azetidina (XI) se trata con HCl 1N o H₂SO₄ o ácido trifluoroacético, en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente amina (XII).

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 tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C. Cuando R^a es Cl, la reacción se realiza en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (I).

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



Se hace reaccionar haluro de arilo o alcano de arilo R¹Z (donde R¹ es según se define en la Fórmula (I)) disponible en el mercado, con cetona disponible en el mercado (XIV) en presencia de un agente organometálico tal como n-BuLi, i-PrMgBr o i-PrMgCl, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 0°C, para producir el correspondiente cetal (XV).

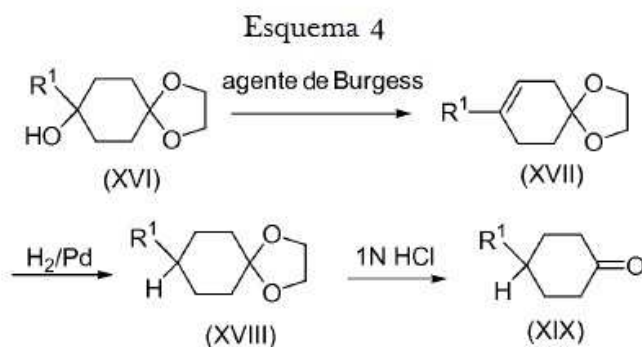
El cetal (XV) se trata con un ácido tal como HCl 1N o H₂SO₄ 1N en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona (VI).

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

5

10

15



20

El cetal (XVI) se trata con un agente deshidratante tal como el reactivo de Burgess, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente alqueno (XVII).

25

El alqueno (XVII) se trata con gas hidrógeno a presión de 5 psi a 50 psi catalizado mediante Pd/C al 5%-10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C, para producir el correspondiente alcano (XVIII).

30

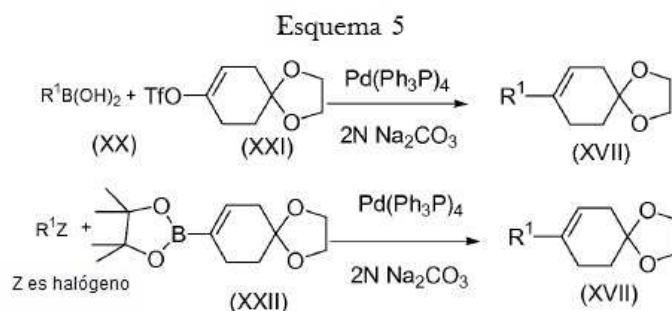
El alcano (XVIII) se trata con HCl 1N o H₂SO₄ 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona (XIX).

Como alternativa, el compuesto (XVII) puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 5.

35

40

45



50

Se hace reaccionar ácido aril borónico disponible en el mercado (XX), (en el que R¹ es como se ha definido en la Fórmula (I)) 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 tal como Pd(PH₃P)₄, PdCl₂(PH₃P)₂ o PdCl₂(dppf) y una base tal como K₂CO₃ o Na₂CO₃ 2N, en un disolvente orgánico tal como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, para producir el correspondiente alqueno (XVII).

55

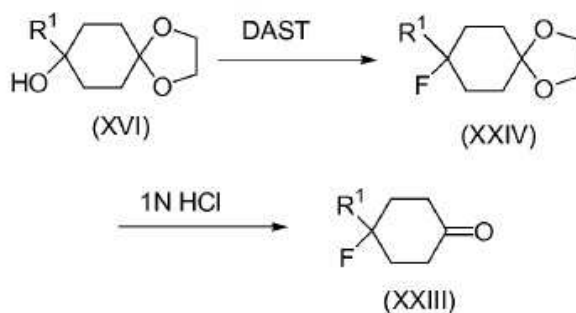
Como alternativa, se hace reaccionar haluro de heteroarilo o arilo disponible en el mercado R¹Z con éster borónico de vinilo (XXII) preparado según Birch, A.M. *et al.*, sol. int. PCT 2006, WO 2006064189, en presencia de un catalizador tal como Pd(PH₃P)₄, PdCl₂(PH₃P)₂ o PdCl₂(dppf) y una base tal como K₂CO₃ o Na₂CO₃ 2N, en un disolvente orgánico tal como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, para producir el correspondiente alqueno (XVII).

60

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXIII). La cetona (XXIII) puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 6.

65

Esquema 6



5

10

15

20

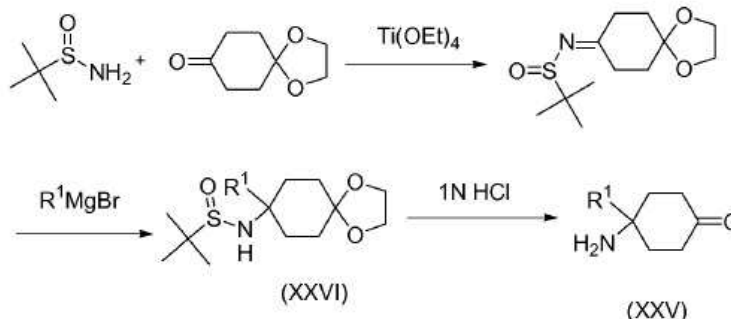
25

El cetal (XVI) se trata con un agente de fluoración tal como DAST o fluoruro de trifluorosulfonilo, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 0°C , para producir el correspondiente fluoruro (XXIV). El fluoruro (XXIV) se trata con un ácido tal como HCl 1N o H_2SO_4 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C , para producir la correspondiente cetona (XXIII).

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

30

Esquema 7



35

40

45

50

Se hace reaccionar amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico disponible en el mercado con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona disponible en el mercado en presencia de un agente de acoplamiento tal como $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ o CuSO_4 , en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 80°C , para producir (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico.

Se trata la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico con un agente organometálico tal como R^1MgBr o R^1Li , en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 25°C , para producir la correspondiente sulfonamida (XXVI).

55

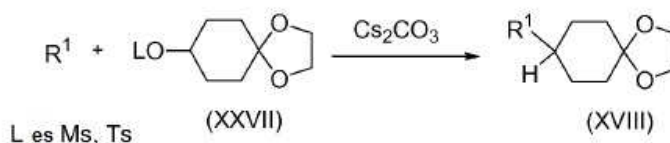
Se trata sulfonamida (XXVI) con un ácido tal como HCl 1N o H_2SO_4 1N en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C , para producir la correspondiente cetona (XXV).

60

Pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) en los que R^1 está unido con el anillo de ciclohexilo a través de N u O, según el proceso esbozado en el Esquema 8.

65

Esquema 8



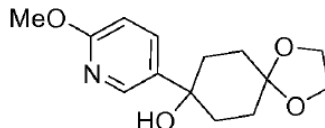
Se hace reaccionar R^1 sustituido con NH u OH disponible en el mercado con tosilato de alquilo o mesilato de alquilo (XXVII) en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH, en un disolvente orgánico tal como DMF o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 80°C , para producir el correspondiente acetal (XVIII).

EJEMPLOS

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

Ejemplo 1: N-({1-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

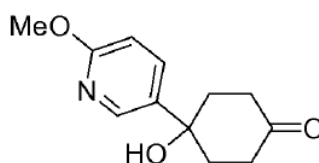
Etapa A: 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol



Se trató una solución de 5-bromo-2-metoxi-piridina (Aldrich, 5,0 g, 26,6 mmol) en THF o éter (30 ml) a -78°C , con *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 12 ml, 30 mmol) dejándola caer lentamente durante 10 min. Se agitó la reacción durante 20 minutos más a -78°C . Se añadió gota a gota lentamente en la reacción una solución de 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona (Aldrich, 4,37 g, 28 mmol) en THF (10 ml). Después de la adición, se agitó la reacción durante 2 horas más a -78°C . A continuación, se interrumpió la reacción con agua y se calentó a temperatura ambiente. Se eliminó a vacío el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para producir un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE) utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,35 (s, br, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

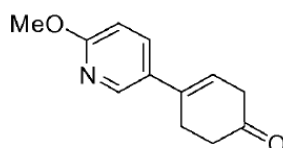
Etapa B: 4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona



Se trató 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (4,00 g, 15,7 mmol), preparado como en la etapa anterior, con HCl 1N (~ 16 ml) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se eliminó el disolvente. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,22 (m, 4H).

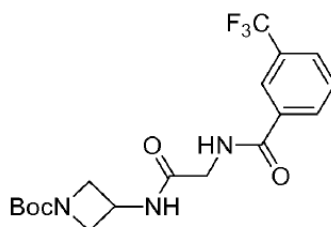
Etapa C: 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enona



Se trató 4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior, 750 mg, 3,40 mmol) en THF (5 ml), con reactivo de Burgess (Aldrich, 1,19 g, 5,0 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 10 horas. Se eliminó a vacío el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa D: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)acetilamino]-azetidina-1-carboxílico



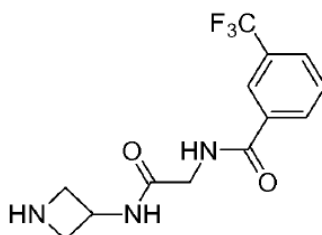
Se trataron éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico (AstaTech, 1,2 g, 6,97 mmol) y ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (Bionet Building Blocks, 1,57 g, 6,36 mmol), con EDCI (Aldrich, 1,57 g, 6,36 mmol), HOBT (Aldrich, 1,22 g, 6,36 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo, y se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa E: base libre de N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, sal de HCl y TFA

5

10



15

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (7,5 g, 18,7 mmol), preparado como en la etapa anterior, en HCl 4N en dioxano (5 ml) y MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante otras 4 horas. Se eliminó el disolvente y se secó el residuo para dar el compuesto del título como una sal de HCl (espuma amarilla).

20

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (2,10 g, 5,24 mmol) en solución mixta de TFA y DCM 1:1 (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 2 horas más. Se eliminó el disolvente y se secó el residuo para dar el compuesto del título como una sal de TFA que contenía TFA de más (aceite incoloro).

25

La base libre se obtuvo tratando la sal en MeOH con Na₂CO₃ sólido durante la noche. Se filtró el sólido y se secó el residuo para dar el compuesto del título para la caracterización analítica. La sal de HCl o TFA se utilizó en general para las reacciones posteriores.

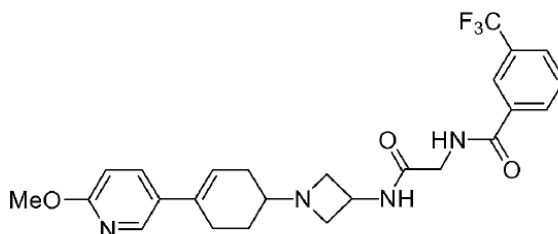
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

30

Etapa F: N-({1-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

35

40



45

Se trató 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enona (preparada como en la Etapa C, 1,02 g, 5,02 mmol) y sal de HCl de N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en la etapa anterior, 2,54 g, 7,53 mmol) en DCM (15 ml), con TEA (2,80 ml, 20 mmol) durante 10 minutos seguido de NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 3,20 g, 15 mmol) durante otras 4 horas a temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción con bicarbonato sódico 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como sólidos blancos.

50

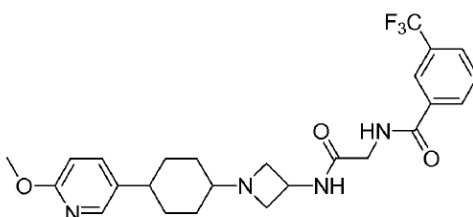
55

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,28 (m, 1H).

60

Etapa G: N-({1-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65



Se condujo N-((1-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en la etapa anterior, 500 mg, 1,02 mmol) de la etapa B en MeOH (40 ml) a través de un hidrogenador de flujo continuo H-Cube® (ThalesNano, Budapest, Hungría) en el modo de hidrógeno completo a temperatura ambiente utilizando un cartucho de Pd/C al 5%. La solución resultante se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para producir los dos compuestos del título como sólidos blancos.

1a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice.

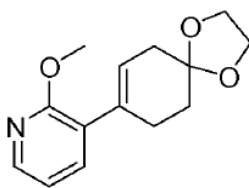
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,25 (s, br, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

1b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,19 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 2: N-((1-[4-(2-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

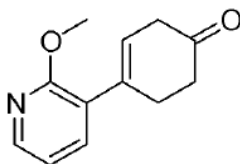
Etapas A: 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-metoxi-piridina



A una mezcla de éster de 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilo del ácido trifluoro-metanosulfónico (preparado según JOC, 69, 3943, 2004, 1,27 g, 3,47 mmol) y ácido 2-metoxipiridina-3-borónico (Aldrich, 637 mg, 4,17 mmol) se añadieron tetraquitrifenilfosfina paladio (120 mg, 0,10 mmol), dioxano (10 ml) y carbonato sódico acuoso (4,00 ml, 8,00 mmol, 2N). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en atmósfera de argón durante 16 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ al 0%-10%) para proporcionar 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-metoxi-piridina como un aceite incoloro.

¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,04 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,2, 4,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,99 - 4,07 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,62 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Etapas B: 4-(2-metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enona



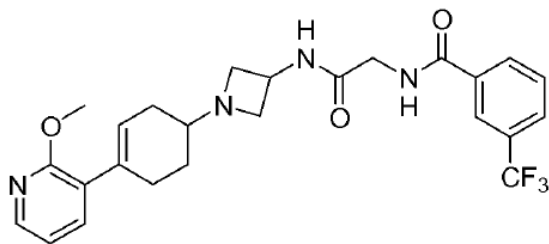
A una mezcla de 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-metoxi-piridina (preparada como en la etapa anterior, 211 mg, 0,854 mmol) en acetonitrilo, se añadió HCl acuoso (5 ml, 5 mmol, 1M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ al 0%-10%) para producir 4-(2-metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enona.

LCMS (ESI, M/Z): 204 (MH⁺).

Etapas C: N-((1-[4-(2-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohex-3-enil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la aminación reductora de 4-(2-metoxipiridin-3-il)-ciclohex-3-enona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

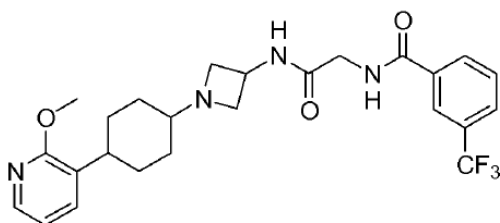
20

^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ : 8,12 (s, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,2, 4,9$ Hz, 1H), 5,76 - 5,82 (m, 1H), 4,52 - 4,64 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,86 - 3,98 (m, 4H), 3,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,40 (d, $J = 3,0$ Hz, 4H), 1,76 - 1,98 (m, 2H), 1,41 (nada, 1H); LCMS (ESI, M/Z): 489 (MH⁺).

Etapa D: N-((1-[4-(2-Metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

25

30



35

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de N-((1-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-ciclohex-3-enil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

40

^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ : 8,13 (s, 1H), 7,95 - 8,06 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (br. s., 1H), 7,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 1H), 6,76 - 6,88 (m, 1H), 5,78 (br. s., 1H), 4,47 - 4,66 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,55 - 3,75 (m, 2H), 2,96 - 3,10 (m, 2H), 1,06 - 2,53 (series de m, 9H); LCMS (ESI, M/Z): 491 (MH⁺).

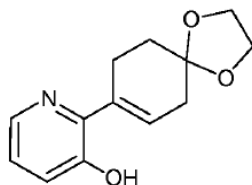
45

Ejemplo 3: N-((1-[4-(3-Hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-3-ol

50

55



60

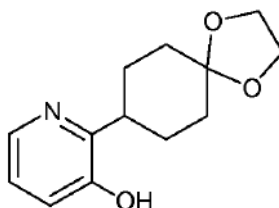
Se disolvieron en 1,4-dioxano (9 ml) 8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno (preparado como se describe en la sol. int. PCT WO2006064189, 0,292 g, 1,10 mmol), 2-yodo-3-hidroxipiridina (Aldrich, 0,177 g, 0,801 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (Aldrich, 0,048 g, 0,042 mmol), se trataron con Na_2CO_3 acuoso 2M (2,0 ml, 4,0 mmol), se burbujearon con argón durante unos pocos minutos, y se calentaron a 100°C en un condensador de reflujo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua (30 ml), se extrajo tres veces con diclorometano, la capa acuosa se acidificó hasta aproximadamente pH 7, se extrajo dos veces más con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron

65

con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un aceite naranja. Este se purificó mediante cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

5 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 8,16 (dd, $J=4,5, 1,3$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J=8,1, 1,3$ Hz, 0 H), 7,07 (dd, $J=8,2, 4,7$ Hz, 1 H), 5,95 - 6,09 (m, 2 H), 4,03 (s, 4 H), 2,73 (dddd, $J=6,4, 4,4, 2,2, 2,0$ Hz, 2 H), 2,49 (d, $J=2,8$ Hz, 2 H), 1,96 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 233; encontrado: 234 (M+H).

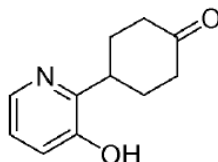
10 *Etapa B: 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ol*



25 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-3-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

30 ^1H RMN (400 MHz, *ACETONITRILLO-d*₃) δ 8,05 (dd, $J=4,7, 1,4$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J=8,1, 4,5$ Hz, 1 H), 3,86 - 3,99 (m, 4 H), 3,12 (tt, $J=11,7, 3,7$ Hz, 1 H), 1,72 - 1,94 (m, 6 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235; encontrado: 236 (M+H).

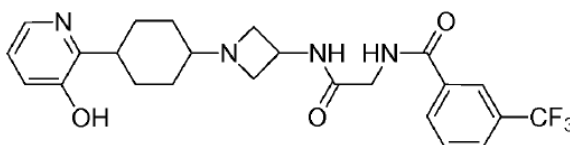
35 *Etapa C: 4-(3-hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexanona*



45 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

50 ^1H RMN (400 MHz, *ACETONITRILLO-d*₃) δ 7,94 (dd, $J=4,7, 1,4$ Hz, 1 H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,07 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J=8,1, 4,5$ Hz, 1 H), 3,46 (tt, $J=11,2, 3,7$ Hz, 1 H), 2,34 - 2,52 (m, 2 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 2 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 191; encontrado: 192 (M+H).

55 *Etapa D: N-({1-[4-(3-Hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*



65 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(3-hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

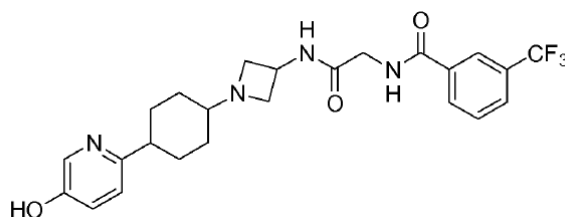
¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*₃) δ 7,95 (s, 1 H), 7,89 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,33 (br. s., 1 H), 6,89 (dd, *J*=8,1, 1,3 Hz, 1 H), 6,83 (br. s., 1 H), 6,78 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,18 (m, *J*=6,9, 6,9, 6,9, 6,9, 6,8 Hz, 1 H), 3,75 (d, *J*=5,8 Hz, 2 H), 3,42 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 2,82 - 2,89 (m, 1 H), 2,61 - 2,74 (m, 2 H), 2,18 (br. s., 1 H), 1,51 (br. s., 2 H), 1,15 - 1,38 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₇N₄O₃F₃: 476; encontrado: 477 (M+H).

Etapa E: sal hemisuccinato de N-({1-[4-(3-Hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se disolvieron en 2-propanol el producto de la etapa anterior (0,556 g, 1,17 mmol) y ácido succínico (0,069 g, 0,585 mmol), se concentraron a sequedad a vacío, se disolvieron en acetonitrilo/agua (100 ml), se enfriaron a -78°C (hielo seco/acetona) hasta quedar bien congelados, y se liofilizaron en un liofilizador durante 18 horas, lo que dio el compuesto del título como un polvo esponjoso, blanco y amorfo (672 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,63 (br. s., 1 H), 9,02 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,97 (m, 2 H), 7,75 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1 H), 6,99 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 3,88 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 3,77 (spt, *J*=6,1 Hz, 0,5 H [2-PrOH]), 3,55 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 2,86 (br. s., 2 H), 2,31 - 2,42 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,29 - 1,51 (m, 4 H), 1,04 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H [2-PrOH]). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₇N₄O₃F₃: 476; encontrado: 477 (M+H).

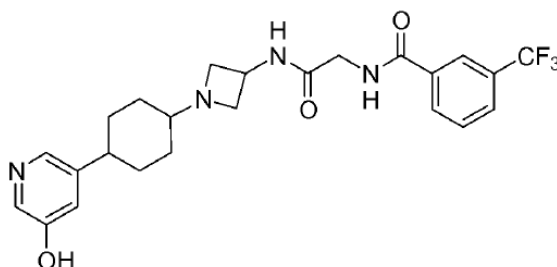
Ejemplo 4: sal hemisuccinato de N-({1-[4-(5-Hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-E a partir de 2-bromo-5-hidroxipiridina (Aldrich) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,54 (br. s., 1 H), 9,00 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,18 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J*=2,7, 0,6 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,74 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 2 H), 4,28 (sxt, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J*=5,8 Hz, 2 H), 3,53 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 2,76 - 2,91 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 2,39 (s, 2 H), 2,31 - 2,37 (m, 1 H), 1,72 - 1,90 (m, 2 H), 1,53 - 1,67 (m, 2 H), 1,33 - 1,50 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₇N₄O₃F₃: 476; encontrado: 477 (M+H).

Ejemplo 5: N-({1-[4-(5-Hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

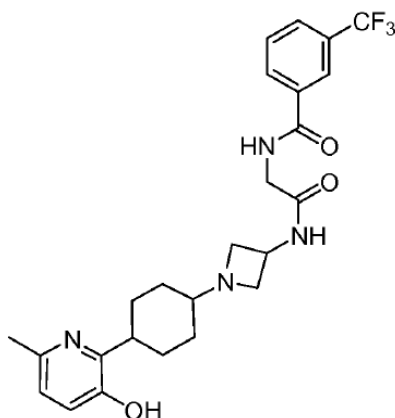


Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 5-bromo-3-hidroxipiridina (Aldrich) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,15 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,70 (t, **J*=7,8 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H), 4,52 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H),

4,04 (s, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 2,47 - 2,57 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 2 H), 1,71 - 1,93 (m, 4 H), 1,48 - 1,65 (m, 4 H), 1,33 - 1,48 (m, 2 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₇N₄O₃F₃: 476; encontrado: 477 (M+H).

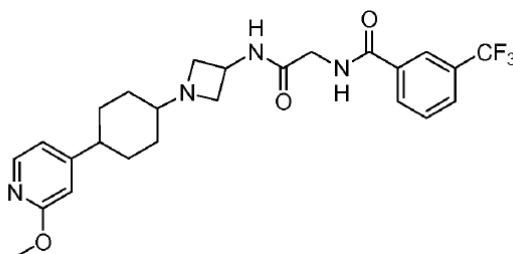
Ejemplo 6: N-({1-[4-(3-Hidroxi-6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2: Etapas A-D a partir de 5-bromo-3-hidroxipiridina (Ryan Scientific) como un sólido dorado.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,11 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,39 (br. s., 1 H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 4,73 (s, 3 H), 4,25 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 3,71 (m, 4 H), 2,39 - 2,45 (m, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,51 - 1,76 (m, 5 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₂₉N₄O₃F₃: 490; encontrado: 491 (M+H).

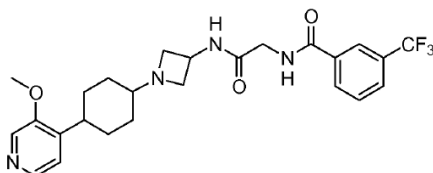
Ejemplo 7: N-({1-[4-(2-Metoxi-piridin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 4-yodo-2-metoxipiridina (Aldrich) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 2 H), 7,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,44 (br. s., 1 H), 6,82 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,50 - 4,66 (m, 1 H), 4,19 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 3,87 - 3,96 (m, 4 H), 3,63 - 3,82 (m, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 1 H), 1,79 - 1,97 (m, 3 H), 1,70 (m, 2 H), 1,36 - 1,63 (m, 5 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₂₉N₄O₃F₃: 490; encontrado: 491 (M+H).

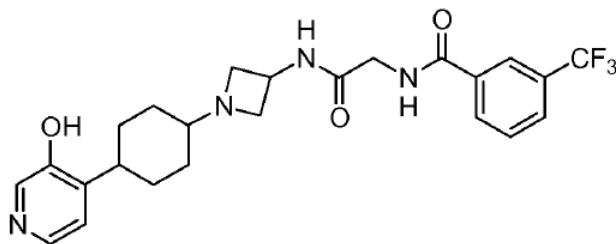
Ejemplo 8: N-({1-[4-(3-Metoxi-piridin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-D partir de 4-bromo-3-metoxipiridina (Aldrich) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,22 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 4,56 (sxt, *J*=6,6 Hz, 1 H), 4,14 - 4,21 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,60 (t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,84 - 3,04 (m, 3 H), 2,30 - 2,37 (m, 1 H), 1,88 (m, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 3 H), 1,47 - 1,54 (m, 2 H). ESI-MS (*m/z*): Calcd. para C₂₅H₂₉N₄O₃F₃: 490; encontrado: 491 (M+H).

Ejemplo 9: N-({1-[4-(3-Hidroxi-piridin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

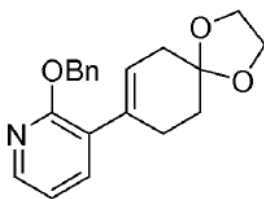


Se disolvió N-({1-[4-(3-Metoxi-piridin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (0,101 g, 0,206 mmol, preparada como en el Ejemplo 8), en diclorometano anhidro (10 ml) en atmósfera de Ar, se trató con 0,83 N de tribromuro de boro en diclorometano (Aldrich, 2,00 ml, 1,66 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de interrumpirla con NaHCO₃ acuoso saturado, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo tres veces con 3:1 EtOAc/2-propanol. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando una goma dorada que se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (MeOH al 15% en CH₂Cl₂, 0,6 N en amoníaco), dando el compuesto de título como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 9,01 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,18 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,89 - 7,99 (m, 2 H), 7,74 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 4,28 (sxt, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J*=5,8 Hz, 2 H), 3,51 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H), 2,70 - 2,89 (m, 3 H), 2,26 - 2,38 (m, 1 H), 1,58 - 1,76 (m, 4 H), 1,31 - 1,50 (m, 4 H). ESI-MS (*m/z*): Calcd. para C₂₄H₂₇N₄O₃F₃: 476; encontrado: 477 (M+H).

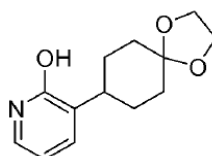
Ejemplo 10: N-({1-[4-(2-Hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamina

Etapas A: 2-benciloxi-3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridina



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 2-benciloxi-3-bromo-piridina (Alfa Aesar) como un sólido blanco.
LCMS (ESI, *m/z*): 324 (MH+).

Etapas B: 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 2-benciloxi-3-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

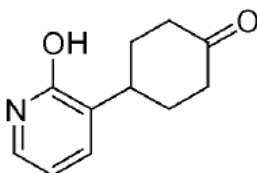
LCMS (ESI, m/z): 236 (MH+).

5

Etapa C: 4-(2-hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexanona

10

15



20

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

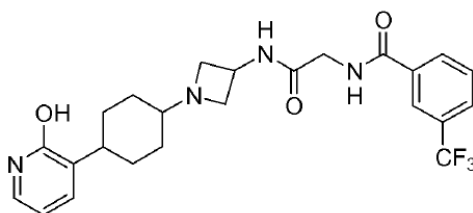
LCMS (ESI, m/z): 192 (MH+).

25

Etapa D: N-({1-[4-(2-Hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

30

35



40

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(2-hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

LCMS (ESI, m/z): 477 (MH+).

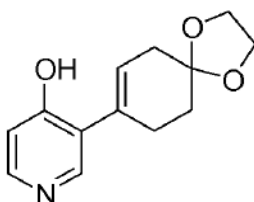
Ejemplo 11: N-({1-[4-(4-Hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45

Etapa A: 3-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-4-ol

50

55



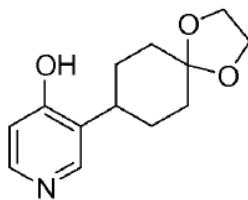
Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 4-hidroxi-3-bromo-piridina (SynChem) como un sólido blanco.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,89 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 6,76 - 6,90 (m, 1H), 5,89 - 6,04 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,55 - 2,72 (m, 2H), 2,42 (br. s., 2H), 1,87 (s, 2H). LCMS (ESI, M/Z): 234 (MH+).

Etapa B: 3-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-4-ol

65

5



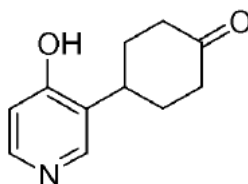
10

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)piridin-4-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ : 7,81 - 7,94 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,88 - 4,04 (m, 4H), 2,92 - 3,10 (m, 1H), 1,80 - 2,02 (m, 4H), 1,52 - 1,80 (m, 4H). LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH⁺).

Etapa C: 4-(4-hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexanona

20



25

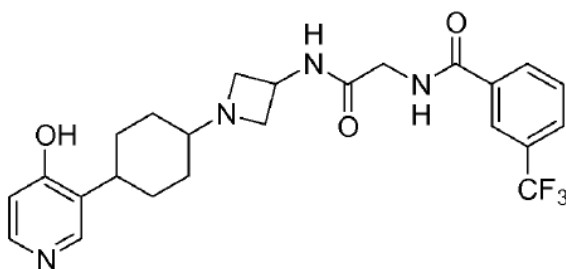
30

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)piridin-4-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

LCMS (ESI, m/z): 192 (MH⁺).

Etapa D: N-({1-[4-(4-Hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil-metil}-3-trifluorometil-benzamida

40



50

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la aminación reductora de 4-(4-hidroxi-piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoil-metil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

LCMS (ESI, m/z): 477 (MH⁺).

Ejemplo 12: N-({1-[4-(4-Hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil-metil}-3-trifluorometil-benzamida

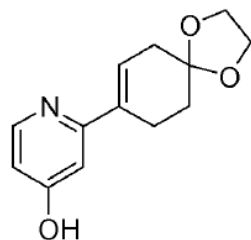
60

Etapa A: 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)piridin-4-ol

65

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 2-bromo-piridin-4-ol (SynChem) como un sólido blanco.

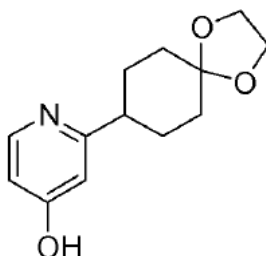
^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ : 8,05 - 8,14 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,54 - 6,69 (m, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 2,58 - 2,69 (m, 2H), 2,52 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 1,90 (s, 2H). LCMS (ESI, M/Z): 234 (MH⁺).

20

Etapa B: 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-4-ol

25

30



35

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-4-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

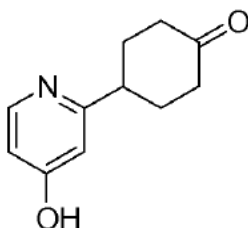
^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ : 8,07 - 8,16 (m, 1H), 7,07 (nada, 2H), 3,50 (s, 4H), 2,82 - 3,01 (m, 0H), 1,94 - 2,04 (m, 2H), 1,84 (s, 4H), 1,57 - 1,76 (m, 2H). LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH⁺).

40

Etapa C: 4-(4-Hidroxipiridin-2-il)-ciclohexanona

45

50



55

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-piridin-4-ol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

^1H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ : 8,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 5,8, 2,3$ Hz, 1H), 2,66 - 2,81 (m, 1H), 1,60 - 2,04 (series de m, 8H). LCMS (ESI, M/Z): 192 (MH⁺).

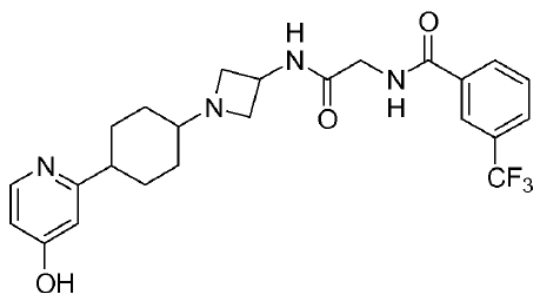
60

Etapa D: N-({1-[4-(4-Hidroxipiridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la aminación reductora de 4-(4-hidroxipiridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

LCMS (ESI, m/z): 477 (MH⁺).

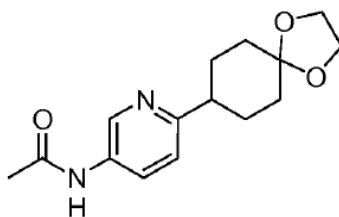
20

Ejemplo 13: N-((1-[4-(5-acetilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]acetamida

25

30



35

Se disolvió 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ilamina (0,158 g, 0,675 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-B a partir de 5-amino-2-bromopiridina, Aldrich), en diclorometano anhidro (10 ml), se trató con anhídrido acético (Aldrich, 0,080 ml, 0,846 mmol), y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar durante 18 h. Se interrumpió la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo tres veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color claro.

40

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,41 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,42 (br. s., 1 H), 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,98 (s, 4 H), 2,74 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,91 - 2,00 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 4 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₅H₂₀N₂O₃: 276; encontrado: 277 (M+H).

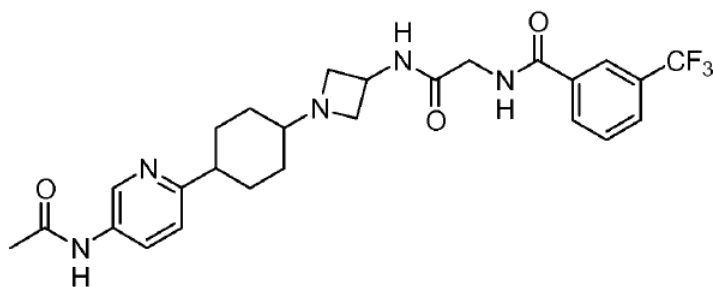
45

Etapa B: N-((1-[4-(5-acetilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

50

55

60



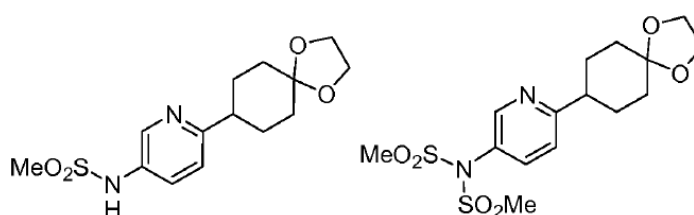
65

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]acetamida (preparada como en la etapa anterior) para dar un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,07 (s, 1 H), 9,03 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,86 - 7,98 (m, 2 H), 7,75 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,21 - 4,34 (m, 1 H), 3,88 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,49 - 3,62 (m, 2 H), 2,83 (br. s., 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,35 - 1,56 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₆H₃₀N₅O₃F₃: 517; encontrado: 518 (M+H).

Ejemplo 14: N-({1-[4-(5-bis-(metanosulfonyl)-amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida y N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-bis-(metanosulfonyl)-amida



Se disolvió 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ilamina (0,158 g, 0,675 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 2: Etapas A-B a partir de 5-amino-2-bromopiridina), en diclorometano anhidro (10 ml), se trató con trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (Aldrich, 0,065 ml, 0,837 mmol), y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de Ar durante 2 d. La reacción se concentró a sequedad a vacío y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (1:1 EtOAc:CH₂Cl₂) dando la mono-sulfonamida de migración lenta en forma de agujas blancas y la bis-sulfonamida de migración rápida en forma de polvo blanco amorfo.

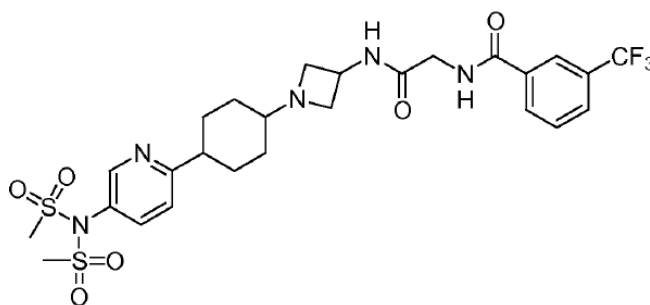
N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida

ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₄H₂₀N₂O₄S: 312; encontrado: 313 (M+H).

N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-bis-(metanosulfonyl)-amida

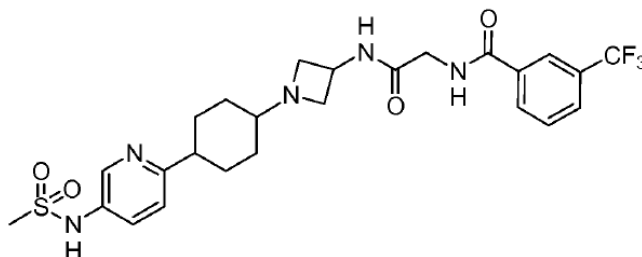
ESI-MS (m/z): Calcd. para OC₁₅H₂₂N₂O₆S₂: 390; encontrado: 391 (M+H).

Etapa B: N-({1-[4-(5-bis-(Metanosulfonyl)-amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoyl)-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-bis-(metanosulfonyl)-amida (preparada como en la etapa anterior) y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (MeOH al 15% en CH₂Cl₂) dando un sólido de color amarillo-naranja.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,01 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,88 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 3,56 (s, 6 H), 3,49 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,77 (m, 3 H), 2,31 (br. s., 1 H), 1,83 - 1,97 (m, 2 H), 1,58 - 1,69 (m, 2 H), 1,39 - 1,58 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₆H₃₂N₅O₆F₃S₂: 631; encontrado: 632 (M+H).

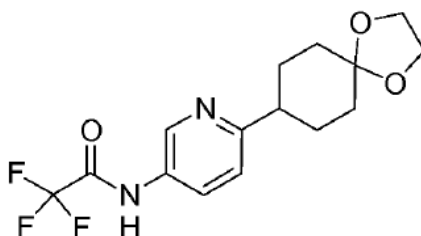
Ejemplo 15: N-((1-[4-(5-Metanosulfonil-amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)piridin-3-il]-metanosulfonamida (como se ha descrito en el Ejemplo 14, Etapa A) y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (MeOH al 15% en CH₂Cl₂) dando un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,81 (br. s., 1 H), 9,02 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 4,27 (sxt, J=7,1 Hz, 1 H), 3,88 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,50 (t, J=6,7 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,78 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,30 (br. s., 1 H), 1,75 - 1,93 (m, 2 H), 1,55 - 1,68 (m, 2 H), 1,35 - 1,55 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₃₀N₅O₄F₃S: 553; encontrado: 554 (M+H).

Ejemplo 16: N-[(1-[4-[5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piridin-2-il]-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

Etapas A: N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida



Se disolvió 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ilamina (0,148 g, 0,632 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-B a partir de 5-amino-2-bromopiridina), en diclorometano anhidro (10 ml) en atmósfera de Ar, se trató con anhídrido trifluoroacético (Aldrich, 0,100 ml, 0,720 mmol), y se agitó a 50°C en un condensador de reflujo durante 3 d.

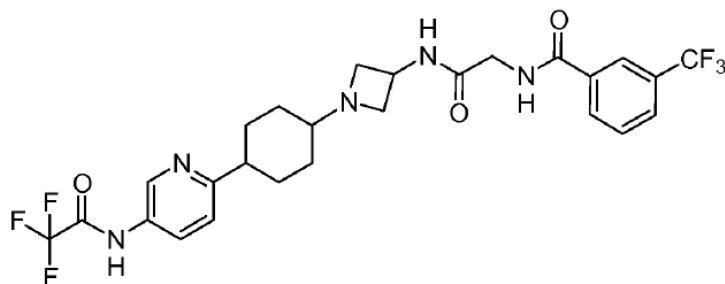
La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₅H₁₇N₂O₃F₃: 330; encontrado: 331 (M+H)

Etapas B: N-[(1-[4-[5-(2,2,2-Trifluoro-acetilamino)-piridin-2-il]-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (3:2:1 MeCN:CH₂Cl₂:MeOH), dando un sólido amarillo claro.

20

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,45 (br. s., 1 H), 9,07 (m, 1 H), 8,72 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,20 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,98 (dt, J=8,5, 2,9 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 3 H), 2,58 - 2,79 (m, 1 H), 1,82 - 2,01 (m, 3 H), 1,39 - 1,74 (m, 5 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₆H₂₇N₅O₃F₆: 571; encontrado: 572 (M+H).

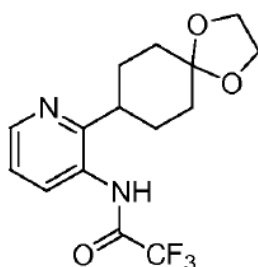
25

Ejemplo 17: N-[(1-{4-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piridin-2-il]-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

Etapas A: N-[2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida

30

35



40

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-B, y el Ejemplo 16: Etapa A, a partir de 3-amino-2-bromopiridina (Aldrich) como un sólido blanco.

45

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₅H₁₇N₂O₃F₃: 330; encontrado: 331 (M+H)

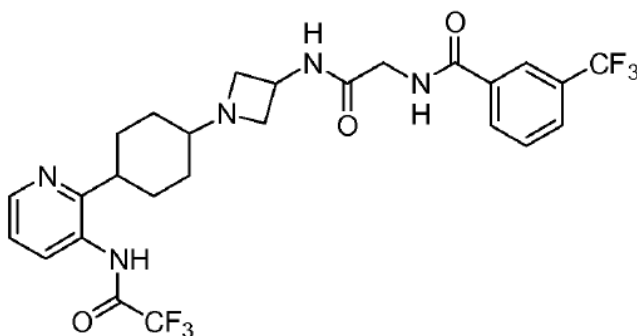
Etapas B: N-[(1-{4-[3-(2,2,2-Trifluoro-acetilamino)-piridin-2-il]-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

50

55

60

65

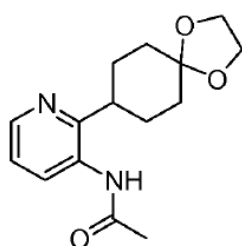


Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (3:2:1 MeCN:CH₂Cl₂:MeOH), dando un sólido de color melocotón claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,21 (br. s., 1 H), 9,08 (br. s., 1 H), 8,50 - 8,55 (m, 1 H), 8,39 - 8,50 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,20 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=6,9, 5,2 Hz, 1 H), 4,20 - 4,55 (m, 1 H), 3,89 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 1,65 - 1,98 (m, 4 H), 1,16 - 1,64 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₆H₂₇N₅O₃F₆: 571; encontrado: 572 (M+H).

Ejemplo 18: N-([1-[4-(3-acetilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

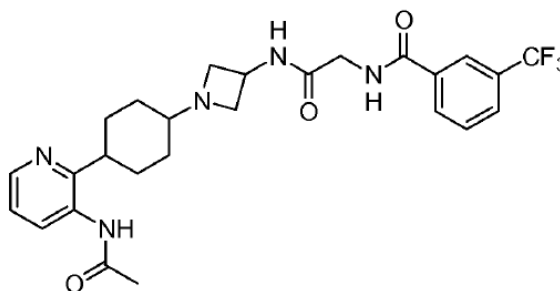
Etapas A: N-[2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2: Etapas A-B, y el Ejemplo 13: Etapa A, a partir de 3-amino-2-bromopiridina (Aldrich) como un sólido blanco.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₅H₂₀N₂O₃: 276; encontrado: 277 (M+H)

Etapas B: N-([1-[4-(3-Acetilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice (MeOH al 15% en CH₂Cl₂) dando un sólido de color claro.

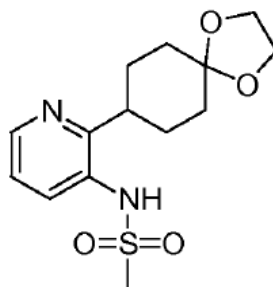
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 9,03 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J=4,5, 1,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,18 - 4,38 (m, 1 H), 3,89 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,42 - 3,59 (m, 2 H), 2,94 (t, J=11,5 Hz, 1 H), 2,66 - 2,88 (m, 2 H), 2,22 - 2,41 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 2 H), 1,33 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₆H₃₀N₅O₃F₃: 517; encontrado: 518 (M+H).

Ejemplo 19: N-([1-[4-(3-Metanosulfonilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapas A: N-[2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida

5

10



15

20

Se disolvió 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ilamina (0,141 g, 0,603 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-B a partir de 3-amino-2-bromopiridina), en diclorometano anhidro (10 ml) en atmósfera de Ar, se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,155 ml, 1,48 mmol), unas gotas de piridina anhidra, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se interrumpió la reacción con NaHO₃ acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo muy higroscópico.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₂₀N₂O₄S: 312; encontrado: 313 (M+H)

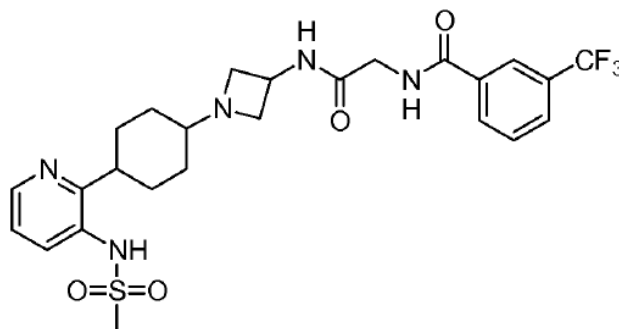
25

Etapas B: N-({1-[4-(3-Metanosulfonilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

30

35

40



45

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas C-D a partir de N-[2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-il]-metanosulfonamida (preparada como en la etapa anterior) como un sólido de color claro.

50

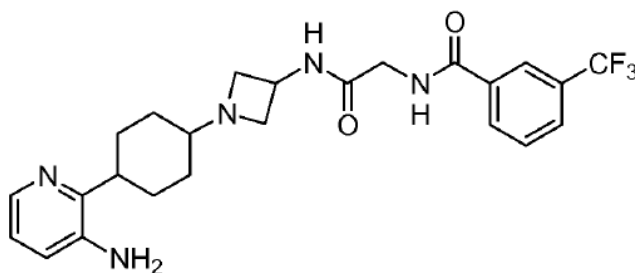
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,03 (t, *J*=5,8 Hz, 1 H), 8,41 (dd, *J*=4,7, 1,6 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,19 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,29 (sxt, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,89 (d, *J*=5,8 Hz, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,82 (m, 2 H), 2,26 - 2,41 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₃₀N₅O₄F₃S: 553; encontrado: 554 (M+H).

Ejemplo 20: N-({1-[4-(3-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

55

60

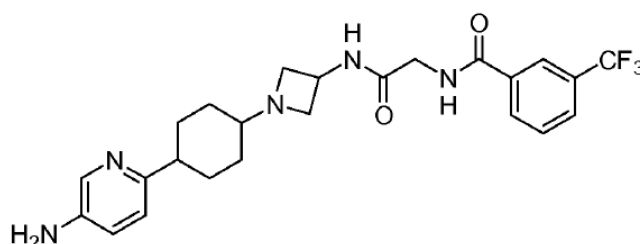
65



Se disolvió N-[(1-{4-[3-(2,2,2-Trifluoro-acetilamino)-piridin-2-il]-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida (0,042 g, 0,073 mmol, preparada como en el Ejemplo 17: Etapa B), en metanol (3 ml), se trató con una solución de carbonato potásico en polvo (1,103, 0,730 mmol) en agua (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 d, a continuación se calentó a 70°C en un condensador de reflujo durante 18 h. Después de eliminar el metanol a vacío, se diluyó la reacción con agua y se extrajo tres veces con 3:1 EtOAc/2-PrOH. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color beige.

¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=4,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,44 (quin, J=6,7 Hz, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 3,64 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 2,92 - 3,04 (m, 2 H), 2,84 (tt, J=10,8, 3,6 Hz, 1 H), 2,37 - 2,51 (m, 1 H), 1,92 - 2,08 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,47 - 1,65 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₈N₅O₂F₃: 475; encontrado: 476 (M+H).

Ejemplo 21: N-[(1-{4-(5-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

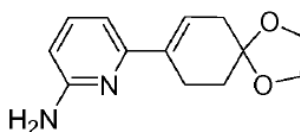


Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 5-amino-2-bromopiridina (Aldrich) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,11 (br. s., 1 H), 8,47 - 8,75 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,00 (br. s., 1 H), 6,87 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1 H), 5,04 (br. s., 2 H), 4,31 - 4,56 (m, 1 H), 3,97 - 4,23 (m, 1 H), 3,90 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 1,35 - 1,75 (m, 6 H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₈N₅O₂F₃: 475; encontrado: 476 (M+H).

Ejemplo 22: N-[(1-{4-(6-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

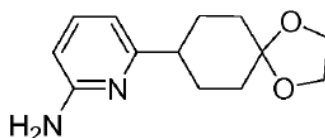
Etapa A: 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-ilamina



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 6-bromopiridin-2-ilamina (Aldrich) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,72 9d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,31 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,32 (s, br, 1H), 4,02 9s, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Etapa B: 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ilamina



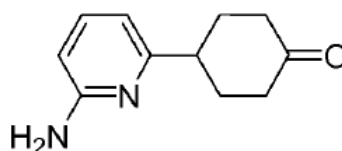
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-ilamina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

5 ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{13}H_{18}N_2O_2$, 234; encontrado: 235 (M+H).

Etapa C: 4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanona

10

15



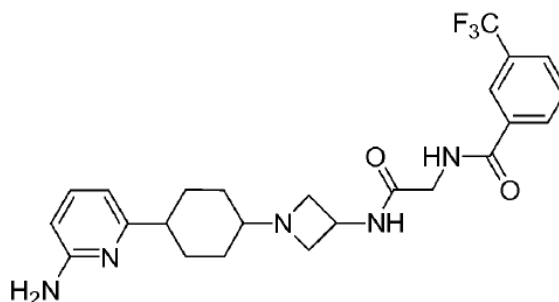
20 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ilamina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{11}H_{14}N_2O$, 190; encontrado: 191 (M+H).

25 Etapa D: N-({1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

30

35



40

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

45 **22a:** isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 7,5, 5,2 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,51 - 2,68 (m, 1H), 2,45 (br. s., 1H), 1,70 - 1,86 (m, 4H), 1,52 - 1,69 (m, 4H).

50

22b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,61 - 6,74 (m, 1H), 4,52 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,65 - 3,76 (m, 2H), 2,95 - 3,00 (m, 1H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,50 - 2,62 (m, 1H), 1,71 - 1,87 (m, 4H), 1,54 - 1,68 (m, 4H)

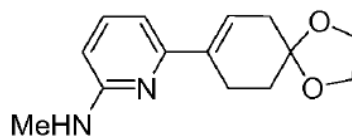
55

Ejemplo 23: N-({1-[4-(6-metilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

60

Etapa A: [6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridin-2-il]-metil-amina

65

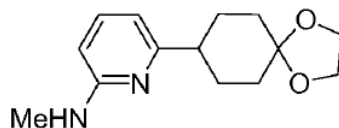


5 Se trató 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-ilamina (preparada como en el Ejemplo 22, Etapa A, 2,5 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml), con NaH (Aldrich, 95%, 550 mg, 21,6 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción durante 20 minutos y se añadió lentamente Mel (Aldrich, 810 µl, 12 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió MeOH (~ 1 ml) para inactivar el NaH de más. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,42 (s, br, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,72 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,92 (t, J = 6,2 Hz, 2H),

Etapa B: [6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)piridin-2-il]-metil-amina

20



25

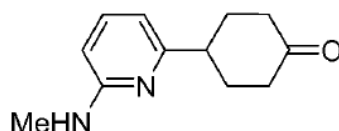
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de [6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-il]-metil-amina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

30

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₂₀N₂O₂, 248; encontrado: 249 (M+H).

Etapa C: 4-(6-metilamino-piridin-2-il)-ciclohexanona

35



40

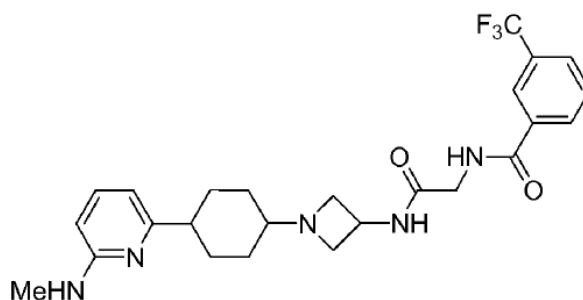
45 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de [6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-il]-metil-amina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

45

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₂H₁₆N₂O, 204; encontrado: 205 (M+H).

50 Etapa D: N({1-[4-(6-Metilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

55



60

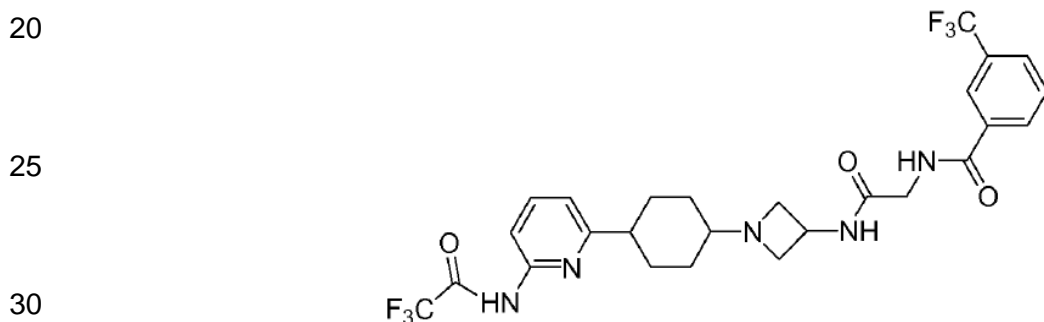
65

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(6-metilamino-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

5 **23a:** isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, br, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,21 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (4H).

10 **23b:** isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,75 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,21 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,35 (4H).

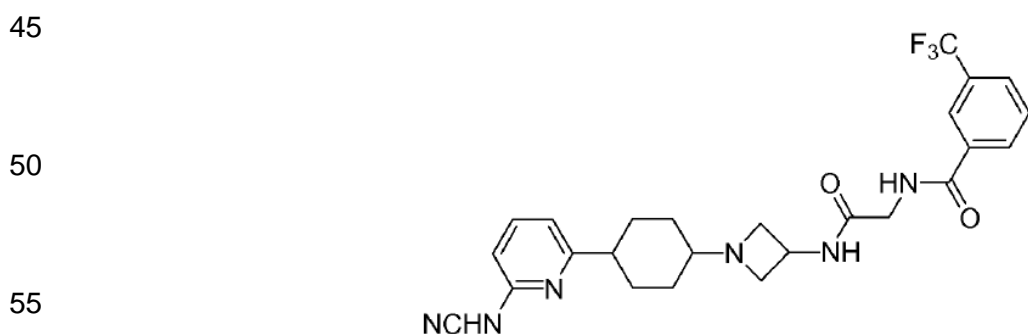
15 **Ejemplo 24: N-([1-[4-[6-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-piridin-2-il]-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida**



35 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la trifluoroacetilación de N-([1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 16.

40 ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

45 **Ejemplo 25: N-([1-[4-(6-cianoamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida**



60 Se trató una solución de N-([1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida (120 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml), con NaH (95%, 10 mg, 0,40 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción durante 20 minutos y se añadió lentamente BrCN (Aldrich, 32 mg, 0,30 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió MeOH (~0,2 ml) a NaH de más inactivado. La solución de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con un "cóctel" de cloroformo/IPA (3:1 v/v). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco.

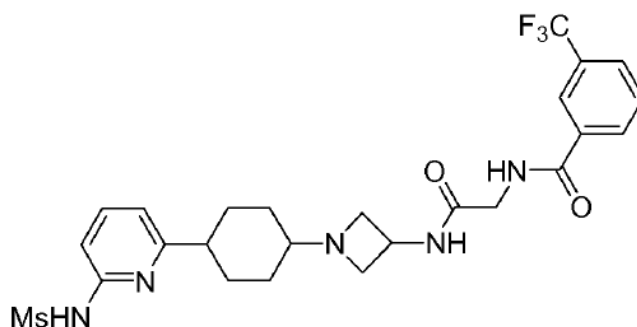
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, br, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,70 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,91 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,70 (m, 4H).

5 **Ejemplo 26: N-({1-[4-(6-Metanosulfonilamino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil}-3-trifluorometil-benzamida**

10

15

20



25

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la mesilación de N-({1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil}-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 19.

30

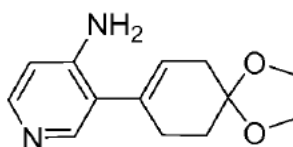
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 27: N-({1-[4-(4-Amino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil}-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridin-4-ilamina

35

40



45

Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 3-bromo-piridin-4-ilamina (Aldrich) como un sólido blanco.

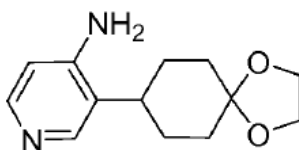
50

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,25 (s, br, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,45 (m, 4H), 1,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H).

Etapa B: 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-4-ilamina

55

60



65

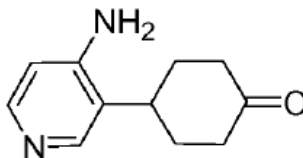
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-4-ilamina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₃H₁₈N₂O₂, 234; encontrado: 235 (M+H).

Etapa C: 4-(4-amino-piridin-3-il)-ciclohexanona

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-piridin-4-ilamina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

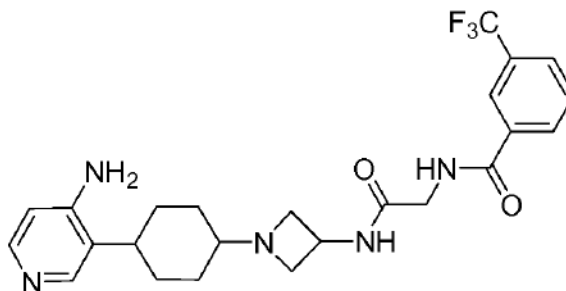
ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₁H₁₄N₂O, 190; encontrado: 191, (M+H).

20

Etapa D: N-({1-[4-(4-Amino-piridin-3-il)-ciclohexil]azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

25

30



35

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(4-amino-piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

40

27a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

45

27b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

50

Ejemplo 28: N-({1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida

55

60

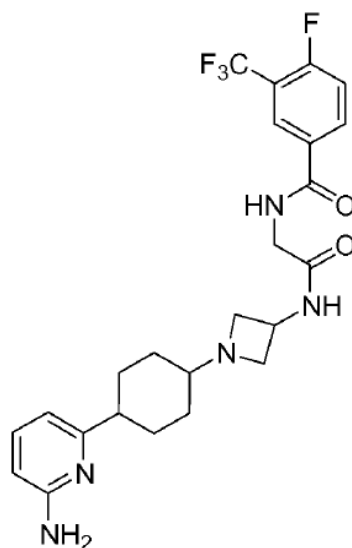
65

5

10

15

20



25

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en el Ejemplo 22, Etapa C) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (síntesis análoga siguiendo el procedimiento descrito en Organic Synthesis XII, 40-2, 1932) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

30

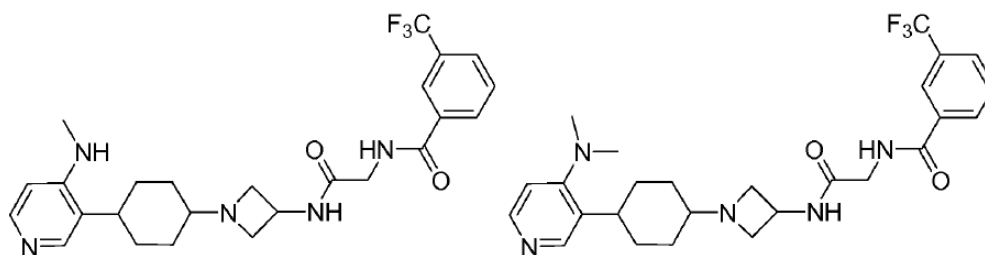
^1H RMN (MeOH) δ : 8,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 1H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,61 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 1,46 - 1,55 (m, 2H), 1,34 - 1,46 (m, 2H).

35

Ejemplo 29: N-((1-[4-(4-metilamino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida y N-((1-[4-(4-Dimetilamino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

45



50

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la metilación inducida por NaH de N-((1-[4-(4-amino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 27) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 23.

55

29a: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (m, J = 6,6 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (s, br, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

60

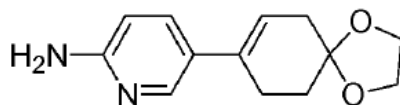
29b: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,
ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 503; encontrado: 504 (M+H).

Ejemplo 30: N-((1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65

Etapa A: 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-ilamina

5



10

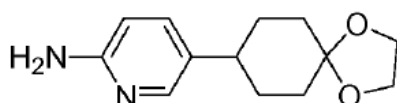
Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 5-bromo-piridin-2-ilamina (Aldrich) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,55 (s, br, 2H), 4,02 (s, 4H), 2,59 (t, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,90 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

15

Etapa B: 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ilamina

20



25

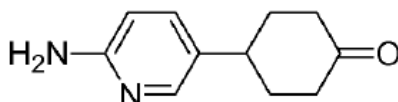
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-2-ilamina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 234; encontrado: 235 (M+H).

30

Etapa C: 4-(6-amino-piridin-3-il)-ciclohexanona

35



40

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ilamina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

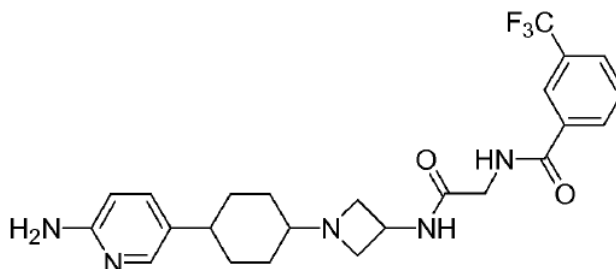
ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 234; encontrado: 235 (M+H).

45

Etapa D: N-({1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

50

55



60

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(6-amino-piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

65

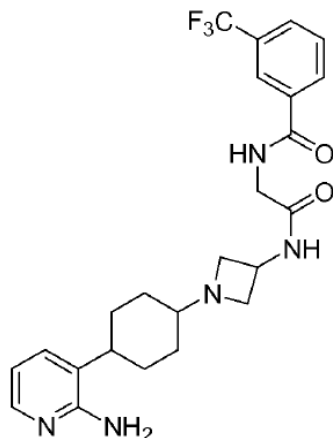
30a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,35 (m, 4H).

30b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 3,60 (m, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,20 (m, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 31: N-({1-[4-(2-Amino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoi}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 3-bromo-piridin-2-ilamina (Lancaster) como un sólido amarillo.

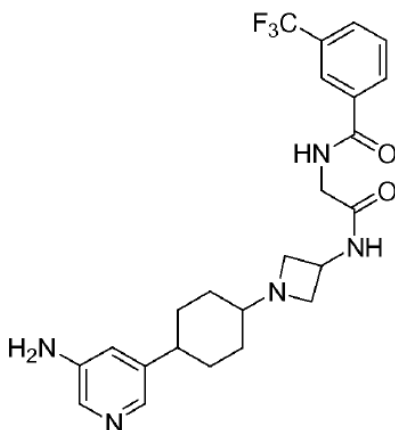
31a: isómero menos polar,

^1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,50 (quin, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,46 - 2,62 (m, 1H), 2,42 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,84 - 1,98 (m, 2H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,49 - 1,68 (m, 4H).

31b: isómero más polar,

^1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,83 - 1,99 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,63 (br. s., 2H), 1,44 - 1,60 (m, 2H).

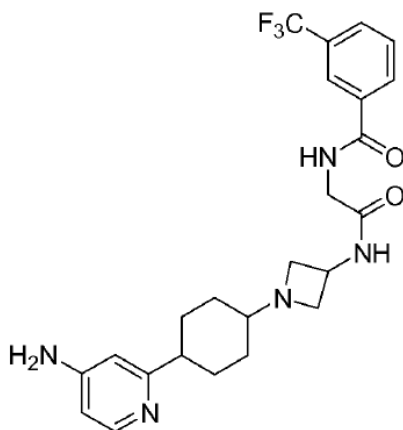
Ejemplo 32: N-({1-[4-(5-Amino-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoi}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 5-bromo-piridin-3-ilamina (Aldrich) como un sólido amarillo.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,38 - 4,57 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 - 3,76 (m, 2H), 3,03 (br s, 2H), 2,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 1,74 (br. s., 2H), 1,50 - 1,67 (m, 4H).

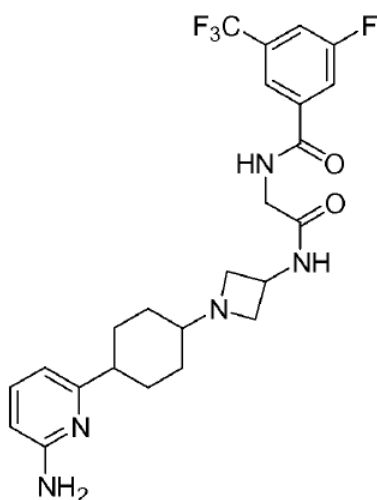
5 **Ejemplo 33: N-((1-[4-(4-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida**



25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 2-bromo-piridin-4-ilamina (Aldrich) como un sólido amarillo.

30 ^1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 2H), 7,05 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,59 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,92 (br. s., 2H), 3,74 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 1H), 2,46 - 2,59 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,67 (m, 4H).

35 **Ejemplo 34: N-((1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida**



60 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en el Ejemplo 22, Etapa C) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-5-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (síntesis análoga siguiendo el procedimiento descrito en Organic Synthesis XII, 40-2, 1932) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

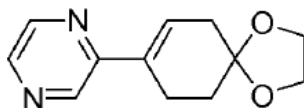
65 ^1H RMN (MeOH) δ : 7,97 (br. s., 1H), 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,34 (m, 1H), 6,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,46 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,54 - 3,69 (m, 2H), 2,74 - 2,89 (m, 2H), 2,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,12 (br. s., 2H), 1,87 (br. s., 2H), 1,82 (br. s., 4H).

Ejemplo 35: N-[[1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)pirazina

5

10



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 2-yodo-pirazina (Aldrich) como un sólido blanco.

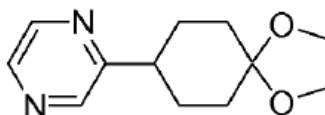
15

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{12}H_{14}N_2O_2$, 218; encontrado: 219 (M+H).

Etapa B: 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)pirazina

20

25



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)pirazina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

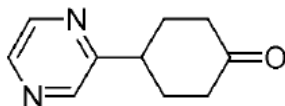
30

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{12}H_{16}N_2O_2$, 220; encontrado: 221 (M+H).

35

Etapa C: 4-Pirazin-2-il-ciclohexanona

40



45

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)pirazina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en Etapa B del Ejemplo 2.

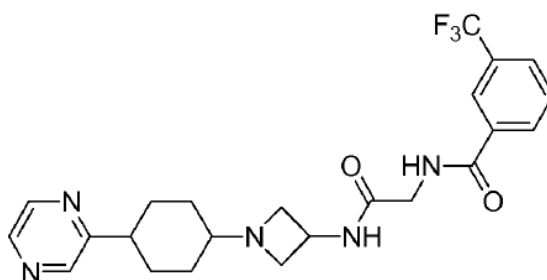
50

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,15 (m, 2H).

Etapa D: N-[[1-(4-Pirazin-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida

55

60



65

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-pirazin-2-il-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

5 **35a:** isómero menos polar,
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

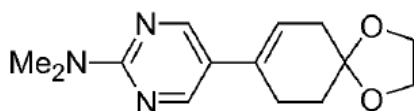
10 **35b:** isómero más polar,
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,21 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,31 (m, 2H).

15 **Ejemplo 36: N-([1-[4-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: [5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-pirimidin-2-il]-dimetil-amina

20

25



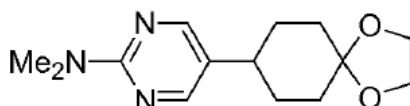
30 Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de (5-bromo-pirimidin-2-il)-dimetil-amina (Aldrich) como un sólido blanco.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 261; encontrado: 262 (M+H).

35 Etapa B: [5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirimidin-2-il]-dimetil-amina

40

45



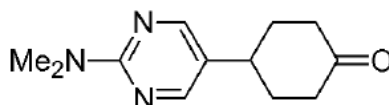
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de [5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-pirimidin-2-il]-dimetil-amina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,17 (s, 6H), 2,42 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,70 (m, 4H).

Etapa C: 4-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-ciclohexanona

55

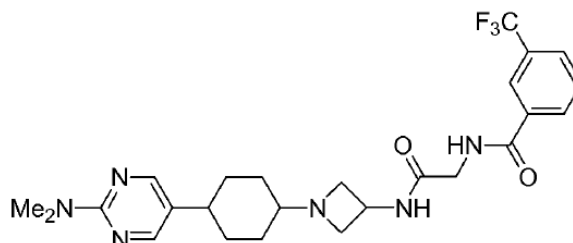
60



65 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de [5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirimidin-2-il]-dimetil-amina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 3,20 (s, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

Etapa D: *N*-({1-[4-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(2-dimetilamino-pirimidin-5il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y *N*-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

36a: isómero menos polar,

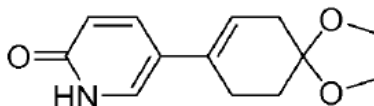
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,20 (s, 6H), 2,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 4H).

36b: isómero más polar,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,20 (s, 6H), 3,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 37: *N*-({1-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

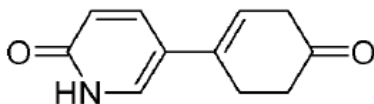
Etapa A: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 5-yodo-1H-piridin-2-ona (Aldrich) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,45 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

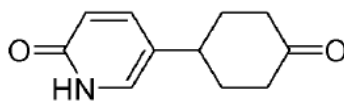
Etapa B: 5-(4-Oxo-ciclohex-1-enil)-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,61 (s, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,75 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

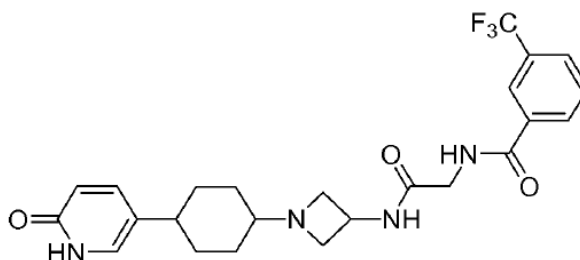
Etapa C: 5-(4-Oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 5-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).

Etapa D: N-({1-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

37a: isómero menos polar,

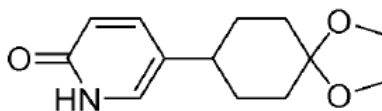
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,21 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 4H).

37b: isómero más polar,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,35 (s, br, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,80 (4, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

Ejemplo 38: N-({1-[4-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona

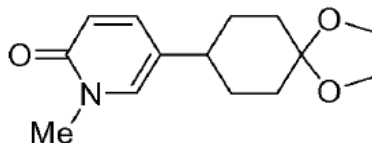


Se trató 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-piridin-2-ona de la Etapa A del Ejemplo 37 (5,2 g, 22,1 mmol) en acetato de etilo (30 ml), con Pd/C al 5% (Aldrich, 2,6 g) a temperatura ambiente. A continuación, se cargó la mezcla de reacción con un globo de hidrógeno y se agitó durante 2 horas. El catalizador se eliminó filtrando la reacción a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado para dar el producto bruto, que a continuación se purificó con un sistema CombiFlash® utilizando una columna de gel de sílice y acetato de etilo al 40% en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 235; encontrado: 236 (M+H), 258 (M+Na).

Etapa B: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona

5

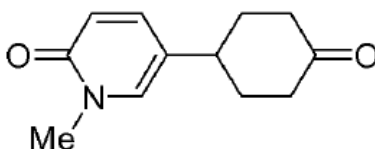


10 Se trató una solución de 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior, 750 mg, 3,19 mmol) en DMF (5 ml), con Cs_2CO_3 (Aldrich, 1,56 g, 4,80 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la solución de reacción MeI (Aldrich, 330 μl , 4,80 mmol) y se calentó a 70°C durante 6 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco junto con el producto O-alilado, 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-2-metoxi-piridina.

20 ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 249; encontrado: 250 (M+H).

25 Etapa C: 1-Metil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona

25



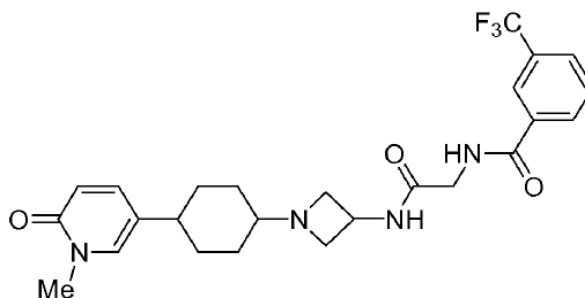
30

35 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,44 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

40 Etapa D: N-({1-[4-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45



50

55 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-metil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

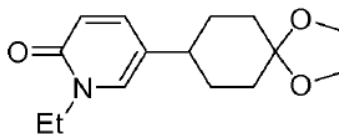
60 **38a:** isómero menos polar,
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,20 (s, br, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,69 (m, 4H), 1,45 (m, 4H).

65 **38b:** isómero más polar,
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,33 (s, br, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,48 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,12 (d,

J = 4,5 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).

Ejemplo 39: N-({1-[4-(1-Etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

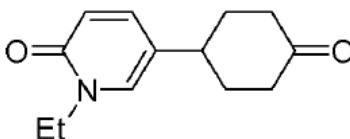
Etapas A: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-etil-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la etilación de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-piridin-2-ona con EtI (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 38.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,45 (t, J = 6,5 Hz, 3H).

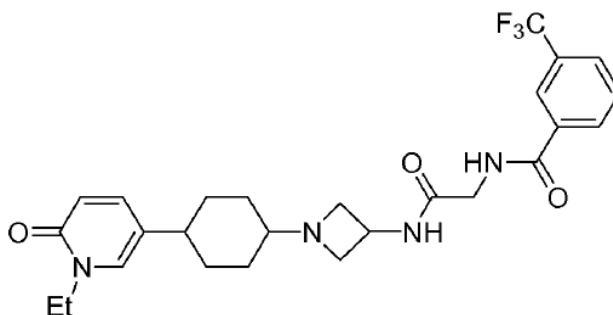
Etapas B: 1-Etil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1-etil-1H-piridin-2-ona utilizando el procedimiento descrito en Etapa B del Ejemplo 2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas C: N-({1-[4-(1-Etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

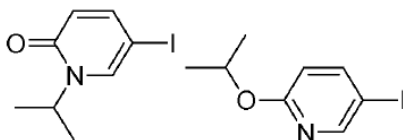


Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-etil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,18 (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), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 6,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 40: N-({1-[4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 5-yodo-1-isopropil-1H-piridin-2-ona y 5-yodo-2-isopropoxi-piridina



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la isopropilación de 5-yodo-1H-piridin-2-ona con i-PrI (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 38.

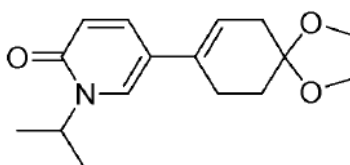
5-Yodo-1-isopropil-1H-piridin-2-ona,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 1,42 (d, J = 8,5 Hz, 6H).

5-Yodo-2-isopropoxi-piridina,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

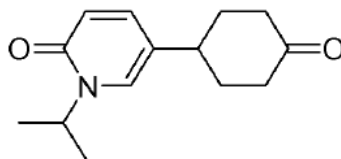
Etapa B: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-isopropil-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 5-yodo-1-isopropil-1H-piridin-2-ona preparada como en la etapa anterior.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,33 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa C: 1-isopropil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



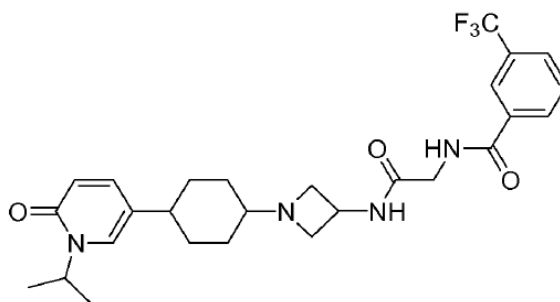
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-isopropil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1 seguido de desprotección del correspondiente cetal utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 233; encontrado: 234 (M+H).

Etapa D: N-({1-[4-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-isopropil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

20

40a: isómero menos polar,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,38 (d, J = 7,5 Hz, 6H).

25

40b: isómero más polar,

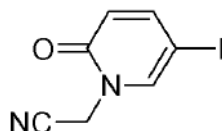
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,00 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 41: N-((1-((4-(1-Cianometil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

30

Etapa A: (5-Yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acetonitrilo

35



40

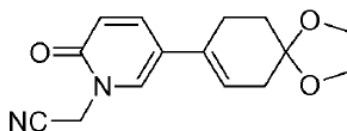
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la alquilación de 5-yodo-1H-piridin-2-ona con CNCH_2I utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 38.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H).

45

Etapa B: [5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetonitrilo

50



55

Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de (5-yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acetonitrilo (Aldrich) como un sólido blanco.

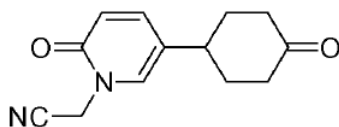
60

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,01 (s, 4H), 2,50 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,92 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

Etapa C: [2-oxo-5-(4-oxo-ciclohexil)-2H-piridin-1-il]-acetonitrilo

65

5



10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de [5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetonitrilo (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1 seguido de desprotección del correspondiente cetal utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

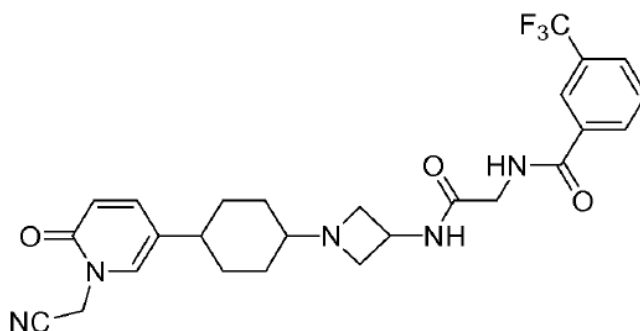
15 ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{13}H_{14}N_2O_2$, 230; encontrado: 231 (M+H).

Etapa D: *N*-[1-[4-(1-Cianometil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida

20

25

30



35 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de [2-oxo-5-(4-oxo-ciclohexil)-2H-piridin-1-il]-acetonitrilo (preparado como en la etapa anterior) y *N*-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

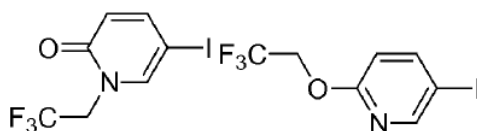
40 1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,50 (m, 4H).

45 **Ejemplo 42: N-[1-[4-[6-Oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida**

45

Etapa A: 5-Yodo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona y 5-Yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina

50



55 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la alquilación de 5-yodo-1H-piridin-2-ona con CF_3CH_2I (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 38.

5-Yodo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona,

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 6,5 Hz, 2H).

5-Yodo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)piridina,

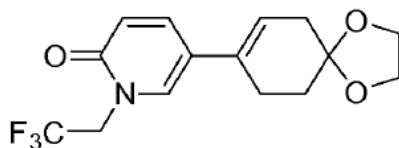
60

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,71 (q, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa B: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona

65

5

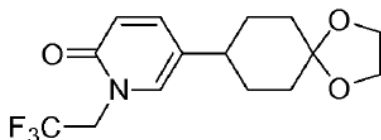


10

Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 5-yodo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) como un sólido blanco.
ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{15}H_{16}F_3NO_3$, 315; encontrado: 316 (M+H).

15 *Etapa C: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona*

20



25

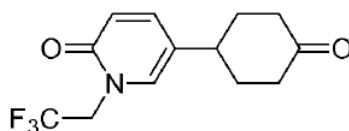
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

30

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,105 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

35 *Etapa D: 5-(4-Oxo-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona*

40



45

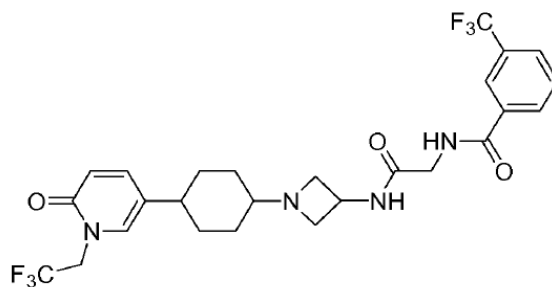
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

50 ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{13}H_{14}F_3NO_2$, 273; encontrado: 274 (M+H).

Etapa E: N-[(1-{4-[6-Oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

55

60



65

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 5-(4-oxo-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

42a: isómero menos polar,

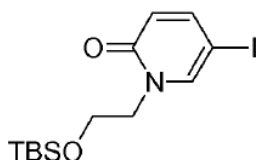
¹H RMN (400 MHz, *d*₂-MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,80 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,58 (m, 4H).

42b: isómero más polar,

¹H RMN (400 MHz, *d*₂-MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,32 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,63 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 43: N-[(1-{4-[1-(2-Hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

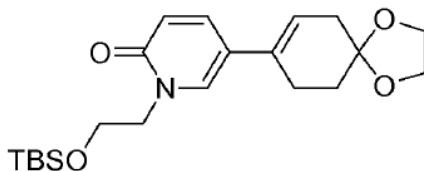
Etapa A: 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-yodo-1H-piridin-2-ona



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la alquilación de 5-yodo-1H-piridin-2-ona con BrCH₂CH₂OTBS (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 38.

ESI-MS (m/z) : Calc. para C₁₃H₂₂INO₂Si, 379; encontrado: 380 (M+H).

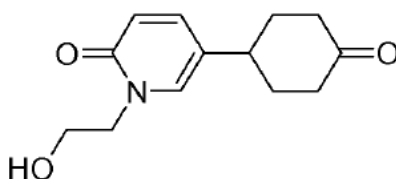
Etapa B: 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 1-[2-(terc-butildimetil-silaniloxi)-etil]-5-yodo-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,15 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 4H), 4,02 (9t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H).

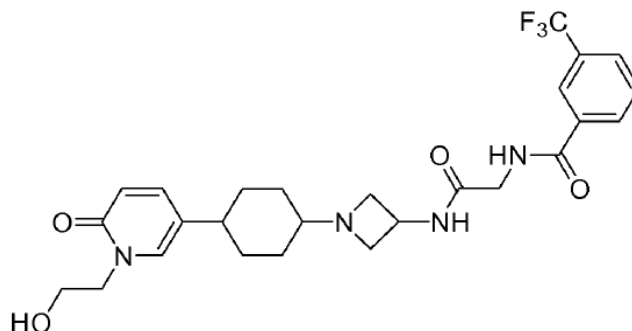
Etapa C: 1-(2-Hidroxi-etil)-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1 seguido de desprotección del correspondiente cetal utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B de Ejemplo 2.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₃H₁₇NO₃, 235; encontrado: 236 (M+H).

Etapa D: N-[(1-{4-[1-(2-Hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

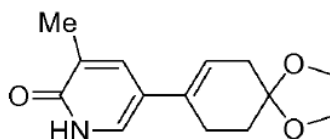


Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-(2-hidroxi-etil)-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, *d*₂-MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,98 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,45 (m, 4H).

Ejemplo 44: N-[(1-{4-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil}-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

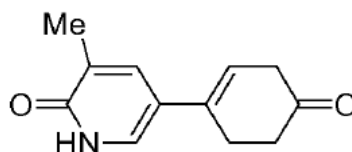
Etapa A: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-3-metil-1H-piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 5-bromo-3-metil-1H-piridin-2-ona (Aldrich) como un sólido blanco.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₁₇NO₃, 247; encontrado: 248 (M+H).

Etapa B: 3-Metil-5-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-1H-piridin-2-ona

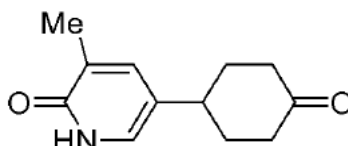


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-3-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

5 ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7,67 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Etapa C: 3-Metil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona

10



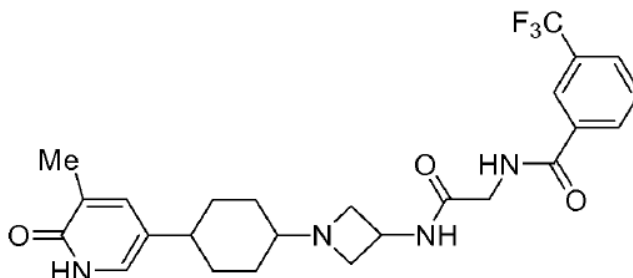
15

20 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 3-metil-5-(4-oxociclohex-1-enil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

25 ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7,40 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Etapa D: N-({1-[4-(5-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

30



35

40

45 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 3-metil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

44a: isómero menos polar,

50 ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,68 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,54 (m, 4H).

44b: isómero más polar,

55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (m, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

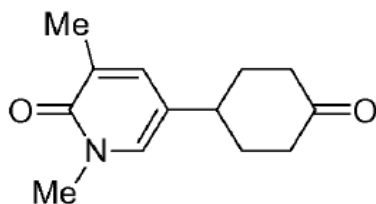
Ejemplo 45: N-({1-[4-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

60

Etapa A: 1,3-Dimetil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona

65

5



10

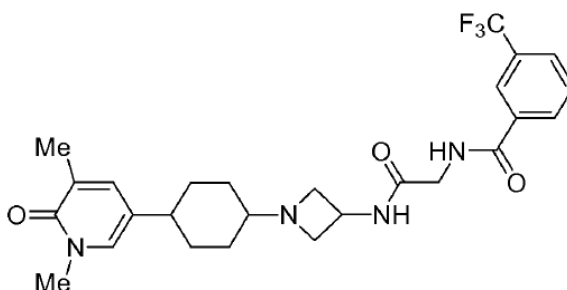
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la metilación de 3-metil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en el Ejemplo 44, Etapa C) con MeI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 38.

15 ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{13}H_{17}NO_2$, 219; encontrado: 220 (M+H).

Etapa B: N-({1-[4-(1,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

20

25



30

35

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1,3-dimetil-5-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

45a: isómero menos polar,

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,06 (m, J = 6,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,10 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,60 (m, 4H).

40

45b: isómero más polar,

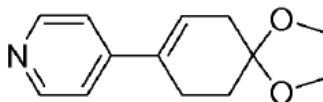
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (m, 2H).

45

Ejemplo 46: N-({1-[4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

50 *Etapa A: 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina*

55



60

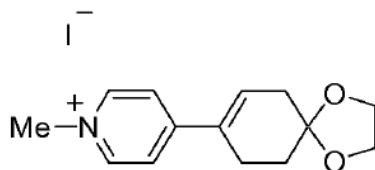
Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 4-bromopiridina como un sólido blanco.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

65

Etapa B: Ioduro de 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-metil-piridinio

5

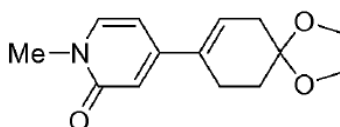


10

Se calentó a reflujo 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridina (preparada como en la etapa anterior, 1,5 g, 6,91 mmol) en MeI (~ 10 ml) hasta que se disolvió completamente el precipitado. La reacción se enfrió y se filtró para recoger el sólido marrón como compuesto del título.

15 *Etapa C: 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona*

20



25

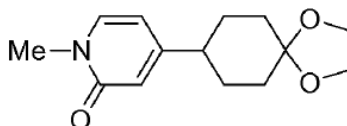
Se trató yoduro de 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-metil-piridinio (preparado como en la etapa anterior, 864 mg, 2,40 mmol) en THF (5 ml) y NaOH 1 N (5 ml), con $K_3Fe(CN)_6$ (Aldrich, 1,58 g, 4,80 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para producir un aceite amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

30

1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,47 (s, br, 2H), 1,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

35 *Etapa D: 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona*

40



45

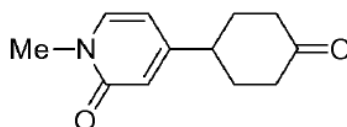
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 4-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

50

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).

Etapa E: 1-Metil-4-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona

55



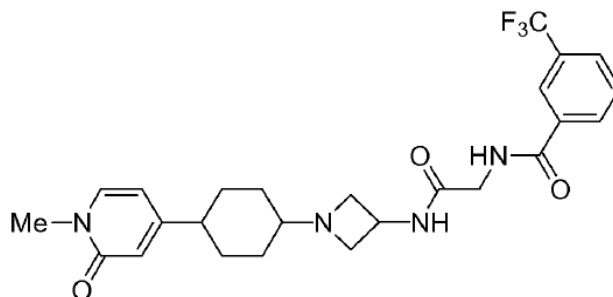
60

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 4-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

65

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,05 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

Etapa F: *N*-({1-[4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-metil-4-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y *N*-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

46a: isómero menos polar,

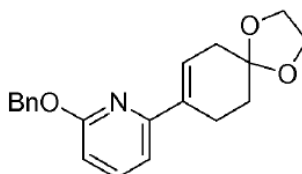
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,42 (m, 4H).

46b: isómero más polar,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

Ejemplo 47: *N*-({1-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

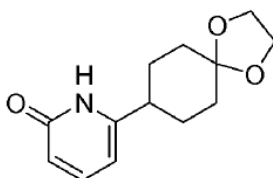
Etapa A: 2-Benciloxi-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina



Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 2-benciloxi-6-bromo-piridina (TCI) como un sólido blanco.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7,43 - 7,55 (m, 3H), 7,28 - 7,41 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 2,75 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H); LCMS (ESI, M/Z): 324 (MH $^+$).

Etapa B: 6-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona

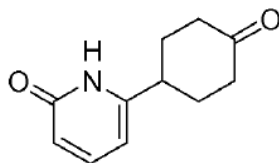


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 2-benciloxi-6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ : 11,26 - 11,60 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 9,1, 6,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,38 - 2,50 (m, 2H), 1,44 - 1,90 (m, 8H); LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH $^+$).

Etapa C: 6-(4-Oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona

5

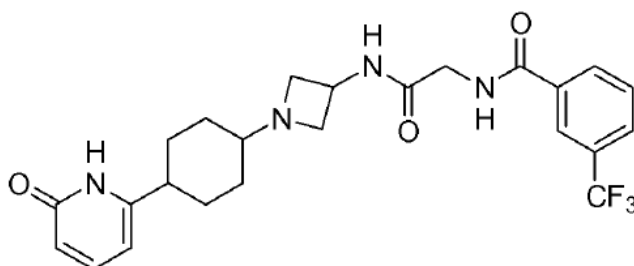


10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 6-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

LCMS (ESI, m/z): 192 (MH+).

15 *Etapa D: N-({1-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

20



25

30 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 6-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

35

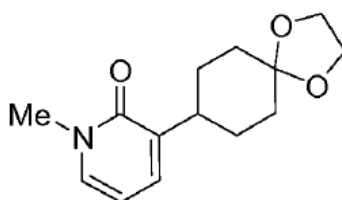
^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,53 - 9,72 (m, 1H), 9,06 - 9,24 (m, 1H), 8,52 - 8,66 (m, 1H), 8,11 - 8,28 (m, 2H), 7,87 - 8,01 (m, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 1H), 7,28 - 7,47 (m, 1H), 6,13 - 6,21 (m, 1H), 5,98 - 6,10 (m, 1H), 4,52 - 4,68 (m, 1H), 4,37 - 4,51 (m, 2H), 3,99 - 4,21 (m, 3H), 3,81 - 3,98 (m, 3H), 1,69 (nada, 8H); LCMS (ESI, M/Z): 477 (MH+).

Ejemplo 48: N-({1-[4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

Etapa A: 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona

45

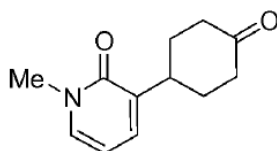


50 A una mezcla de 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-2-ol (preparado como en el Ejemplo 10, Etapa B, 182 mg, 0,774 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió carbonato de cesio (367 mg, 1,13 mmol) y yoduro de metilo (80 ml, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió sobre solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0%-10%) proporcionó 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-4-ona como material más polar junto con el isómero O-metilo como isómero menos polar.

55 LCMS (ESI, m/z): 250 (MH+).

Etapa B: 1-Metil-3-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona

60



65

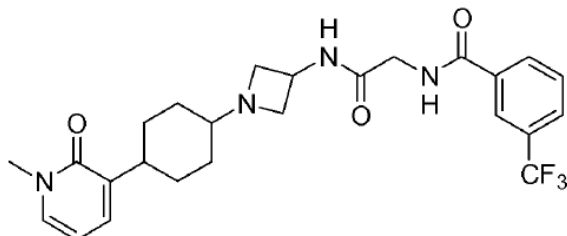
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

5 LCMS (ESI, m/z): 206 (MH+).

Etapa C: *N*-({1-[4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

10

15



20

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la aminación reductora de 1-metil-3-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y *N*-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

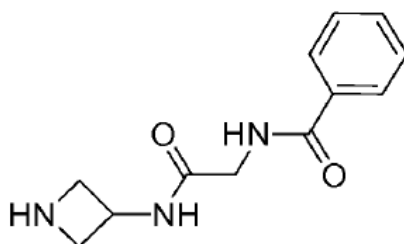
LCMS (ESI, m/z): 477 (MH+).

25 **Ejemplo 49: N-({1-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-benzamida**

Etapa A: sal de TFA de *N*-(Azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-benzamida

30

35



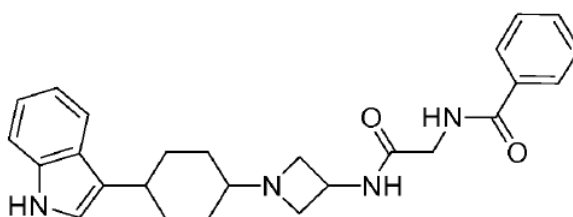
40

Se preparó el compuesto del título como una sal de TFA a partir del acoplamiento EDCI de ácido hipúrico (Fluka) y éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico (BetaPharm) seguido de la desprotección de *N*-Boc mediante TFA utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas D y E.

Etapa B: *N*-({1-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)benzamida

45

50



55

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(1H-indol-3-il)-ciclohexanona (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el documento EP 345808 A119891213) y sal de TFA de *N*-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

60

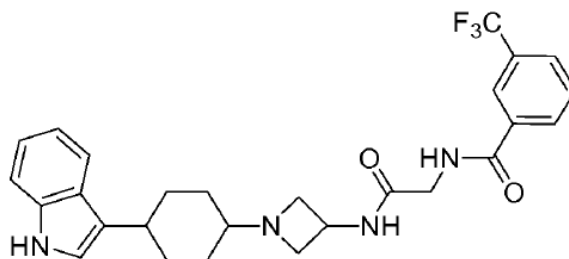
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,85 9d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,45 (s, br, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98~1,55 (m, 8H).

65

Ejemplo 50: N-({1-[4-(1H-Indol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(1H-indol-3-il)-ciclohexanona (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el documento EP 345808 A119891213) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

20

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,05~1,81 (m, 8H).

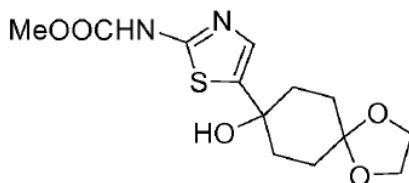
25

Ejemplo 51: éster metílico del ácido [5-(4-{3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il]-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico

30

Etapa A: éster metílico del ácido [5-(8-Hidroxi-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-2-il]-carbámico

35



40

Se añadió, gota a gota lentamente, una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 28 ml, 70 mmol) a una solución de éster metílico del ácido tiazol-2-il-carbámico (Aldrich, 5,0 g, 31,6 mmol) en THF (100 ml) a -78°C , durante 10 min. Se agitó la reacción durante 20 minutos más a -78°C . Se añadió a la reacción, gota a gota lentamente, una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (Aldrich, 7,0 g, 45 mmol) en THF (20 ml). Después de la adición, se agitó la reacción durante 2 horas más a -78°C . A continuación, se interrumpió la reacción con solución diluida de NH_4Cl y se calentó a temperatura ambiente. Se eliminó a vacío el disolvente y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

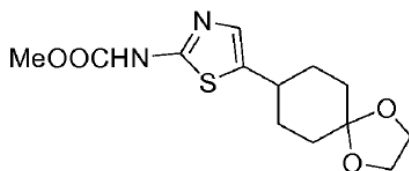
45

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,72 (m, 2H).

50

Etapa B: éster metílico del ácido [5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-2-il]-carbámico

55



60

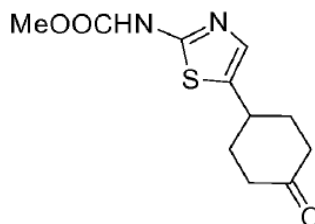
Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la deshidratación catalizada por reactivo de Burgess de éster metílico del ácido [5-(8-Hidroxi-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-2-il]-carbámico (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1 seguido de hidrogenación del correspondiente alqueno siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

65

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,70 (m, 2H).

Etapa C: éster metílico del ácido [5-(4-Oxo-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico

5



10

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de éster metílico del ácido [5-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-2-il]-carbámico (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

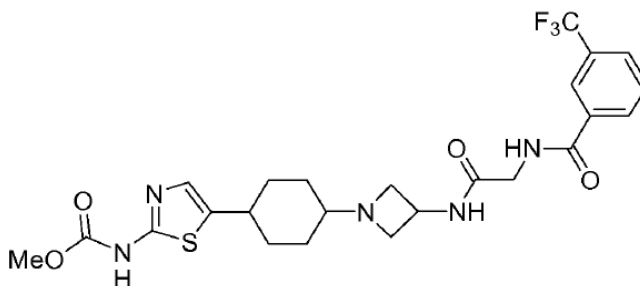
15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,52 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

Etapa D: éster metílico del ácido [5-(4-{3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidín-1-il]-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico

20

25



30

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de éster metílico del ácido [5-(4-oxo-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico (preparado como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

35

51a: isómero menos polar,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,12 (s, br, 2H), 2,85 (s, br, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

40

51b: isómero más polar,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,21 (m, 2H).

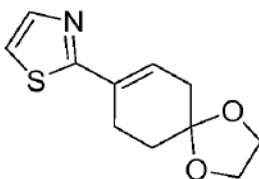
45

Ejemplo 52: ácido 5-(4-{3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidín-1-il]-ciclohexil)-tiazol-2-carboxílico

50

Etapa A: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-tiazol

55



60

Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa A del Ejemplo 3 a partir de 2-bromotiazol (Aldrich) como un sólido blanco.

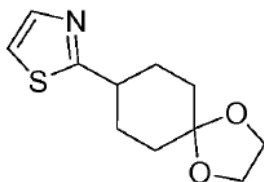
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,52 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 4H), 2,82 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,92 (t, J = 4,0 Hz, 2H).

65

Etapa B: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol

5

10



15

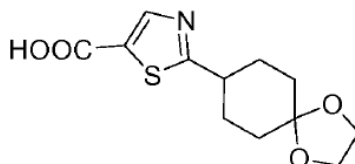
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-tiazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{11}H_{15}NO_2S$, 225; Encontrado: 226 (M+H).

20

Etapa C: ácido 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-5-carboxílico

25



30

Se añadió, gota a gota, una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 5 ml, 12 mmol) a 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol (2,50 g, 11 mmol) en THF (10 ml) a $-78^{\circ}C$. La reacción se mantuvo a $-78^{\circ}C$ durante 30 min. La solución se añadió, gota a gota, a hielo seco sólido (~ 5 g). Después de la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente lentamente durante 1 hora y se interrumpió con solución de NaOH 1N (~ 10 ml). Se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre éter y agua. La capa acuosa se ajustó a pH = 6 con HCl al 5% y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

35

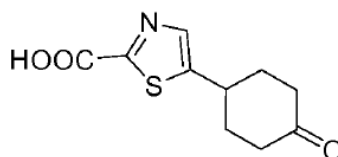
40

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,9 (s, br, 1H), 8,38 (s, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), .76 (m, 2H).

Etapa D: ácido 5-(4-oxo-ciclohexil)-tiazol-2-carboxílico

45

50



55

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-5-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{10}H_{11}NO_3S$, 225; encontrado: 226 (M+H).

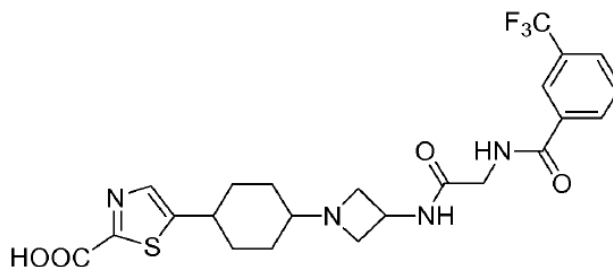
Etapa E: ácido 5-(4-{3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidín-1-il}-ciclohexil)-tiazol-2-carboxílico

60

65

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de ácido 5-(4-oxo-ciclohexil)-tiazol-2-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) y N-(azetidina-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

20

52a: isómero menos polar,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,20 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,35 (s, br, 1H), 2,25 (m, 4H), 1,82 (m, 4H),

25

52b: isómero más polar,

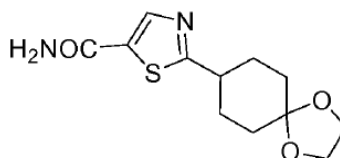
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

Ejemplo 53: amida del ácido 5-(4-{3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-il}-ciclohexil)-tiazol-2-carboxílico

30

Etapa A: amida del ácido 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-5-carboxílico

35



40

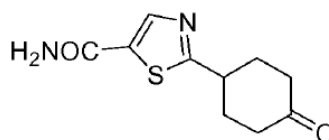
Se trataron una solución de ácido 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-5-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 52, Etapa C, 700 mg, 2,60 mmol), EDCI (600 mg, 3,12 mmol), HOBT (420 mg, 3,12 mmol) y TEA (490 μ l, 3,50 mmol) en DCM (10 ml), con NH_3 2N en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó a vacío el disolvente y se purificó el residuo mediante un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

45

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 5,85 (s, br, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 2,75 (m, 2H).

Etapa B: amida del ácido 2-(4-Oxo-ciclohexil)-tiazol-5-carboxílico

50



55

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de amida del ácido 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiazol-5-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 2.

60

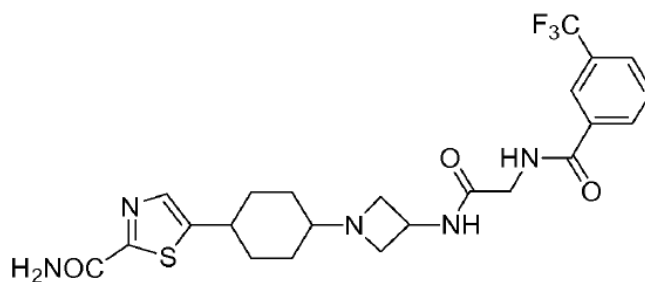
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 5,95 (s, br, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).

65

Etapa C: amida del ácido 5-(4-{3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-il}-ciclohexil)-tiazol-2-carboxílico

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la aminación reductora de amida del ácido 2-(4-oxo-ciclohexil)-tiazol-5-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

20

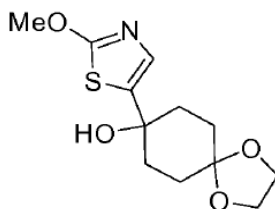
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,25 (s, br, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

Ejemplo 54: N-((1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

25

Etapa A: 8-(2-Metoxi-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

30



35

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-metoxi-tiazol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 51.

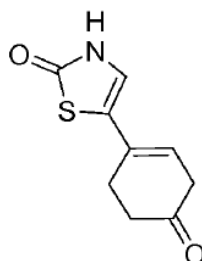
40

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,69 (m, 2H).

45

Etapa B: 5-(4-Oxo-ciclohex-1-enil)-3H-tiazol-2-ona

50



55

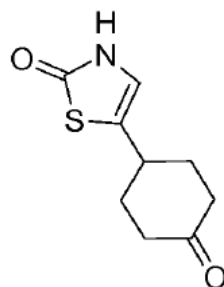
Se trató 8-(2-Metoxi-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (preparado como en la etapa anterior, 1,05 g, 3,87 mmol) con HCl 6N (~ 2 ml) en THF (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 y se eliminó el disolvente. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

60

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, br, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 2,98 (s, br, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,58 (m, 2H).

65

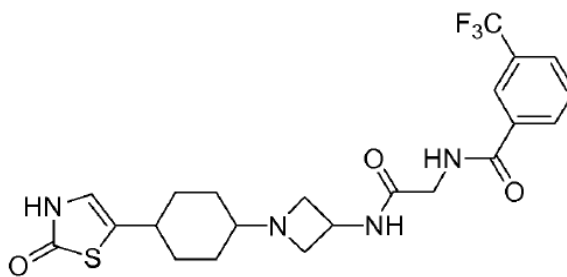
Etapa C: 5-(4-Oxo-ciclohexil)-3H-tiazol-2-ona



5
10
15 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la hidrogenación de 5-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-3H-tiazol-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,65 (s, br, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,45 (m, 5H), 2,31 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

20 *Etapas D: N-({1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

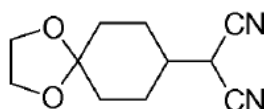


25
30
35 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 5-(4-oxo-ciclohexil)-3H-tiazol-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, br, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 158 (m, 2H).

Ejemplo 55: N-({1-[4-(3,5-Diimino-isoxazolidin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45 *Etapas A: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-malonitrilo*

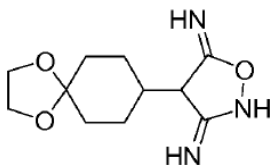


50
55 Se preparó el compuesto del título mediante el método de Dunham *et al.* (Synthesis 2006 (4), 680). Se disolvió 1,4-Ciclohexanodiona monoetilen cetal (3,15 g, 20,0 mmol) en 2-propanol anhidro (20 ml), se trató con malonitrilo caliente (Aldrich, 0,70 ml, 11,1 mmol) mediante una jeringa, y la reacción se enfrió en hielo y se trató con borohidruro de sodio en polvo (Aldrich, 0,42 g, 11,1 mmol). Después de agitar durante 2 horas en hielo, se interrumpió la reacción con agua y se acidificó a pH 6 con HCl acuoso 1 N, y la suspensión resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite de color amarillo claro, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución, EtOAc del 30% al 80% en hexanos) dando el compuesto de título como un sólido cristalino amarillo claro.

60
65 ^1H RMN (400 MHz, *Cloroformo-d*) δ 3,96 (t, $J=3,7$ Hz, 4 H), 3,59 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 2,00 (m, 3H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,73 (m, 4H).

Etapa B: 4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-isoxazolidin-3,5-diilidendiamina

5

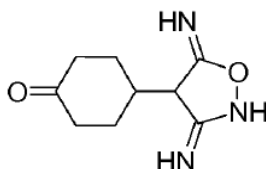


10 Una solución de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-malonitrilo (preparado como en la etapa anterior, 0,207 g, 1,00 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (Aldrich, 0,107 g, 1,54 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se calentó a 100°C en un condensador de reflujo durante 18 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente y evaporación del disolvente a vacío, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (metanol al 10% en diclorometano) dando el compuesto del título como un sólido de color naranja.

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,68 (br. s., 1 H), 7,47 (br. s., 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,84 (s, 4 H), 3,58 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H), 1,83 - 2,03 (m, 1 H), 1,55 - 1,83 (m, 4 H), 1,25 - 1,55 (m, 4 H). ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: 239; encontrado: 240 (M+H).

20 Etapa C: 4-(3,5-Diimino-isoxazolidin-4-il)-ciclohexanona

25

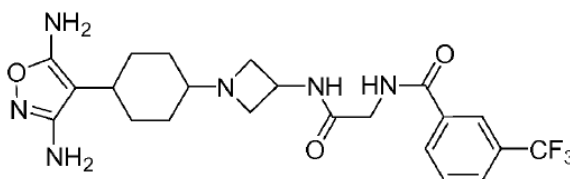


30 Una solución de 4-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-isoxazolidina-3,5-diilidendiamina (preparada como en la etapa anterior, 0,078 g, 0,326 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con HCl acuoso 1N (3,2 ml, 3,2 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de eliminar el MeCN a vacío, se trató la reacción con NaHCO_3 acuoso saturado (aproximadamente 7 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una goma de color naranja.

35 ^1H RMN (400 MHz, $\text{ACETONITRIL-O-}d_3$) δ 6,47 (br. s., 1 H), 6,06 (br. s., 1 H), 4,70 (br. s., 0 H), 3,52 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 2,34 - 2,55 (m, 3 H), 2,18 - 2,34 (m, 2 H), 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H). ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 195; encontrado: 196 (M+H).

40 Etapa D: N-({1-[4-(3,5-Diimino-isoxazolidin-4-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45

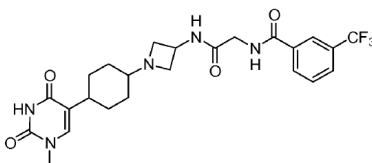


50 Se preparó el compuesto del título como se describe en la Etapa F del Ejemplo 1 a partir de 4-(3,5-diimino-isoxazolidin-4-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) como un sólido amarillo claro.

55 ^1H RMN (400 MHz, $\text{ACETONITRIL-O-}d_3$) δ 8,06 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,60 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,48 (br. s., 1 H), 6,93 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 6,40 (br. s., 1 H), 5,97 (br. s., 1 H), 4,26 (sxt, $J=7,0$ Hz, 1 H), 3,86 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 3,48 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,32 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 2,72 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,16 - 2,23 (m, 1 H), 1,37 - 1,60 (m, 5 H), 1,22 - 1,37 (m, 3 H). ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_3$: 480; encontrado: 481 (M+H).

60 **Ejemplo 56: N-({1-[4-(1-Metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

60



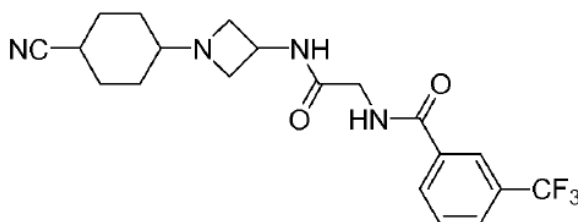
65

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 3: Etapas A-D a partir de 5-bromo-1-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (Aldrich) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,15 (br. s., 1 H), 9,00 (br. s., 1 H), 8,35 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,18 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 4,24 (br. s., 1 H), 3,87 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 3,49 (br. s., 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,74 (br. s., 2 H), 2,20 - 2,43 (m, 2 H), 1,57 - 1,71 (m, 2 H), 1,27 - 1,57 (m, 5 H). ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₉N₄O₃F₃: 490; encontrado: 491 (M+H).

Ejemplo 57: N-({1-[4-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

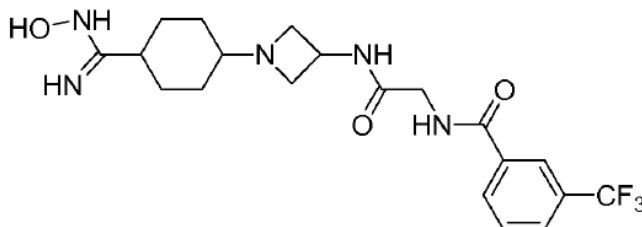
Etapas A: N-({1-[4-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título a partir de 4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (preparado según el procedimiento de Tremblay, Maxime, sol. int. PCT (2007), WO 2007013848) según el procedimiento de aminación reductora general, en la Etapa F del Ejemplo 1.

Una mezcla de isómeros cis/trans. LC/MS: 409,0 [M+H].

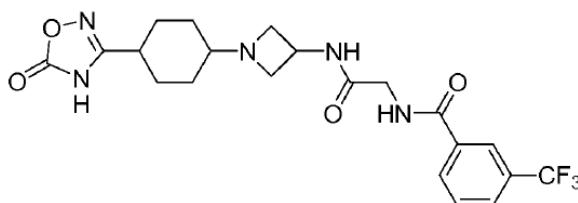
Etapas B: N-({1-[4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se calentó a 86°C, durante 18 horas, una mezcla del producto intermedio anterior de la Etapa A (1 g, 2,4 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (Aldrich, 0,51 g, 7,32 mmol) y K₂CO₃ (0,67 g, 4,88 mmol) en etanol (10 ml) en un tubo sellado. Después de eliminar el disolvente orgánico por evaporación, se disolvió el residuo en agua, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación a sequedad dieron el producto como una mezcla de isómeros cis/trans.

LC/MS: 442,2 [M+H].

Etapas C: N-({1-[4-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

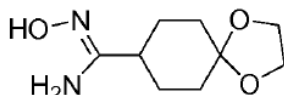


Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla del producto intermedio anterior de la Etapa B (0,044 g, 0,1 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (Aldrich, 0,0178 g, 0,11 mmol), DBU (Acros, 0,06 ml, 0,4 mmol) en CH₃CN (1 ml). El producto bruto se purificó mediante HPLC para producir una sal de TFA como un sólido amarillento.

LC/MS: 468,2 [M+H].

Ejemplo 58: N-((1-[4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamoi)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

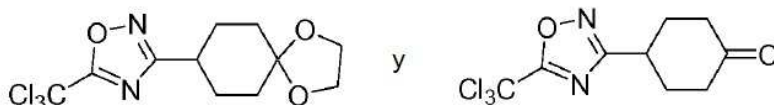
Etapa A: N-Hidroxi-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxamida



Se calentó a 80°C durante 6 horas una mezcla de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (0,40 g, 2,4 mmol, preparado según el procedimiento de Tremblay, Maxime, sol. int. PCT (2007), WO 2007013848) e hidroxilamina (Aldrich, 50% en H₂O, 0,7 ml, 9,6 mmol) en etanol (1,5 ml) en un tubo sellado. Después de eliminar el disolvente orgánico por evaporación, se disolvió el residuo en agua, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación a sequedad dieron el producto como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,5 (2H, br s), 3,92-3,97 (4H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 1,57-1,90 (8H, m).

Etapa B: 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol y 4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanona



A una mezcla del producto intermedio anterior de la Etapa A (0,34 g, 1,7 mmol) en tolueno (11 ml) se añadió, gota a gota, anhídrido tricloroacético (Fluka, 0,36 ml, 1,97 mmol) en atmósfera de Ar. A continuación, la mezcla resultante se calentó a reflujo a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse la reacción a temperatura ambiente, a continuación se vertió en una solución de NaHCO₃ diluida en hielo y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc del 10% al 30% en hexanos) dio el cetal, así como la cetona desprotegida como compuesto del título.

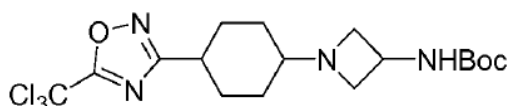
El cetal

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,96-3,99 (4H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 2,10-2,14 (2H, m), 1,86-2,03 (4H, m), 1,64-1,72 (2H, m).

4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanona

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,33-3,40 (1H, m), 2,37-2,63 (6H, m), 2,15-2,26 (2H, m).

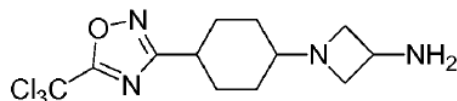
Etapa C: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-il-3}-carbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y éster terc-butílico del ácido azetidina-3-il-carbónico (Beta Pharma) según el procedimiento de aminación reductora general descrito en la Etapa F del Ejemplo 1. Una mezcla de isómeros cis/trans: LC/MS: 439,2 [M+H].

Etapa D: 1-[4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilamina

5



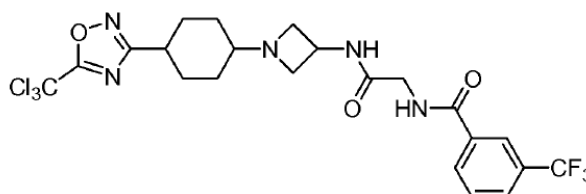
10 Se trató éster terc-butílico del ácido {1-[4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico (preparado como en la etapa anterior) con una relación 1:1 de DCM y TFA a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se eliminó a vacío el disolvente y se secó el residuo durante la noche para dar el compuesto del título como sal de TFA (aceite incoloro).

15 Una mezcla de isómeros cis/trans: LC/MS: 339,0 [M+H].

Etapa E: *N*-({1-[4-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

20

25



30

Se preparó el compuesto del título mediante el acoplamiento EDCI de 1-[4-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior) y ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (Bionet Building Blocks). La purificación mediante HPLC dio isómeros cis y trans.
LC/MS: 568,0 [M+H].

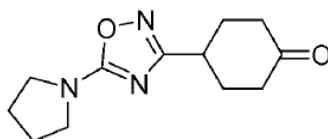
35

Ejemplo 59: N-({1-[4-(5-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

Etapa A: 4-(5-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanona

45



50

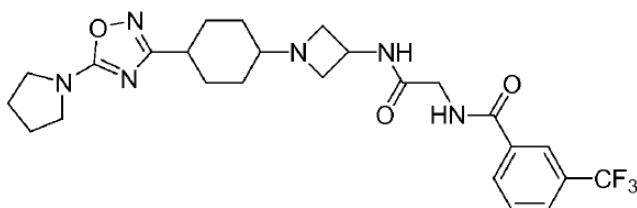
55

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días una solución del producto intermedio 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol del Ejemplo 58, Etapa B (0,2 g, 0,6 mmol) y pirrolidina (Aldrich, 0,45 ml, 5,4 mmol) en metanol (30 ml). Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc a MeOH al 10% en DCM) y dio 0,08 g del cetal, que se disolvió en CH₃CN (5 ml) y HCl 2N (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación de los volátiles por evaporación dio el producto como una sal de HCl.
LC/MS: 236,0 [M+H].

60

Etapa B: *N*-({1-[4-(5-Pirrolidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65

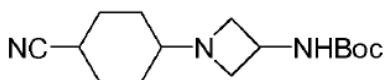


Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(5-pirrolidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento de aminación reductora general en la Etapa F del Ejemplo 1.

Una mezcla de isómeros *cis/trans* (1:1). LC/MS: 521,3 [M+H].

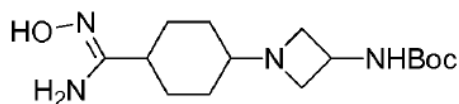
Ejemplo 60: N-((1-[4-(4-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: éster terc-butílico del ácido [1-(4-Ciano-ciclohexil)-azetidín-3-il]-carbámico



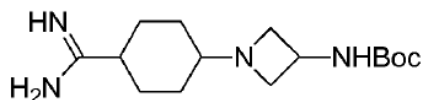
A una solución de 4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (2,66 g, 21,5 mmol, preparado según el procedimiento de Tremblay, Maxime, sol. int. PCT (2007), WO 2007013848) y éster terc-butílico del ácido azetidina-3-il-carbónico (Beta Pharma, 3,70 g, 21,5 mmol) en DCM (20 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 6,84 g, 32,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. El tratamiento y la purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc al 80% en hexanos a solamente EtOAc) dio el producto como una mezcla de isómeros *cis/trans*. LC/MS: 280,2 [M+H].

Etapa B: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico



Se calentó a 86°C durante 6 horas una mezcla del producto intermedio anterior (1,68 g, 6 mmol) e hidroxilamina (Aldrich, 50% en H₂O, 1,75 ml, 24 mmol) en etanol (4 ml) en un tubo sellado. Después de eliminar el disolvente orgánico por evaporación, se disolvió el residuo en agua, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación a sequedad dieron la mezcla de isómeros *cis/trans* como un sólido blanco. LC/MS: 313,3 [M+H].

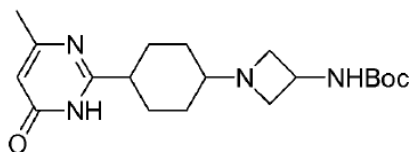
Etapa C: éster terc-butílico del ácido [1-(4-Carbamimidoil-ciclohexil)-azetidín-3-il]-carbámico



Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio anterior (1,30 g, 4,16 mmol) y Pd-C al 10% (0,1 g) en HOAc (14 ml) y anhídrido acético (0,6 ml), en un agitador Parr a 55 psi a temperatura ambiente durante la noche. La filtración y la evaporación a sequedad dieron la mezcla de isómeros *cis/trans* como una sal de HOAc. LC/MS: 270,2 [M+H].

Etapa D: éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico

5



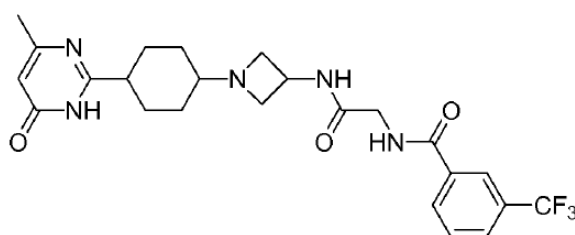
10

Se calentó a 80°C, durante 8 horas, una mezcla del producto intermedio anterior (0,2 mmol), acetoacetato de etilo (Fluka, 0,025 ml, 0,2 mmol) y NaOH (0,018 g, 0,44 mmol) en etanol (6 ml) en un tubo sellado. Después de eliminar el disolvente orgánico por evaporación, se disolvió el residuo en agua, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación a sequedad dieron el producto como una mezcla de isómeros *cis/trans*. LC/MS: 363,3 [M+H].

15

Etapa E: N-((1-[4-(4-Metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

20



25

30

Se preparó el compuesto del título a partir de éster *terc-butílico* del ácido {1-[4-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico (preparado como en la etapa anterior) según el procedimiento de desprotección y acoplamiento descrito en las etapas D y E del Ejemplo 58.

La sal de TFA, una mezcla de isómeros *cis/trans* (1:1): LC/MS: 492,3 [M+H].

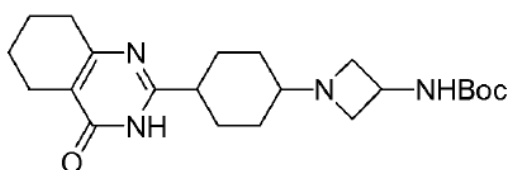
35

Ejemplo 61: N-((1-[4-(4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

Etapa A: éster *terc-butílico* del ácido {1-[4-(4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico

45



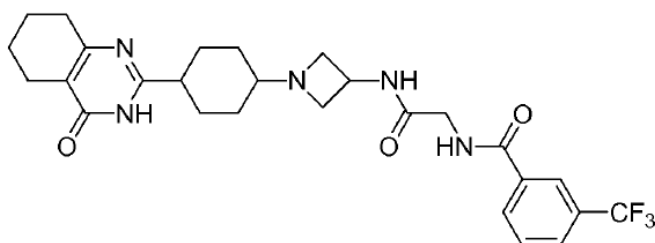
50

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, Etapa D, utilizando 2-ciclohexanona carboxilato de etilo (Aldrich, 0,1 ml, 0,6 mmol), el producto intermedio éster *terc-butílico* del ácido [1-(4-Carbamimidoil-ciclohexil)-azetidín-3-il]-carbámico (preparado como se describe en el Ejemplo 60, Etapa C, 0,6 mmol), NaOH (0,53 g, 1,32 mmol) en etanol (16 ml). LC/MS: 403,3 [M+H].

55

Etapa B: N-((1-[4-(4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

60



65

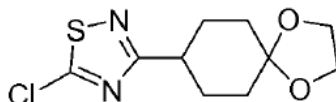
Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico (preparado como en la etapa anterior) según el procedimiento de desprotección y acoplamiento general en las Etapas D y E del Ejemplo 58.

5 La sal de TFA, una mezcla de isómeros *cis/trans* (1:1): LC/MS: 532,3 [M+H].

Ejemplo 62: N-({1-[4-(5-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamoiil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

10 *Etapa A: 5-Cloro-3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]deca-8-il)-[1,2,4]tiadiazol*

15

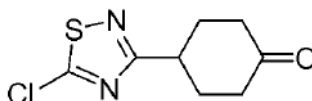


20 A una suspensión agitada de NH₄Cl (0,29 g, 5,4 mmol) en tolueno seco (2 ml) a 5°C se añadió lentamente una solución de trimetilaluminio en tolueno (Aldrich, 2M, 2,5 ml, 5 mmol) en atmósfera de Ar. Después de la adición, se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas hasta cesar el desprendimiento de gas. A continuación, se añadió una solución del producto intermedio 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (0,50 g, 3 mmol, preparado según el procedimiento de Tremblay, Maxime, sol. int. PCT (2007)) en tolueno (1 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una suspensión de gel de sílice (1,5 g) en CHCl₃ (5 ml) y se agitó durante 5 min. El gel de sílice se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se condensó a 1/3 del volumen y se filtró de nuevo. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto intermedio bruto como una sal de HCl, que se disolvió en una solución de NaOH (5N, 3,48 ml, 17,4 mmol) y se enfrió a 0°C, seguido de la adición de una solución de perclorometilmercaptano (Aldrich, 0,39 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos, 1:6) dio el producto.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,95-3,97 (4H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 1,83-1,88 (2H, m), 1,53-1,70 (2H, m).

35 *Etapa B: 4-(5-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexanona*

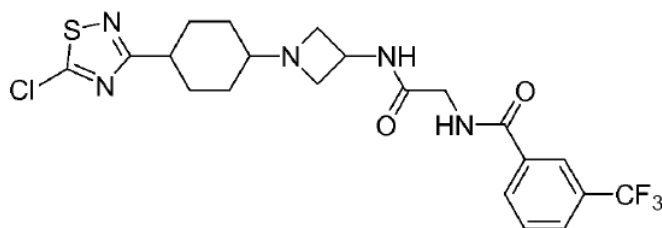
40



45 El cetal intermedio anterior (0,08 g, 0,3 mmol) se disolvió en CH₃CN (6 ml) y se añadió a una solución de HCl 8N (6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se neutralizó cuidadosamente con NaOH a pH ~7, y se condensó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación a sequedad dieron el compuesto del título como una sal de HCl. LC/MS: 217,0 [M+H].

50 *Etapa C: N-({1-[4-(5-Cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamoiil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

55



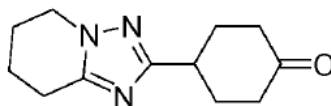
60

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(5-cloro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento de aminación reductora general que se describe en la Etapa F del Ejemplo 1.

65 Una mezcla de isómeros *cis/trans*. LC/MS: 502,0 [M+H].

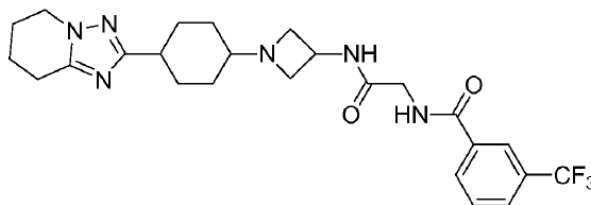
Ejemplo 63: N-({1-[4-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 4-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclohexanona



Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 2-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,05 g, 4 mmol, preparada según el procedimiento de la literatura: Quanrui Wang, Atef Amer, Susanne Mohr, Eveline Ertel, Johannes C. Jochims, Tetrahedron, 1993, 49(44), 9973-9986) en CH₃CN (20 ml) y HCl 2N (30 ml). La evaporación a sequedad dio el producto intermedio como una sal de HCl. LC/MS: 220,0 [M+H].

Etapa B: N-({1-[4-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

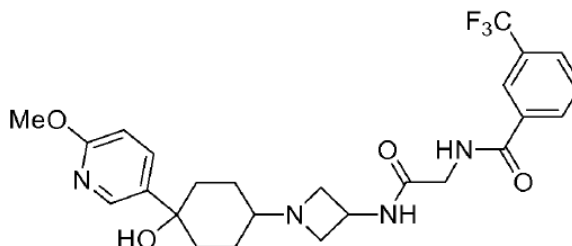


Se preparó el compuesto del título a partir de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento de aminación reductora general descrito en la Etapa F del Ejemplo 1.

Una mezcla de isómeros cis/trans (1:3). LC/MS: 505,3 [M+H].

Ejemplo 64: N-({1-[4-Fluoro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

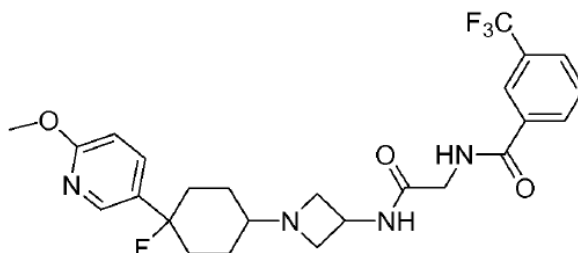
Etapa A: N-({1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se trató una solución de 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona (300 mg, 1,36 mmol) y sal de HCl de N-(azetidín-3-il-carbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (460 mg, 1,36 mmol) en DCM (5 ml), con TEA (1 ml, 7,12 mmol) durante 10 minutos seguido de NaBH(OAc)₃ (860 mg, 4,07 mmol) durante otras 4 horas a temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción con bicarbonato sódico 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 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto, y se purificaron mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para producir los dos compuestos del título como sólidos blancos:

isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).
 isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,85~1,50 (m, 8H).



Una solución de N-((1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida (300 mg, 0,60 mmol) en DCM (5 ml) se trató con DAST (Aldrich, 292 μl , 3,0 mmol), gota a gota, a -78°C durante 4 horas. Se interrumpió la reacción con MeOH, se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para producir los dos compuestos del título como sólidos blancos.

64a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,20~2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

64b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 2H), 8,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 65: DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

Los compuestos de la invención se sometieron a diversos ensayos biológicos representativos. Los resultados de estos ensayos pretenden ilustrar la invención de manera no limitativa.

Ensayo de unión al receptor MCP-1 en células THP-1

Se obtuvieron células THP-1 de la línea celular de monocitos humanos de la American Type Culture Collection (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 (RPMI: medio de crecimiento de cultivo celular Roswell Park Memorial Institute Medium) complementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera de CO_2 al 5% humidificada a 37°C . La densidad celular se mantuvo entre $0,5 \times 10^6$ células/ml.

Las células THP-1 se incubaron con MCP-1 marcado con ^{125}I 0,5 nM (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) en presencia de concentraciones variables de MCP-1 sin marcar (R & D Systems, Minneapolis, Min.) o compuesto de ensayo durante 2 horas a 30°C en una placa de 96 pocillos. A continuación, se recogieron las células sobre una placa de filtro, se secaron y se añadieron a cada pocillo 20 μl de Microscint 20. Se realizó el recuento de placas en un contador de centelleo y luminiscencia TopCount NXT (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.). Los valores testigo (sólo tampón) se restaron de todos los valores y los valores de los tratados con fármaco se compararon con los valores de los tratados con vehículo. Para la unión no específica se utilizó MCP-1 frío 1 μM .

La Tabla 1 enumera los valores de CI_{50} para la inhibición de la unión de MCP-1 a CCR2 obtenidos para los compuestos de ensayo de la invención. Cuando no se obtuvo un valor de CI_{50} para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona a una concentración de ensayo de 25 μM .

ES 2 539 161 T3

Tabla 1: Cl_{50} de la inhibición de la unión de MCP-1

Ejemplo	Unión a CCR2 (nM)
1a	7,0
2	210
3	24
4	13
5	260
6	50
7	32
8	25
9	52
10	970
11	460
12	>25.000
13	90
14	280
15	230
16	95
17	920
18	380
19	1.900
20	43
21	85
22a	25
23a	72
24	60
25	210
26	840
27a	2.700
28	89
29a	1.200
29b	10.000
30a	189
31a	150
32	320
33	250
34	120
35a	44
36a	31
37a	170
38a	46
39a	37
40a	330

5
10
15
20
25

41	130
42a	150
43	330
44a	250
45a	61
46a	550
47	180
48	630
49	>25.000
50	920
51a	340
52a	2.800
53	1.000
54	340
55	125
56	5.800
57	1,100
58	510
59	400
60	3.900
61	4.000
62	390
63	1.500
64a	110

Ejemplo 66: Animales.

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

40 **Ejemplo 67: Ensayo murino de migración celular *in vivo*.**

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

50 **Ejemplo 68: Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones.**

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

60 **Ejemplo 69: Atracción de monocitos hacia las vías respiratorias inducida por MCP-1 de ratones.**

65

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

Ejemplo 70: Obesidad inducida mediante dieta rica en grasas e insulinoresistencia en ratones.

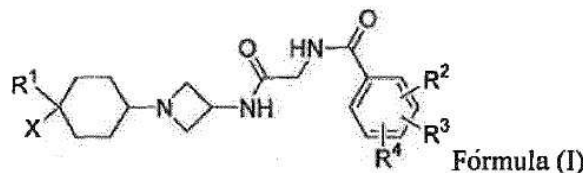
La obesidad se induce mediante una dieta rica en grasas que obtenía aproximadamente un 60% de calorías a partir de lípidos (D-12492; Research Diets Inc.) en los animales durante 10-24 semanas a la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, los animales se alimentan con una dieta granulada convencional, en la que el 5% de las calorías se proporcionaban en forma de grasa. Los animales obesos se asignaron al azar por el peso corporal y la grasa corporal. Se trató a los animales obesos por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3, 10 y 30 mg/kg, por vía oral, dos veces al día. Se supervisaron el peso corporal y la ingesta de alimentos, y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. La masa corporal se determinó mediante un analizador de RMN (Burker MiniSpec). La prueba de tolerancia a la insulina se lleva a cabo en los animales que estuvieron en ayunas durante 3 horas. Después de una inyección de bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (1,5 U/kg), se miden las concentraciones de glucosa en sangre 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 realizan tras ayuno de una noche (17 horas). Las concentraciones de glucosa en sangre se miden antes y después de 15, 30, 60, 90, 120 minutos tras una dosis oral de glucosa disuelta en agua (1 g/kg). El análisis del gasto energético se supervisó mediante un sistema de monitorización de animales de laboratorio completo. Después de 40 días de tratamiento con vehículo o antagonistas de CCR2, se sacrifica a los animales por asfixia con CO₂. El porcentaje de pérdida de peso se calcula comparando los cambios en el peso corporal de los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo.

Ejemplo 71: Modelo de ratón de asma alérgica.

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

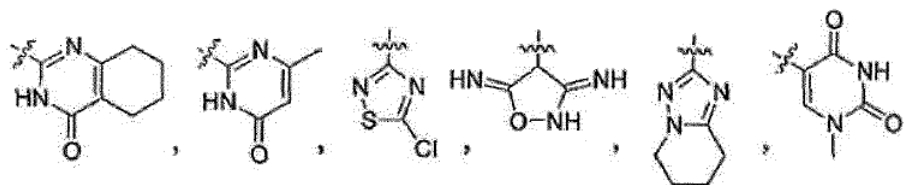
Reivindicaciones

1. Compuesto de Fórmula (I)



en el que:

X es F, NH₂ o H;
R¹ es



piridilo, piridil-*N*-óxido, piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, benzooxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Oalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, Cl, OCF₃, CF₃, CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHCOalquilo C₍₁₋₄₎, NHCONH₂, NHCONHalquilo C₍₁₋₄₎ y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂; o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, OCH₃ y CH₃; en el que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en el que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl; o pirrolidinilo;

R² es alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, heterociclilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H u Oalquilo C₍₁₋₄₎;

R³ es H, F, Cl, CF₃ u Oalquilo C₍₁₋₄₎; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo ó 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

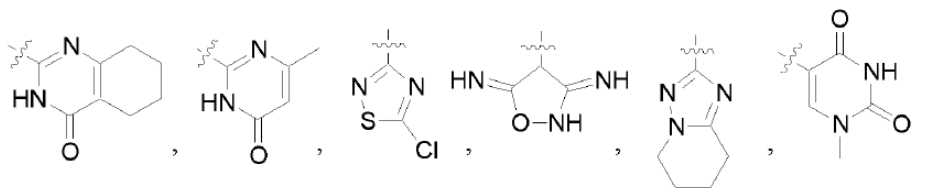
R⁴ es H, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que:

R¹ es

5



10

15

20

25

30

piridilo, piridil-*N*-óxido, piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzooxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en Oalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎ y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂; o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en el que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en el que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;

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

R³ es H, F, Cl, CF₃ u Oalquilo C₍₁₋₄₎; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;

R⁴ es H, OCH₃ o F;

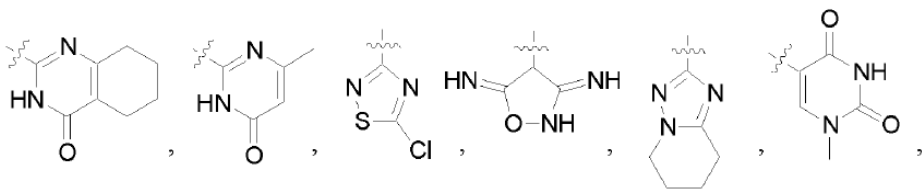
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

R¹ es

40



45

50

55

60

65

indolilo, piridilo, piridil-*N*-óxido, piridin-2-onilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzooxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, isotiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)CH₃, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, NH₂, NHCN y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂; o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en el que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en el que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; o dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar un sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;

R² es NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, pirrolidinilo u OCH₃;

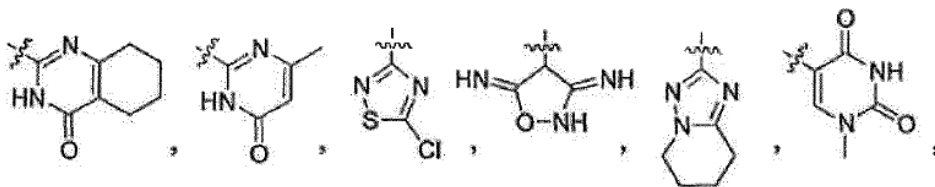
R³ es H, F, Cl, CF₃ u OCH₃; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;

R⁴ es H o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

R¹ es

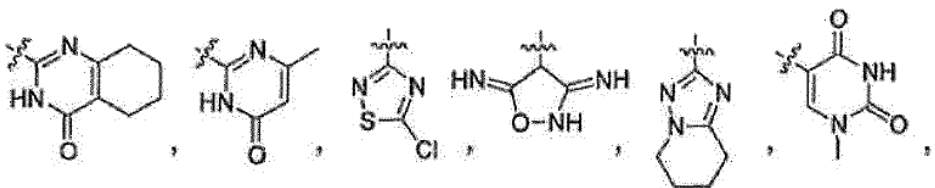


indolilo, pirimidilo, piridin-2-onilo, pirazinilo, tiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o piridilo, en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)CH₃, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)₂, NHCN, SO₂CH₃; o dicho piridilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en el que dicho pirimidinilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(CH₃)₂; o dicho pirimidinilo está sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en el que dicho piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en el que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎ u OH; en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;
 R² es CF₃, CN, F o Cl;
 R³ es H, Cl, CF₃ o F;
 R⁴ es H o F;

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que:

X es F o H;
 R¹ es

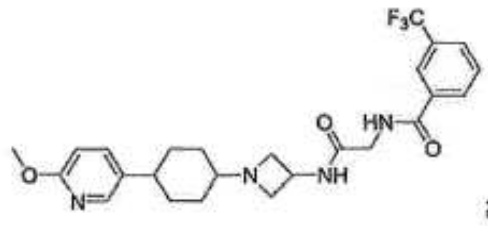


indolilo, pirimidilo, piridin-2-onilo, metilo piridin-2-onilo, pirazinilo, tiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o piridilo, en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, OCH₃, NHC(O)CH₃, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCN, SO₂CH₃; o dicho piridilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono cualesquiera con un grupo OH y un CH₃; en el que dicho pirimidinilo está sustituido en cualquier átomo de carbono con un grupo N(CH₃)₂; en el que dicho piridin-2-onilo está N-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃ y CH₂CH₂OH, o dicho piridin-2-onilo está sustituido con 2 grupos metilo; en el que dicho tiazolilo está sustituido con CO₂H, CONH₂, NHCO₂CH₃ u OH; en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con OH, CCl₃ o pirrolidinilo;
 R² es CF₃;
 R³ es H o F;
 R⁴ es H;

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

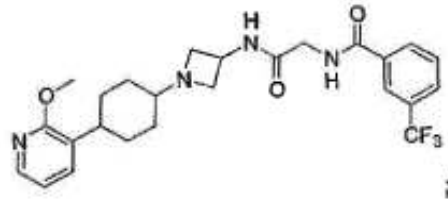
6. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5



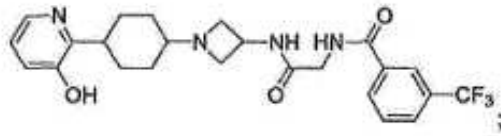
10

15



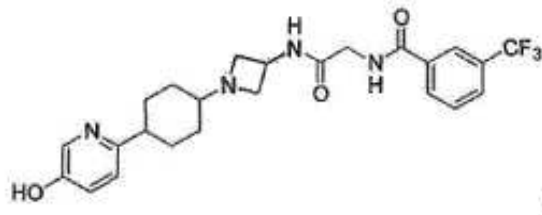
20

25



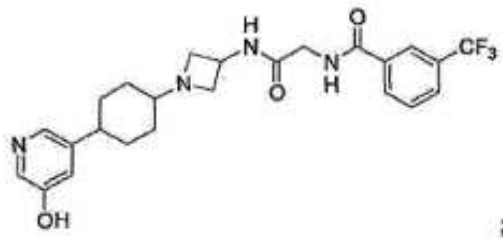
30

35



40

45



50

55

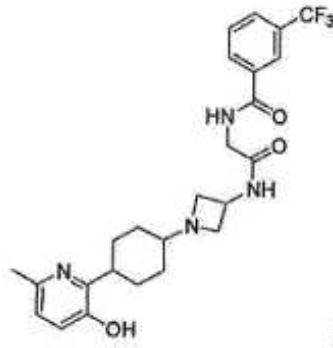
60

65

5

10

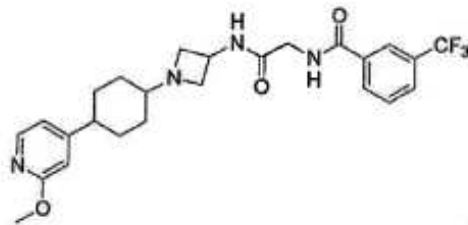
15



;

20

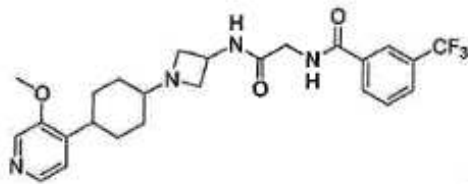
25



;

30

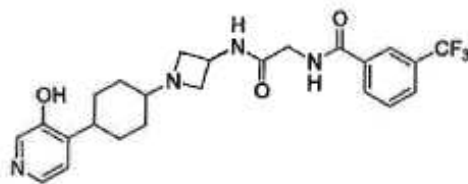
35



;

40

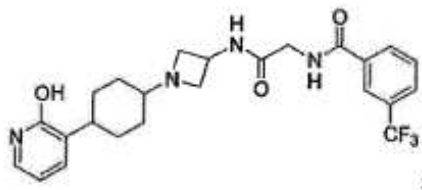
45



;

50

55

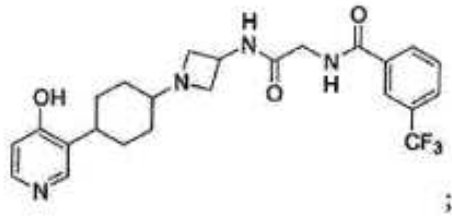


;

60

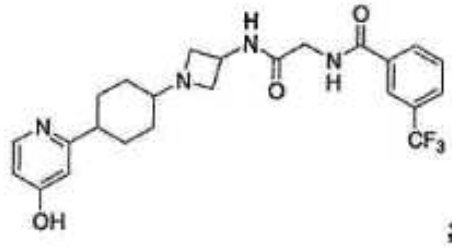
65

5



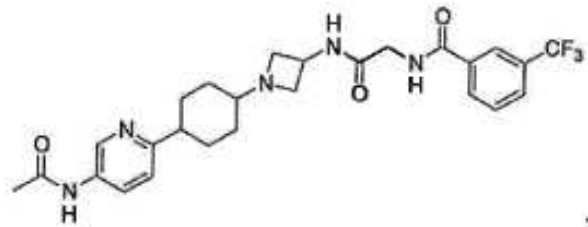
10

15



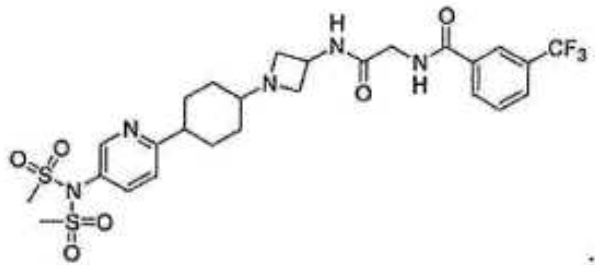
20

25



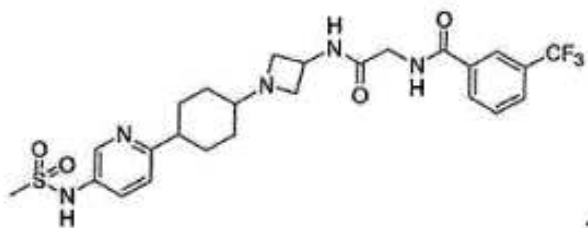
30

35



40

45



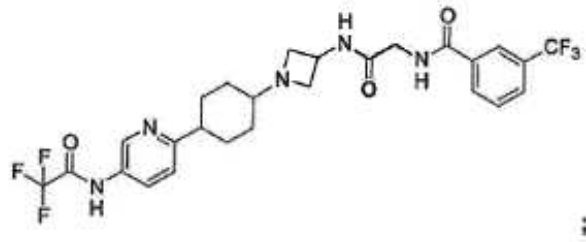
50

55

60

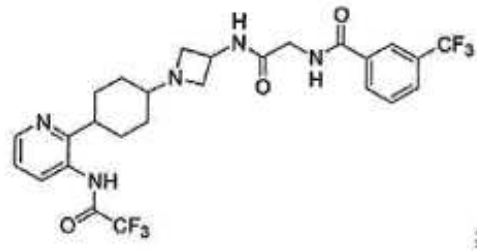
65

5



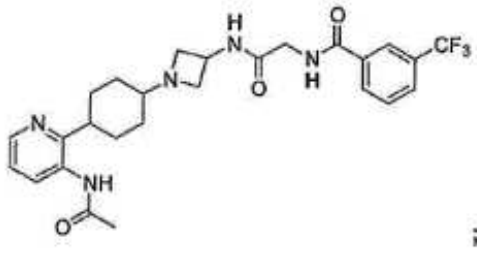
10

15



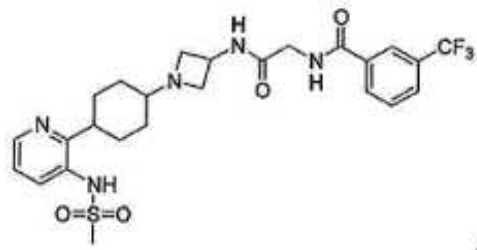
20

25



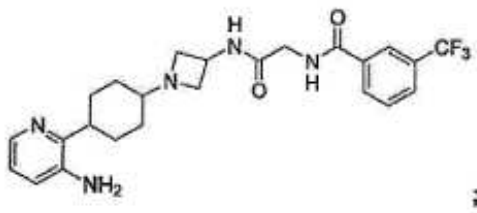
30

35



40

45



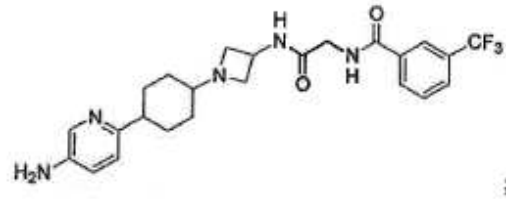
50

55

60

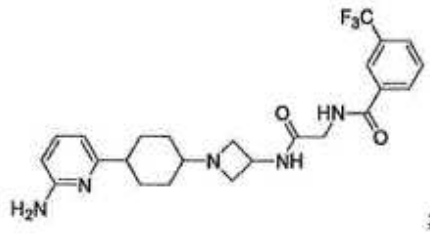
65

5



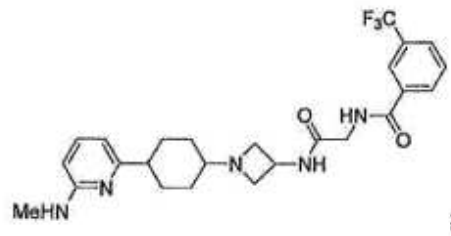
10

15



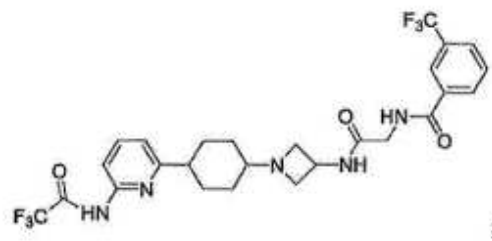
20

25



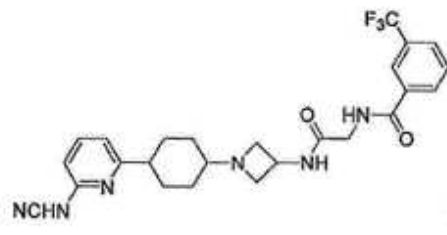
30

35



40

45



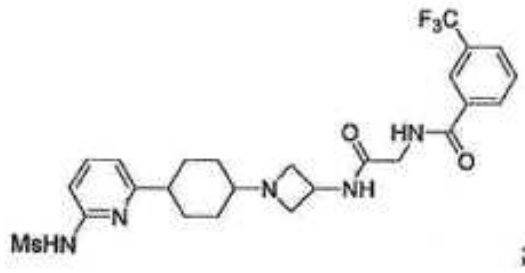
50

55

60

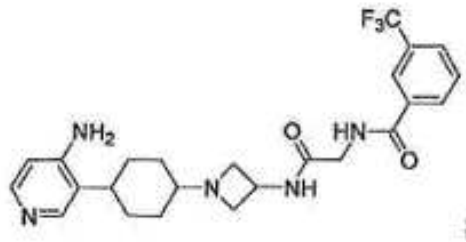
65

5



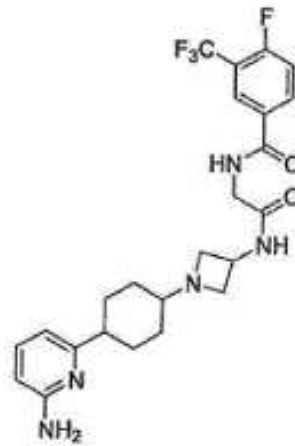
10

15



20

25

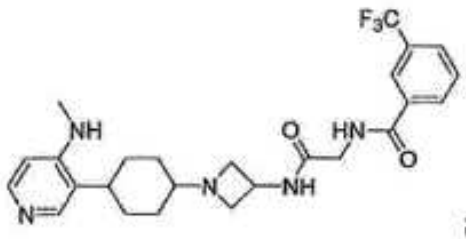


30

35

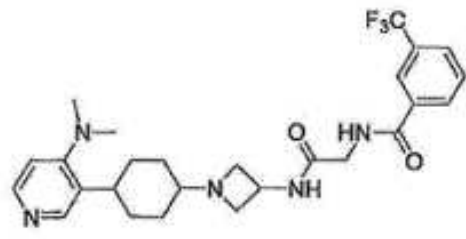
40

45



50

55

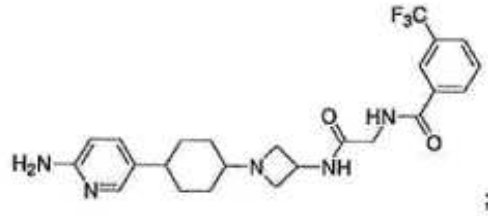


60

65

5

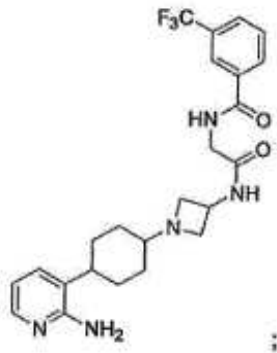
10



;

15

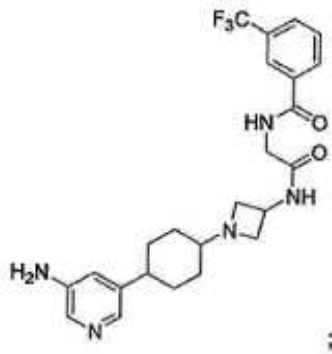
20



;

30

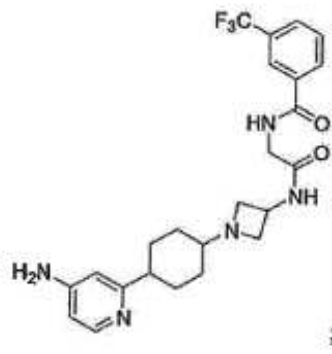
35



;

45

50



;

60

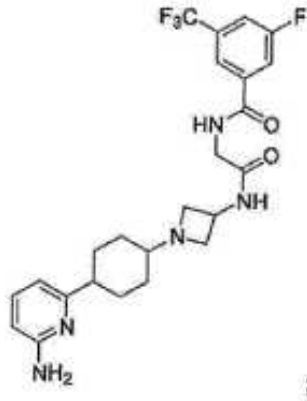
65

5

10

15

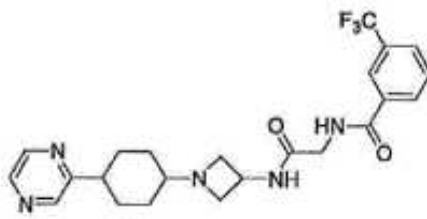
20



;

25

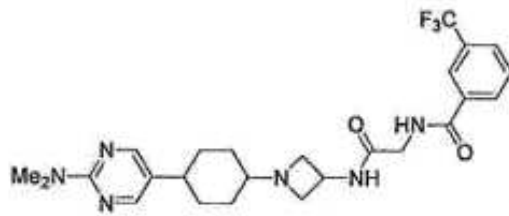
30



;

35

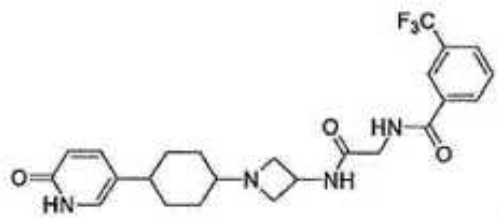
40



;

45

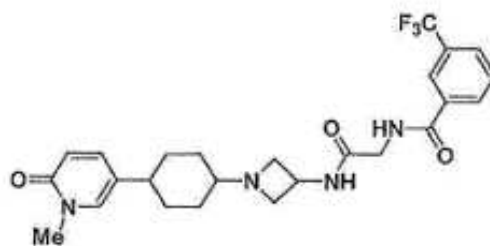
50



;

55

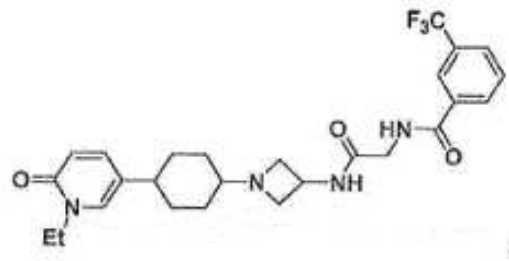
60



;

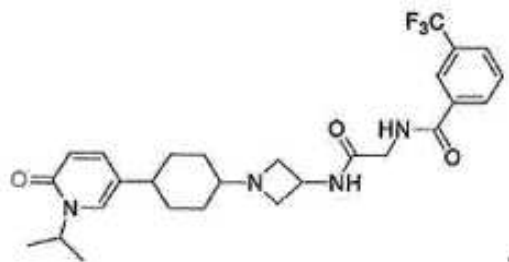
65

5



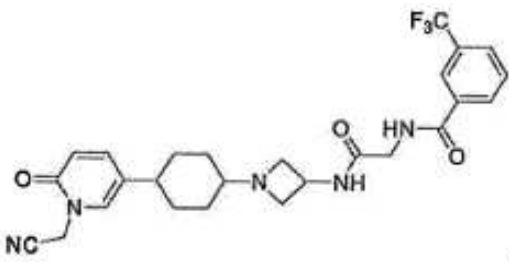
;

15



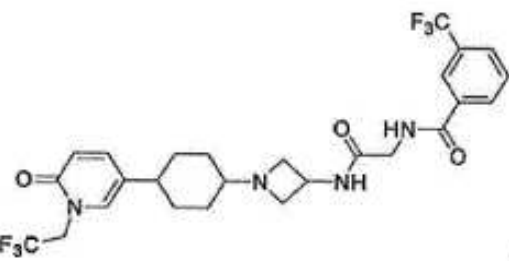
;

25



;

35

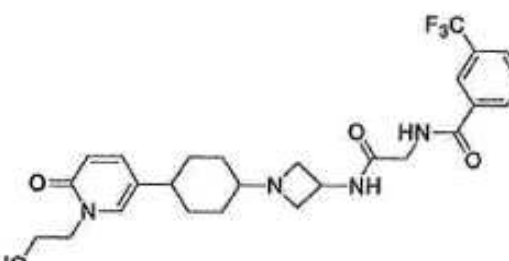


;

40

45

50

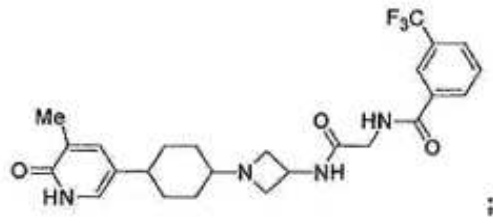


;

60

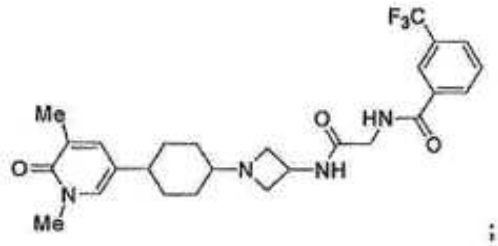
65

5



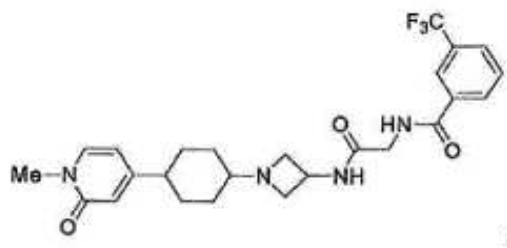
10

15



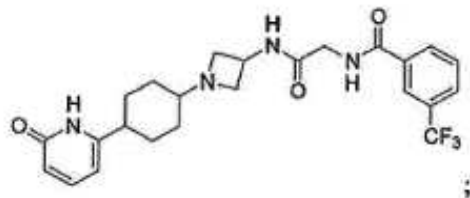
20

25



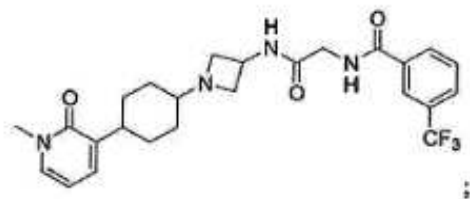
30

35



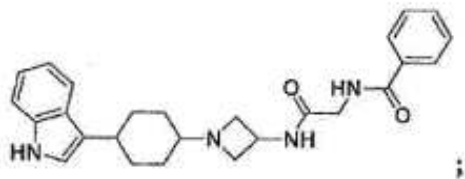
40

45



50

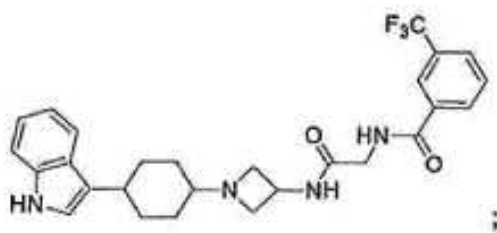
55



60

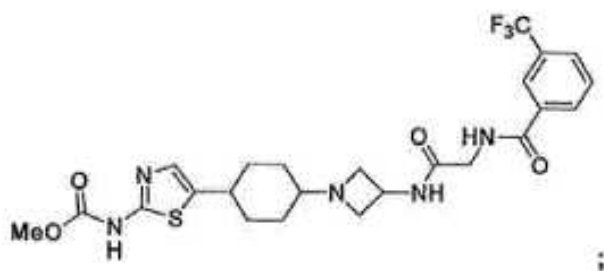
65

5



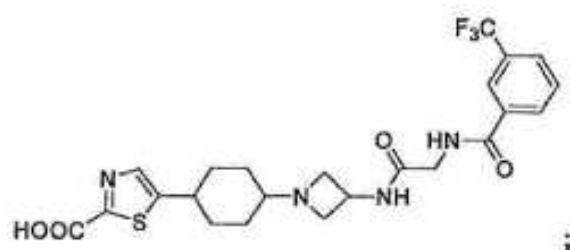
10

15



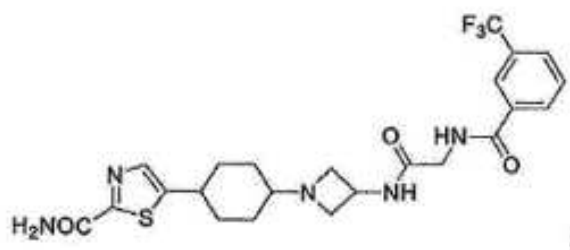
20

25



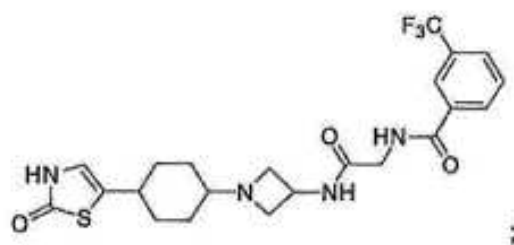
30

35



40

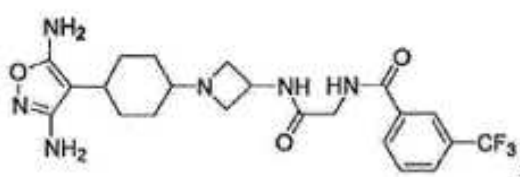
45



50

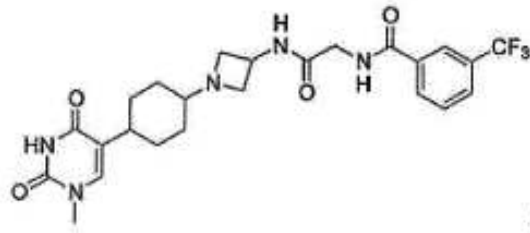
55

60



65

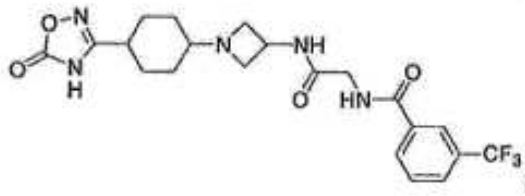
5



;

10

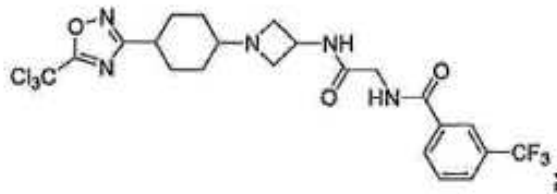
15



;

20

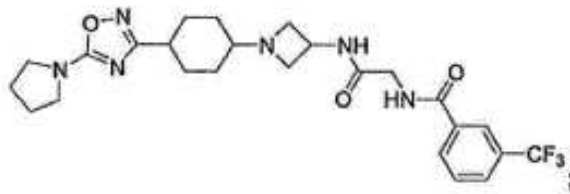
25



;

30

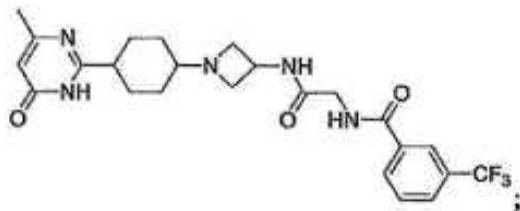
35



;

40

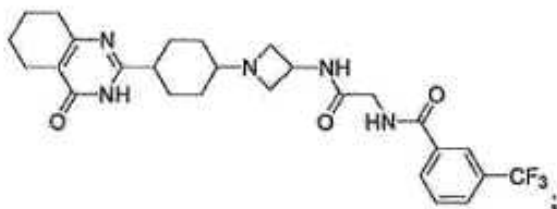
45



;

50

55

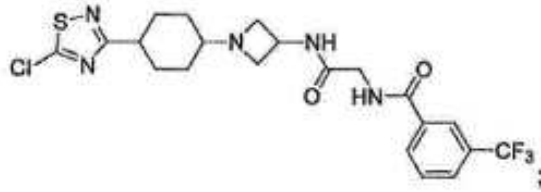


;

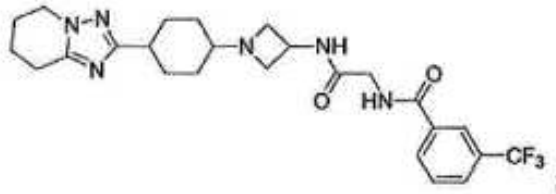
60

65

5



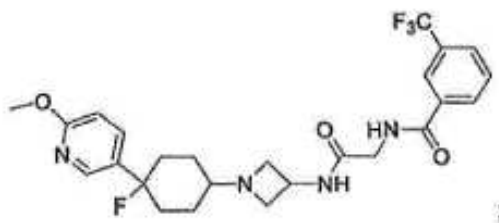
10



15

20

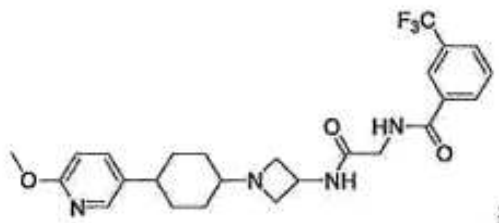
25



30 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

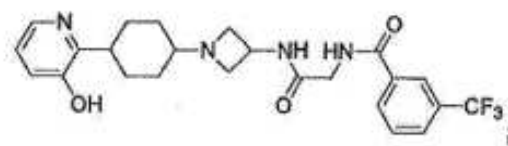
7. Compuesto según la reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en:

35



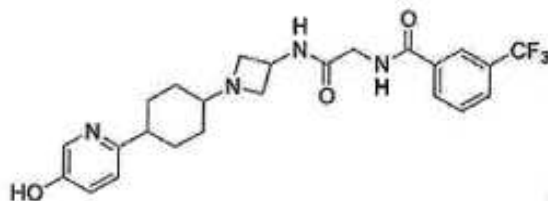
40

45



50

55



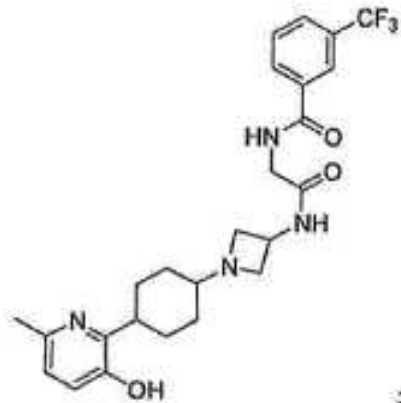
60

65

5

10

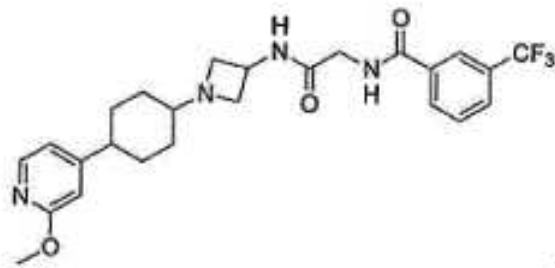
15



;

20

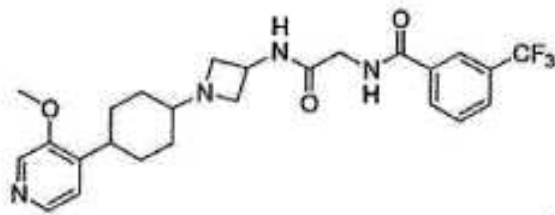
25



;

30

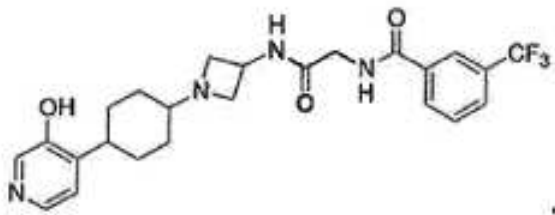
35



;

40

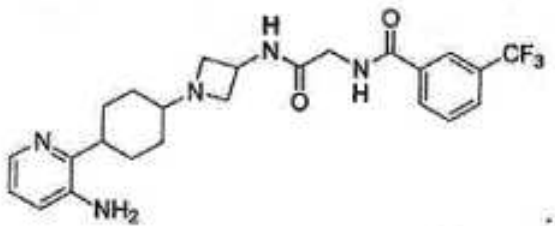
45



;

50

55

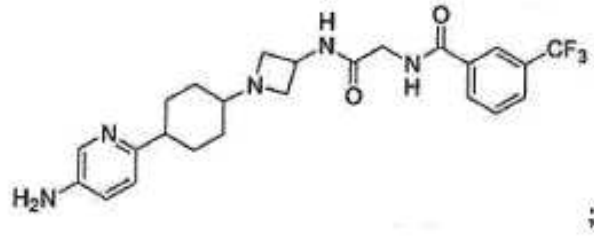


;

60

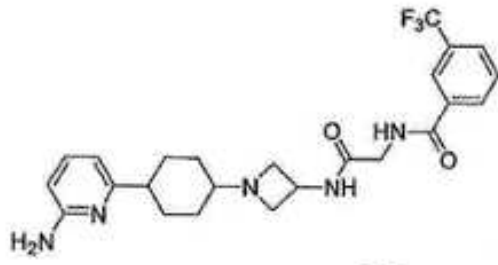
65

5



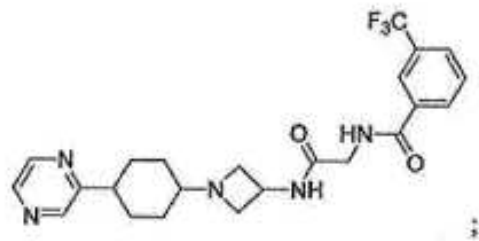
10

15



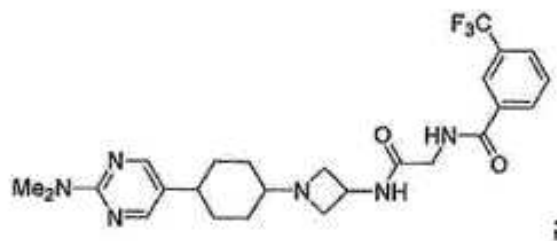
20

25



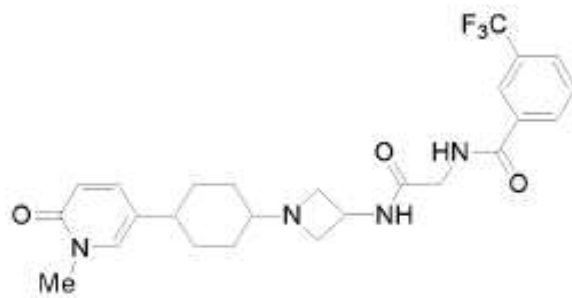
30

35



40

45



50

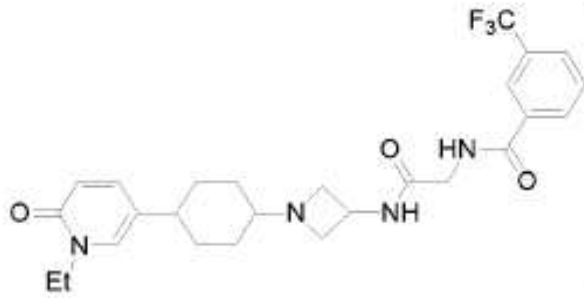
55

60

65

5

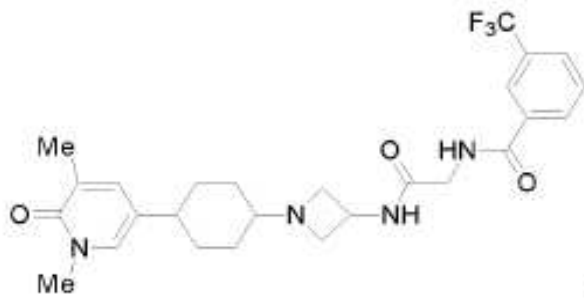
10



15

20

25



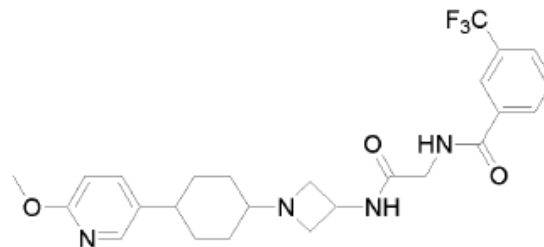
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

8. Compuesto según la reivindicación 7, que es

35

40



45

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

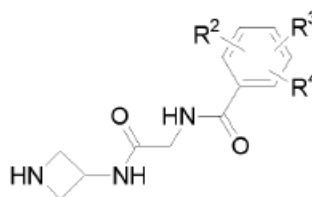
50

10. Proceso de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)

55

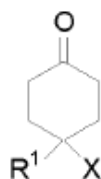
60



65

con un compuesto de Fórmula (VI)

5



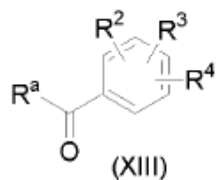
10

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

15

12. Proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII)

20

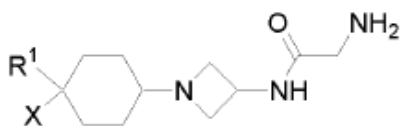


25

30

en el que R_a es OH o Cl, con

35



40

en presencia de HOBt/EDCI o Et₃N para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

45

13. Compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

50

14. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el método es un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 en el que el síndrome, enfermedad o trastorno está asociado con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o es una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

55

15. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el método es un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjerto de órgano, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, las enfermedad de las encías, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la

65

leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago.

5 16. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el método es un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, el asma y el asma alérgica.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65