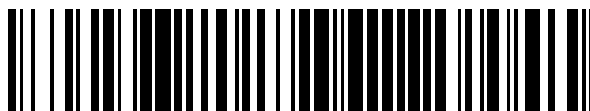


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 607**

51 Int. Cl.:

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 405/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010 E 10714151 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2419418**

54 Título: **Antagonistas de CCR2 de ciclohexano unido a 4-azetidinitilo-1-heteroátomo**

30 Prioridad:

17.04.2009 US 170225 P

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

22.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHANG, XUQING;
HUFNAGEL, HEATHER RAE y
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 541 607 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Antagonistas de CCR2 de ciclohexano unido a 4-azetidino-1-heteroátomo**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos dipiperidina sustituidos, que son antagonistas para el receptor de citocina quimioatrayente 2 (CCR2), a composiciones farmacéuticas y a métodos para el uso de los mismos. 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 para monocitos-1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (donde CC representa que la subfamilia tiene unas cisteínas primera y segunda adyacentes) y se une al receptor de quimiocinas de superficie celular 2 (CCR2). MCP-1 es un potente factor quimiotáctico, que, después unirse a CCR2, actúa de mediador en la migración (es decir, la quimiotaxis) de monocitos y linfocitos hacia un sitio de inflamación. MCP-1 es expresado también por las células del músculo cardíaco, 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 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, incluido el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimiocinas CXC, en las 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 de oxígeno, metaloproteinasas de la matriz y componentes del complemento.

Los estudios en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. Se ha atribuido a la interacción entre MCP-1 y CCR2 (véase Rollins BJ, 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) en patologías de enfermedades inflamatorias tales como la psoriasis, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes de tipo II y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, sarcoidosis, estafilococias invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma alérgica, enfermedades periodontales, periodontitis, gingivitis, enfermedad de las encías, miocardiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos por reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de la vejiga, mama, cuello uterino, 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 para MCP-1 y para CCR2 (KO) 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), asma inducida por alérgenos de cucaracha, aterosclerosis y uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de TNF- α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con disminuciones en la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

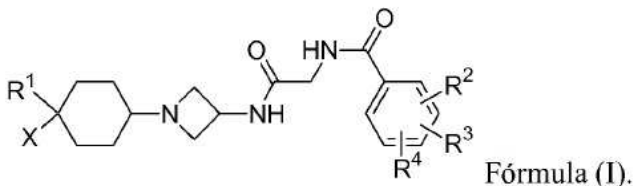
MCP-1 se ha relacionado con la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, después de haberse hallado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a ácaros del polvo. También se ha descubierto que MCP-1 induce la liberación de histamina a partir de los basófilos *in vitro*. Se ha demostrado que durante las afecciones alérgicas, los alérgenos y las histaminas desencadenan (es decir, regulan 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 monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación.

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

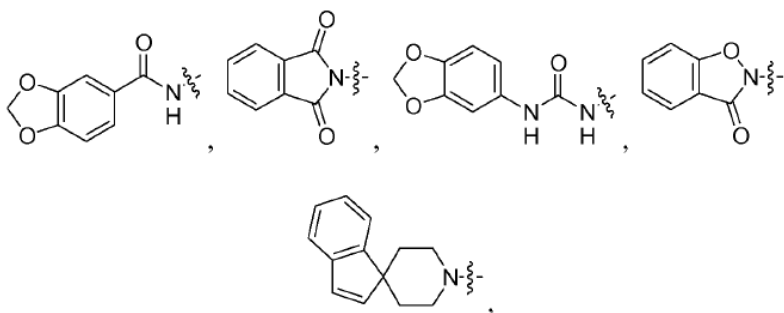
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I).



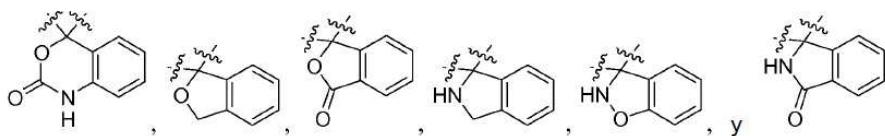
en los que:

X es H, F, OH o NH₂;
R¹ es



-O-benzoisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzotiazolilo, -O-benzoxazolilo, -O-benzofurilo, -O-indolilo, -O-benzoimidazolilo, -O-indazolilo, -O-furilo, -O-imidazolilo, -O-oxazolilo, -O-isoxazolilo, -O-tiofenilo, -O-benzotiofenilo, -O-tiazolilo, -O-isotiazolilo, -O-piridazilo, -O-pirazolilo, -O-pirrolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, il-indazol 1-, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo, pirazol-1-ilo, indol-1-ilo, piridaz-1-ilo o pirrol-1-ilo;

como alternativa, R¹ y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



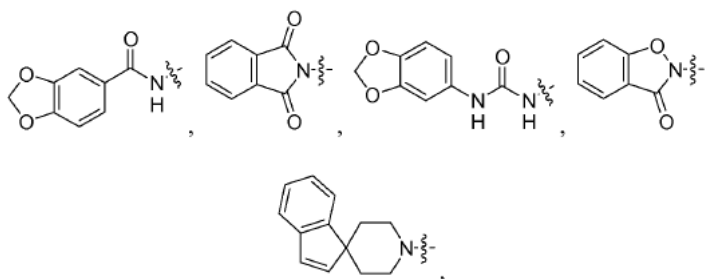
en los que cualquier grupo R¹ puede estar sustituido con hasta dos grupos metilo, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: Oalquilo C₍₁₋₄₎, Ocicloalquilo C₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, I, CN, Cl, OCF₃, CF₃, CH₂CN, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquilo C₍₁₋₄₎) alquilo C₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃,

$$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\equiv\{\}$$

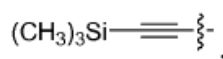

Fórmula (I).


Fórmula (Ia)

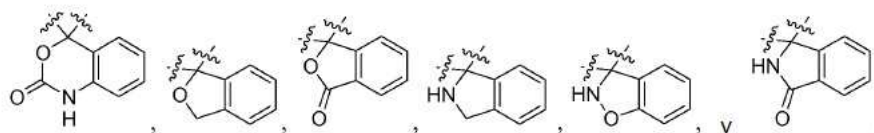
4



-O-benzisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzotiazolilo, -O-benzoxazolilo, -O-benzofurilo, -O-indolilo, -O-benzoimidazolilo, -O-indazolilo, -O-furilo, -O-imidazolilo, -O-oxazolilo, -O-isoxazolilo, -O-tiofenilo, -O-benzotiofenilo, -O-tiazolilo, -O-isotiazolilo, -O-piridazilo, -O-pirazolilo, -O-pirrolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo, pirazol-1-ilo, indol-1-ilo, piridaz-1-ilo o pirrol-1-ilo; en los que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; en los que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃; en los que dicho piridon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, alquilo C₍₁₋₄₎, F, I u Oalquilo C₍₁₋₄₎; en los que dicho pirimidon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; y en los que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F, I,



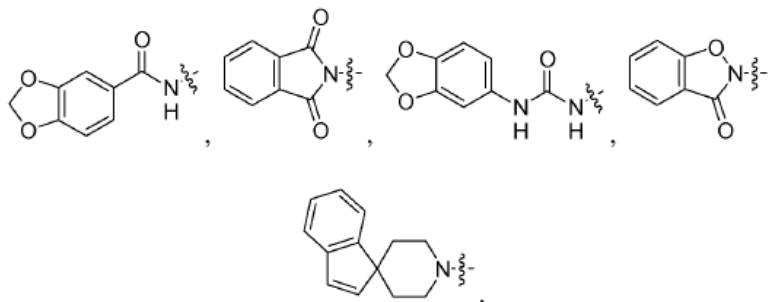
o alquilo $C_{(1-4)}$;
como alternativa, R^1 y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



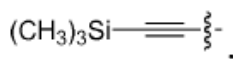
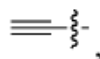
R^2 es alquilo $C_{(1-4)}$, NH_2 , NO_2 , $NHCH_2CH_2OH$, $N(alquilo\ C_{(1-4)})_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, CN , F , Cl , Br , CF_3 , pirrolidinilo, OCF_3 , OCF_2H , CF_2H u Oalquilo $C_{(1-4)}$;
 R^3 es H , F , Cl , CF_3 u Oalquilo $C_{(1-4)}$; como alternativa, R^2 y R^3 pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;
 R^4 es H , OCH_3 o F ;
y solvatos, hidratos, tautómeros 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:

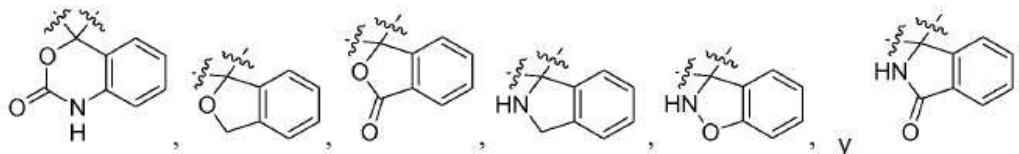
X es H o F ;
 R^1 es



-O-benzisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo o pirazol-1-ilo, en los que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; en los que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃; en los que dicho piridon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, alquilo C₍₁₋₄₎, F u Oalquilo C₍₁₋₄₎; en los que dicho pirimidon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; y en los que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F,



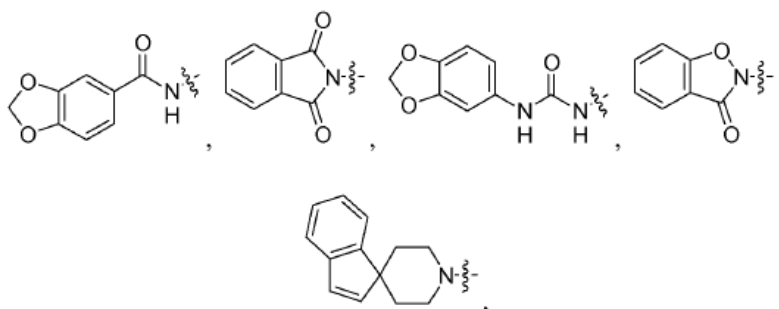
o alquilo C₍₁₋₄₎;
como alternativa, R¹ y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



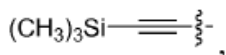
R² es NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, piridinilo, pirrolidinilo u OCH₃;
R³ es H, F, Cl, CF₃ u OCH₃; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;
R⁴ es H o F;
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

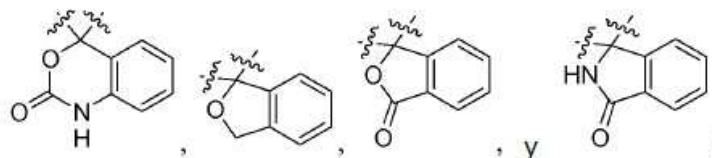
X es H;
R¹ es



en los que dicho piridon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, CF₃, alquilo C₍₁₋₄₎, F u Oalquilo C₍₁₋₄₎; en los que dicho pirimidon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Br; y en los que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F,



como alternativa, R^1 y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

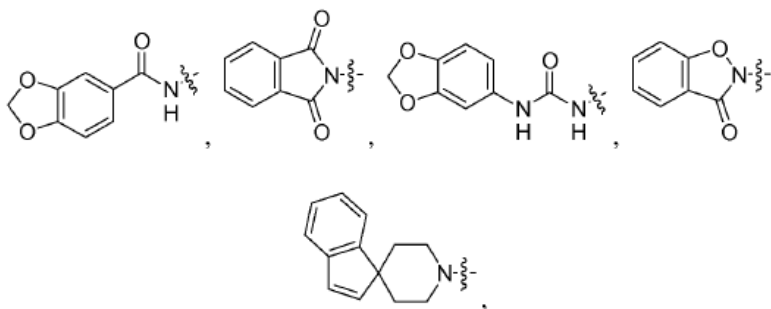


R² es F, Br, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, pirrolidinilo, piridinilo, OCH₃;
R³ es H;
R⁴ es H;

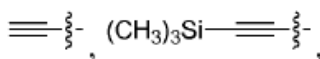
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

X es H;
R¹ es

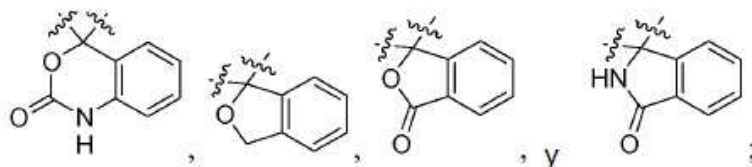


-O-benzisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo o pirazol-1-ilo, en los que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con OCH₃ o CH₃; en los que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃; en los que dicho piridon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, CF₃, CH₃, F u OCH₃; en los que dicho pirimidon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Br; y en los que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F,



o CH₃;

como alternativa, R¹ y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



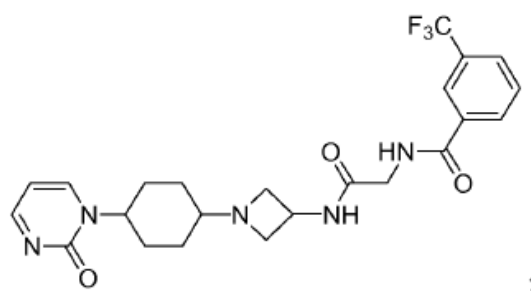
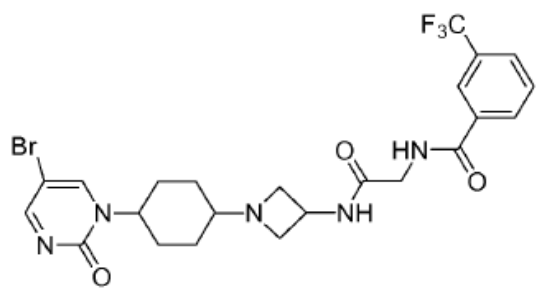
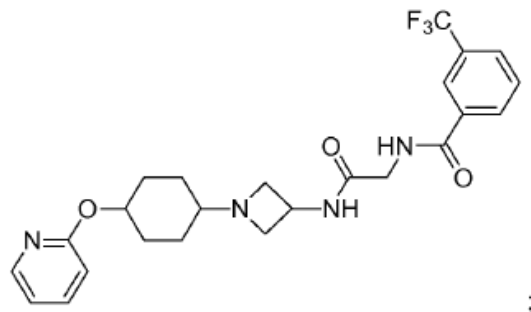
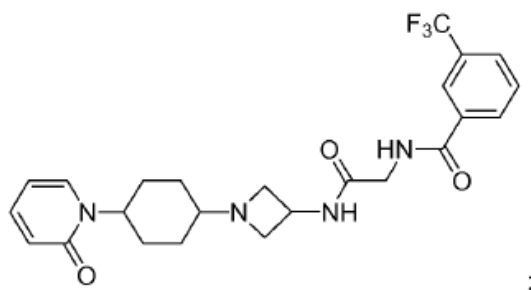
R² es CF₃;

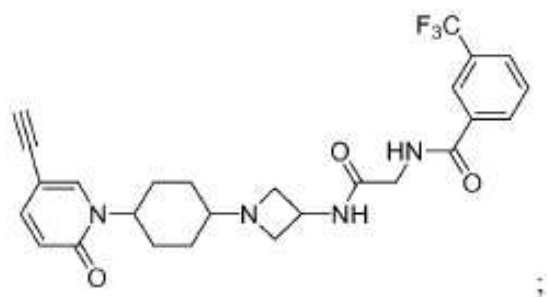
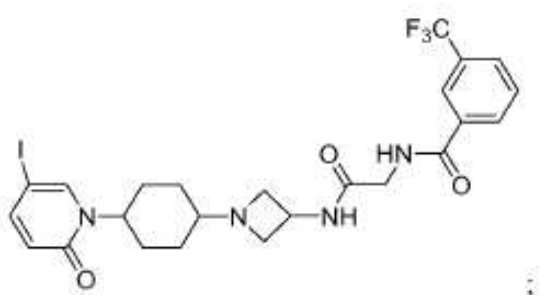
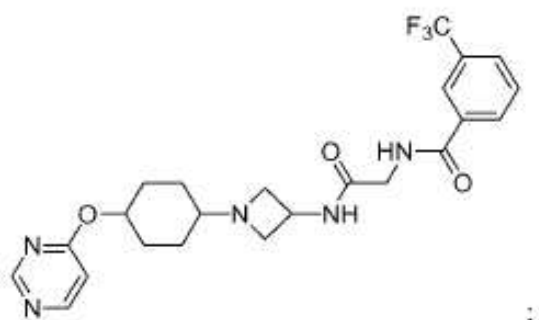
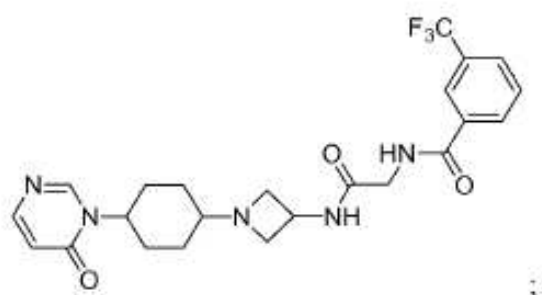
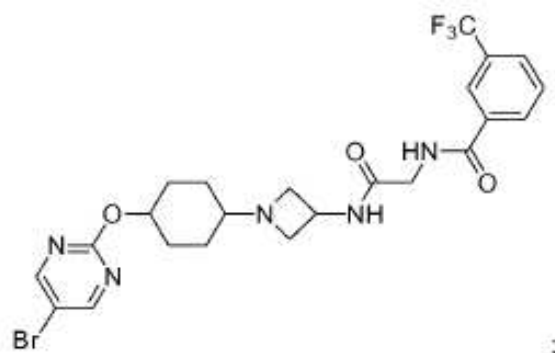
R³ es H;

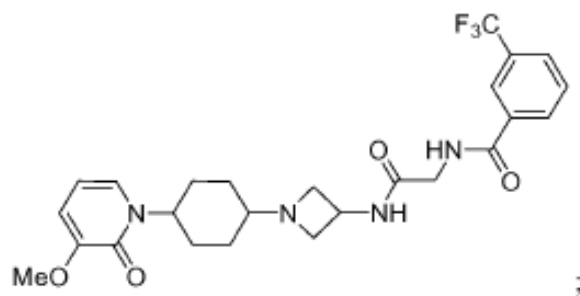
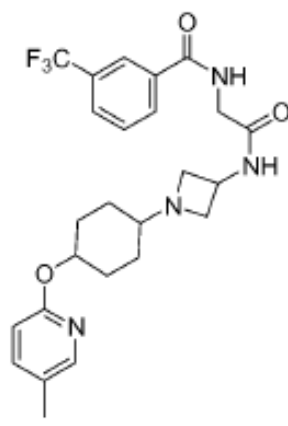
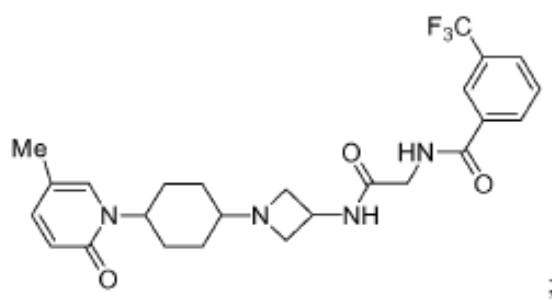
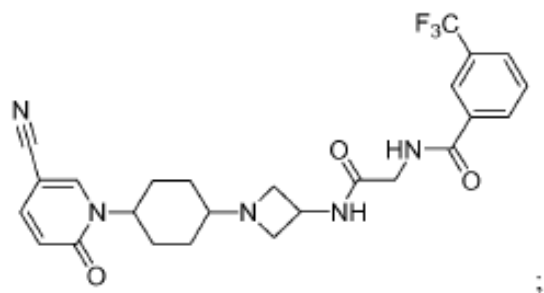
R⁴ es H;

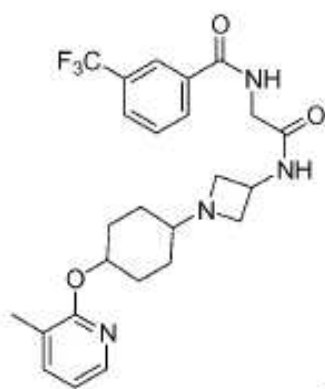
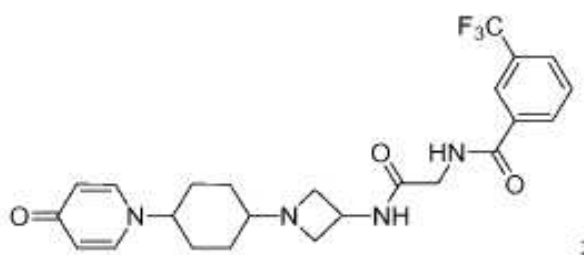
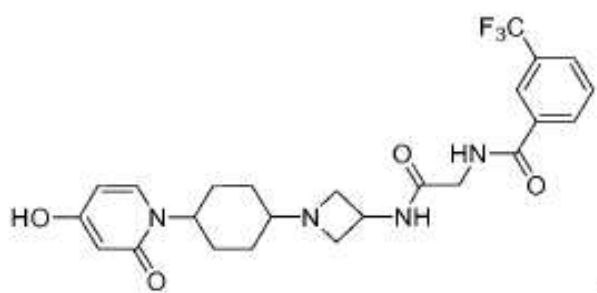
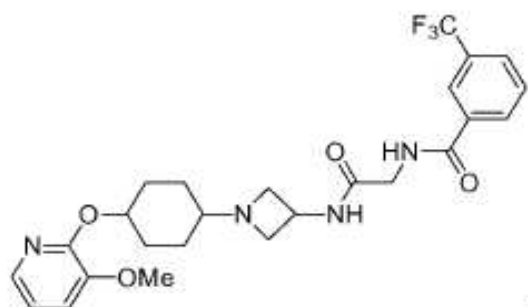
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

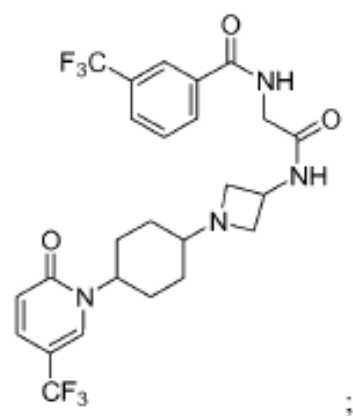
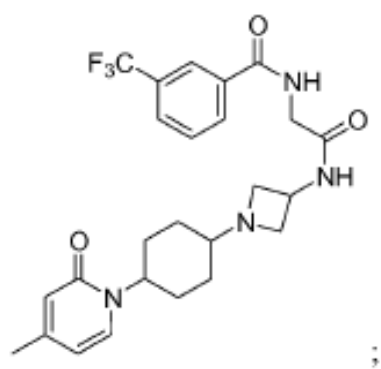
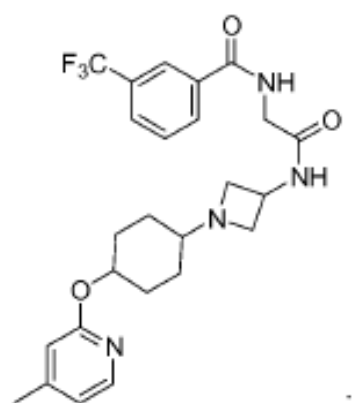
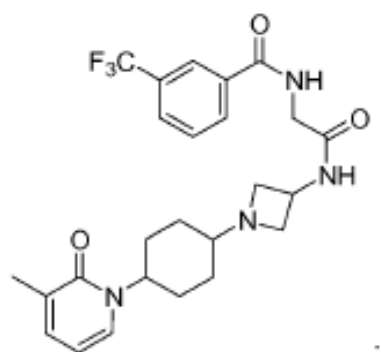
Otra forma de realización de la invención es un compuesto que está seleccionado del grupo que consiste en:

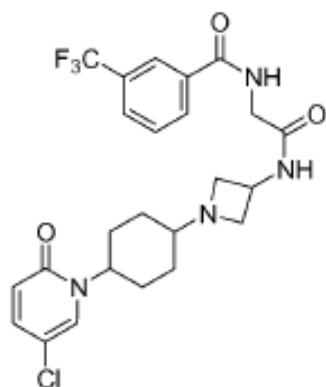




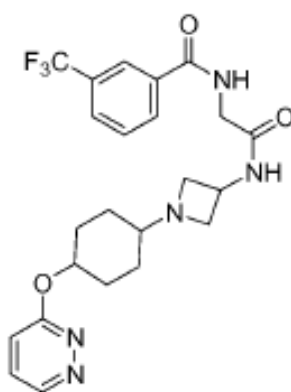




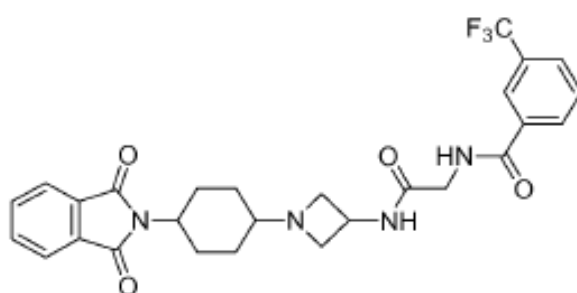




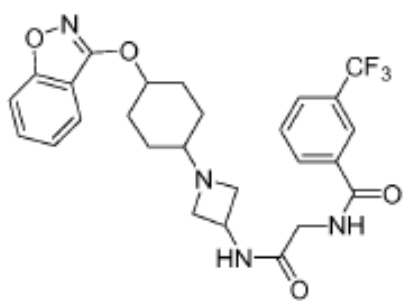
;



;



;

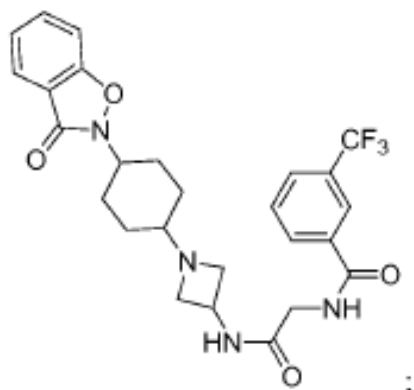


;

5

10

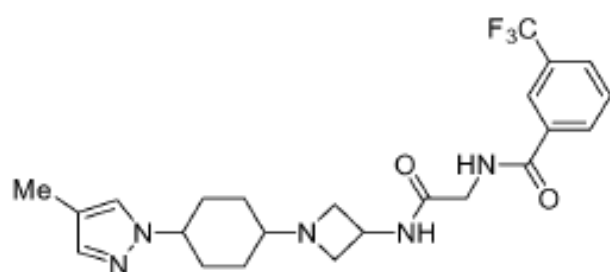
15



;

20

25

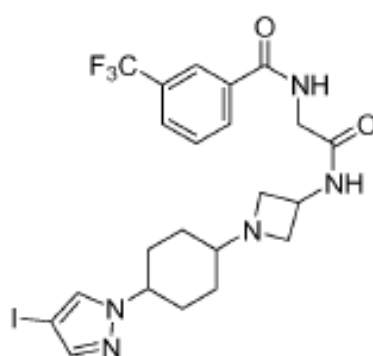


;

30

35

40

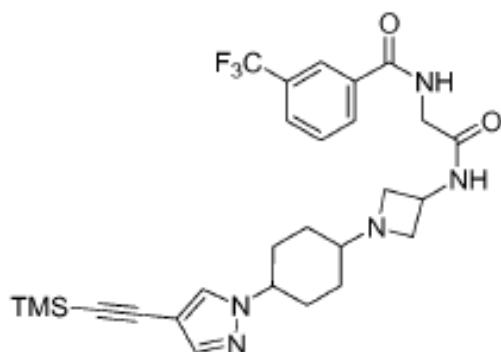


;

45

50

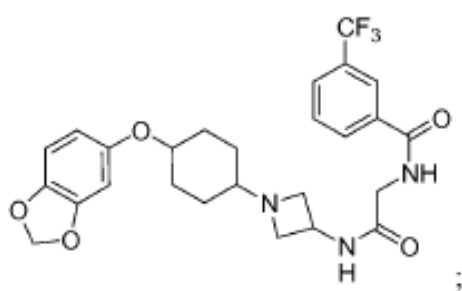
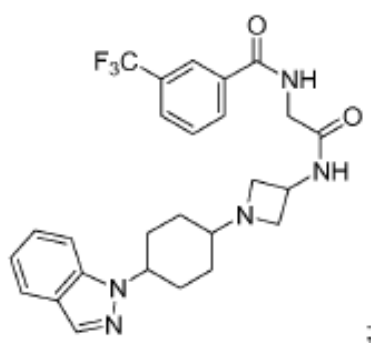
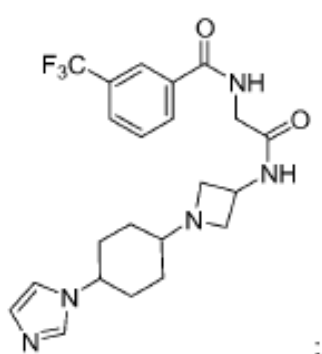
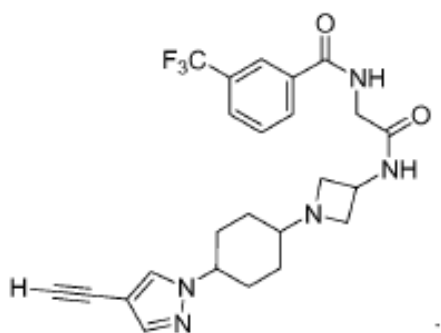
55



;

60

65

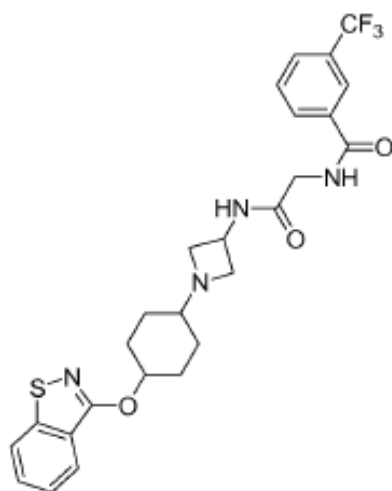


5

10

15

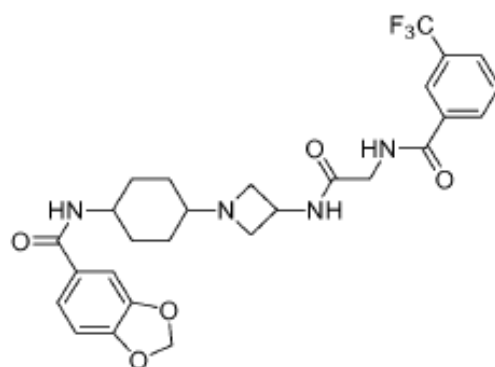
20



;

25

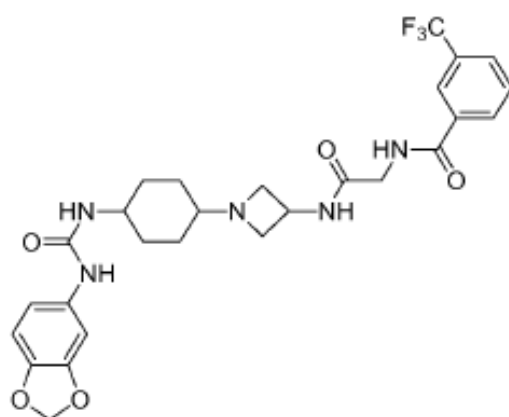
30



;

40

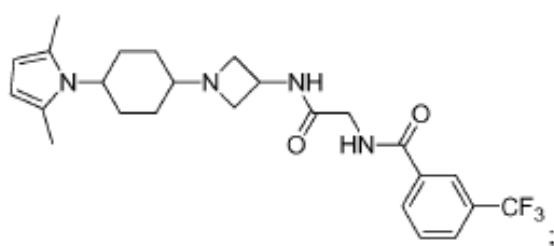
45



;

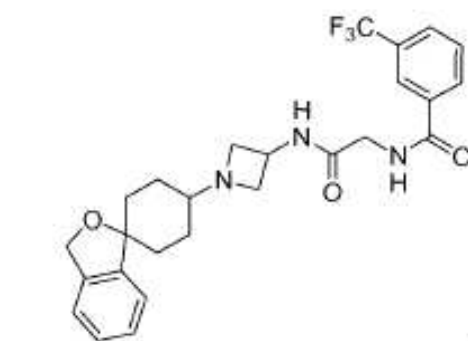
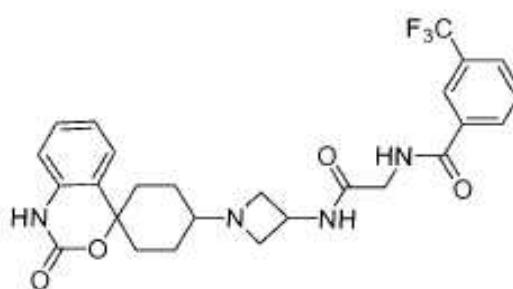
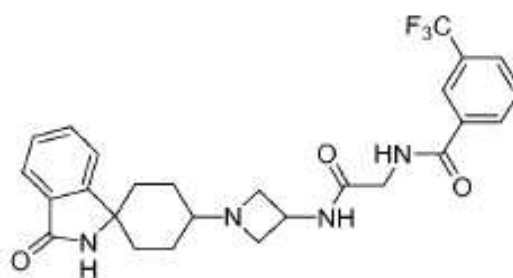
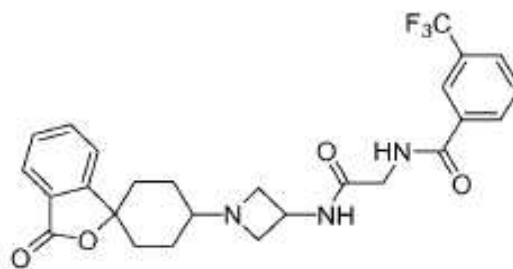
55

60



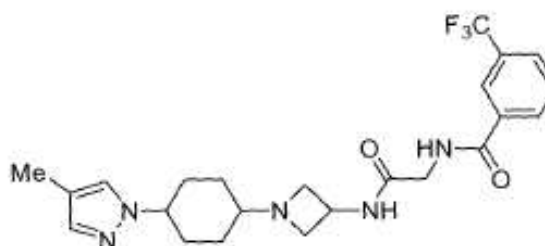
;

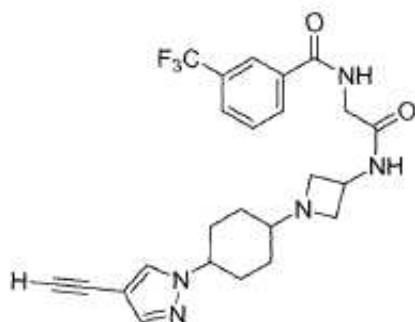
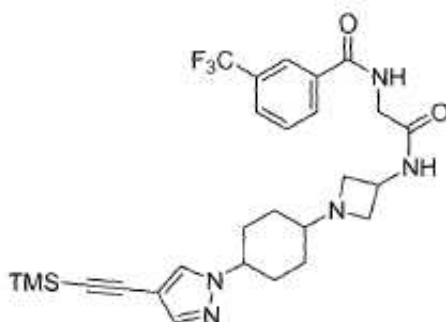
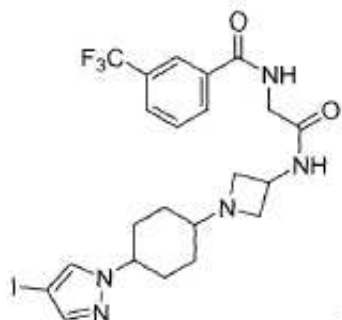
65



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

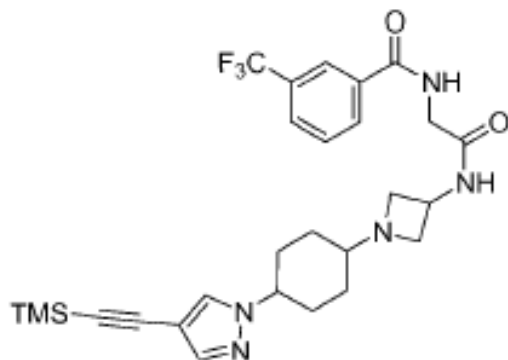
Otra forma de realización de la invención es un compuesto que es compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





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

Otra forma de realización de la invención es un compuesto que es



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



5

10

15

20

25

30

35

40

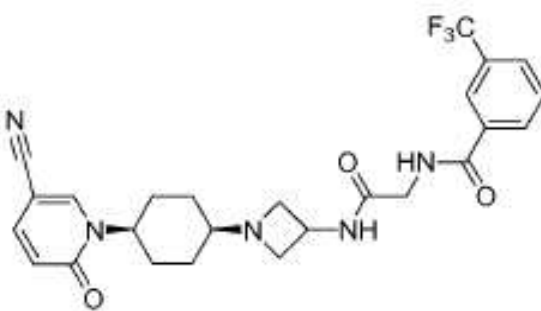
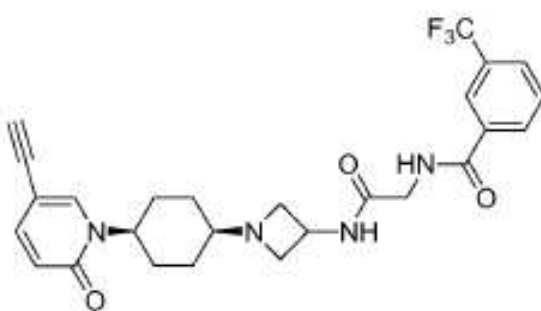
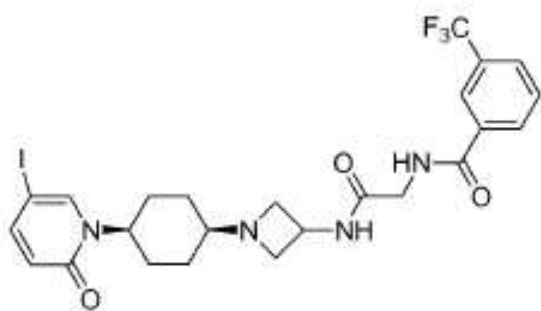
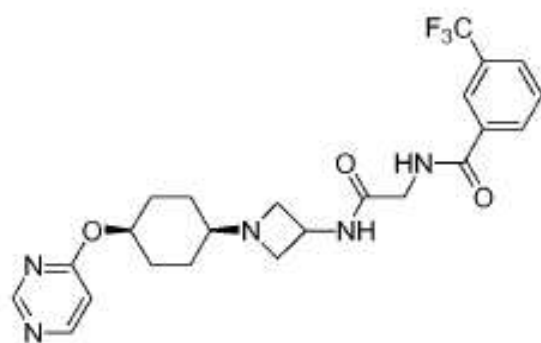
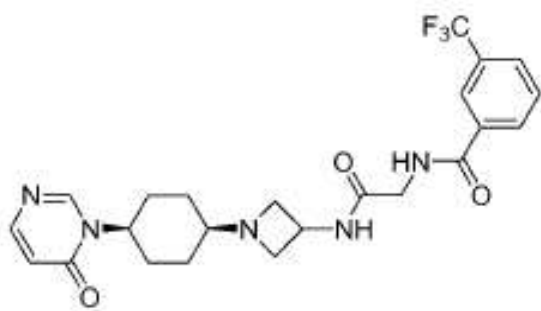
45

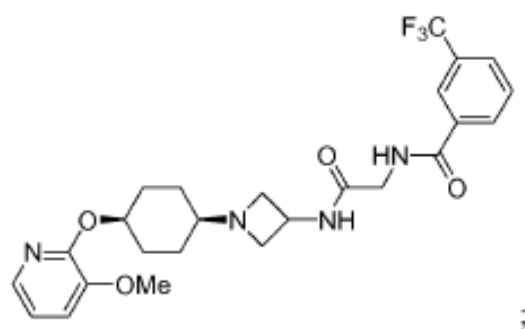
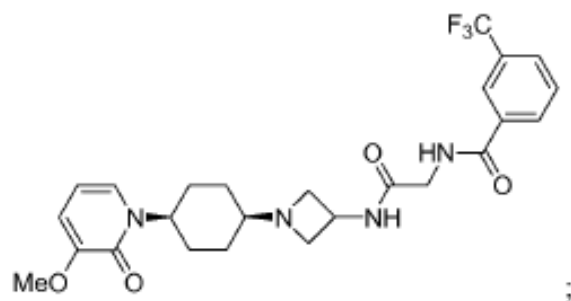
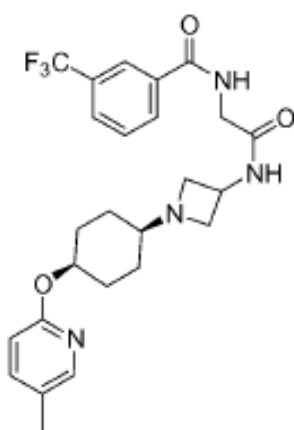
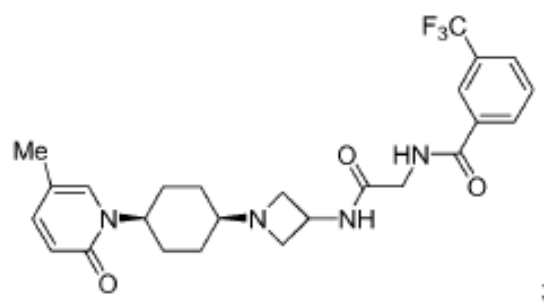
50

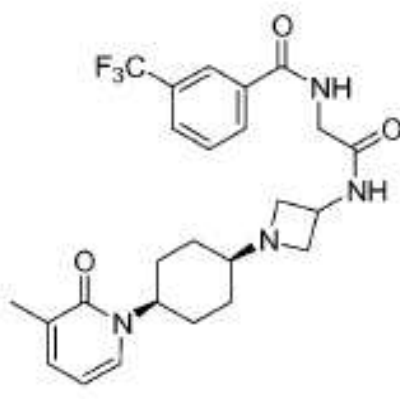
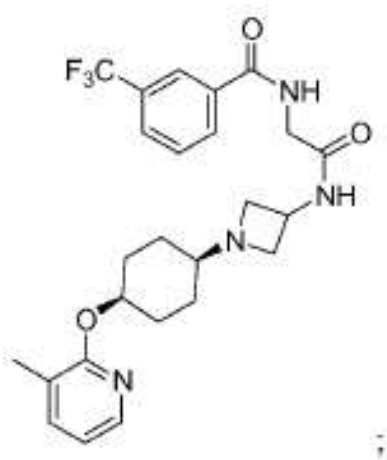
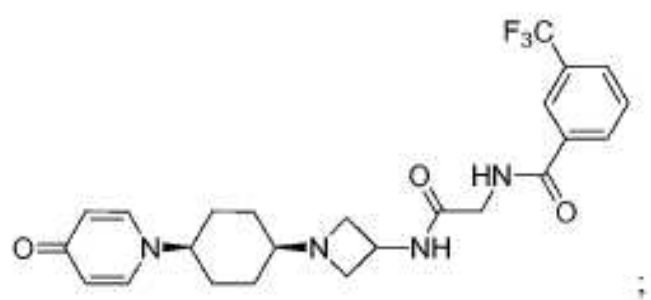
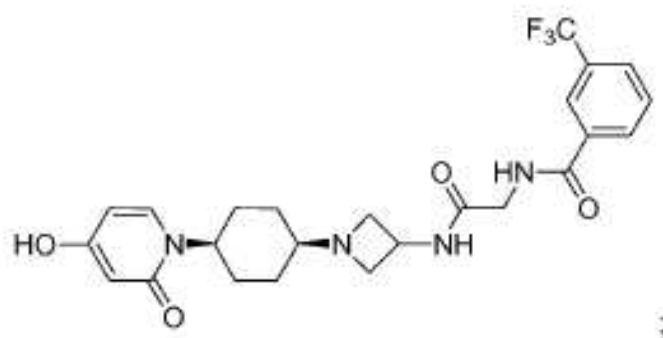
55

60

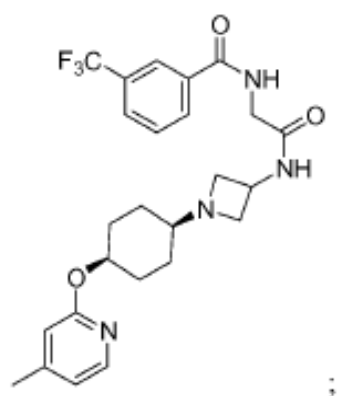
65







5



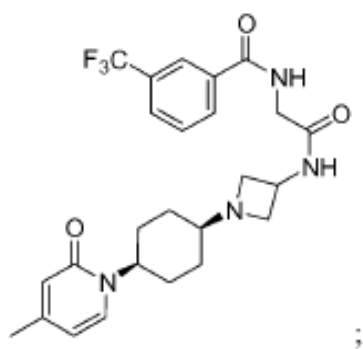
10

15

20

25

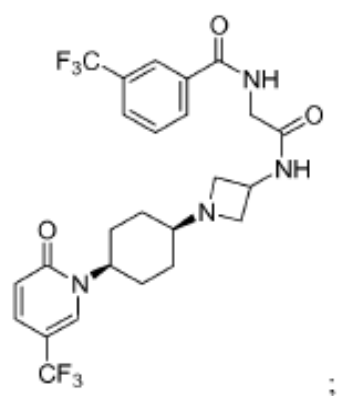
30



35

40

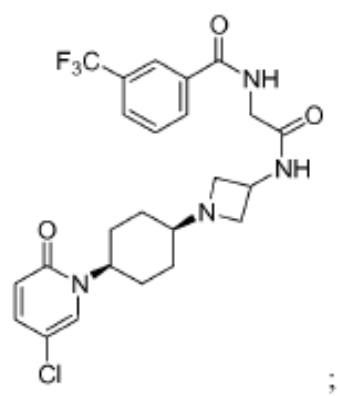
45



50

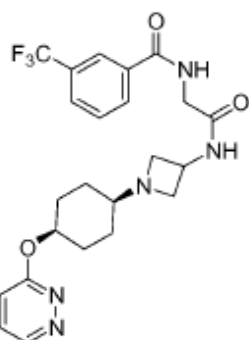
55

60



65

5

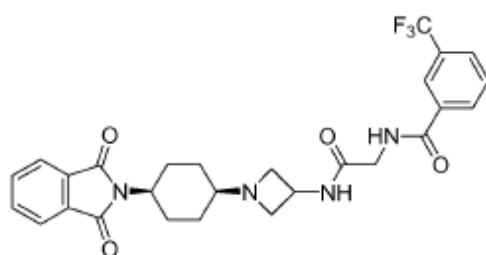


;

10

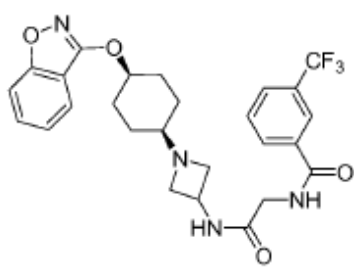
15

20



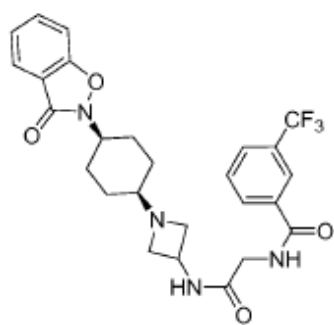
;

30



;

40

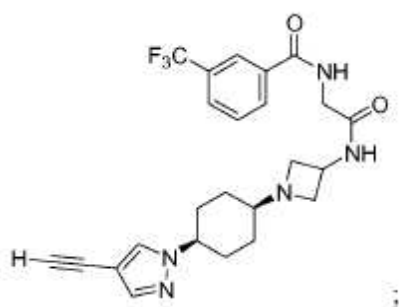
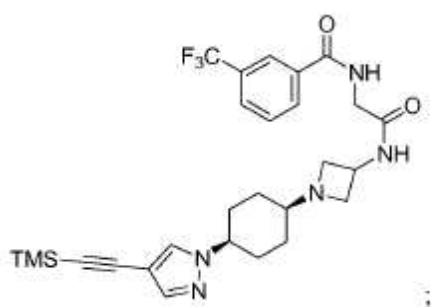
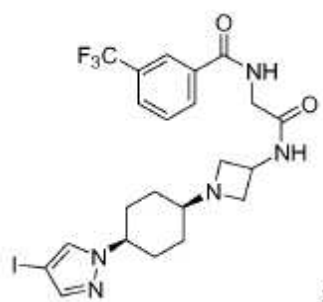
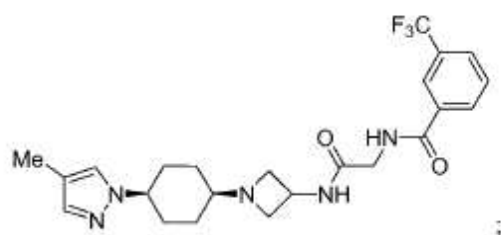


;

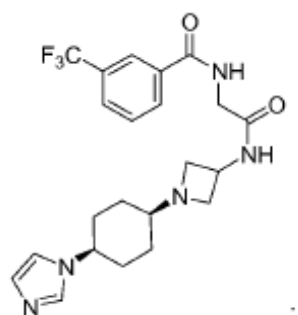
55

60

65



5

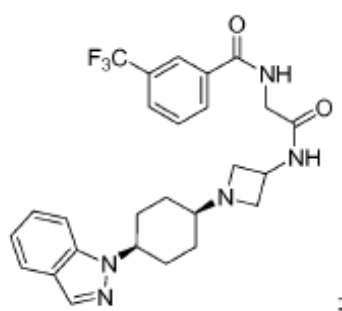


10

15

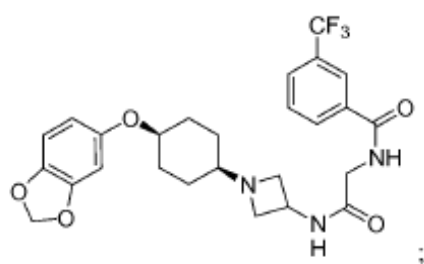
20

25



30

35

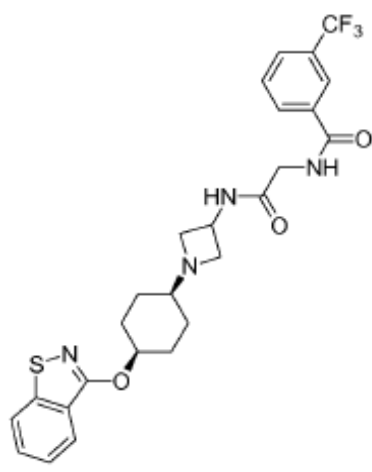


40

45

50

55



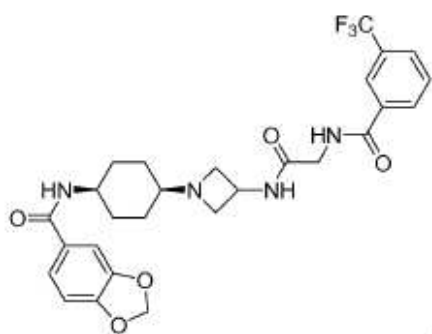
60

65

5

10

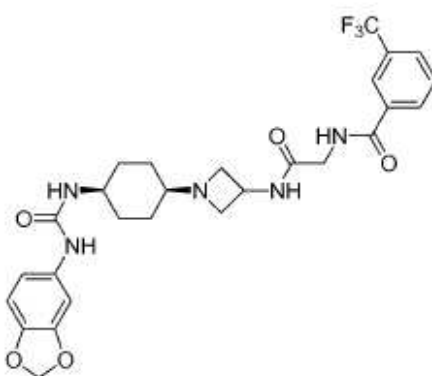
15



20

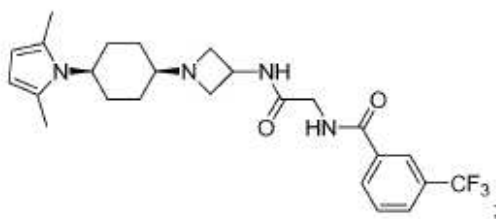
25

30



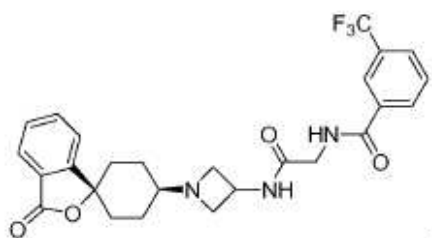
35

40



45

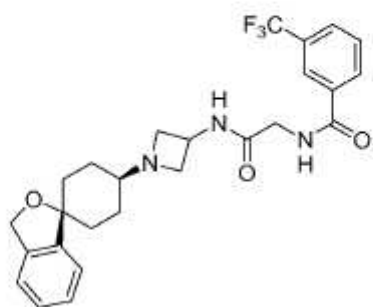
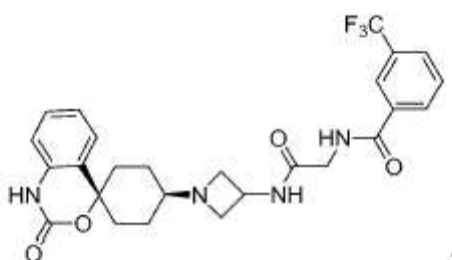
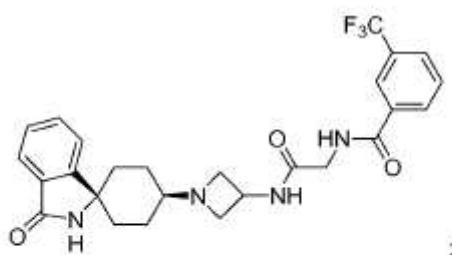
50



55

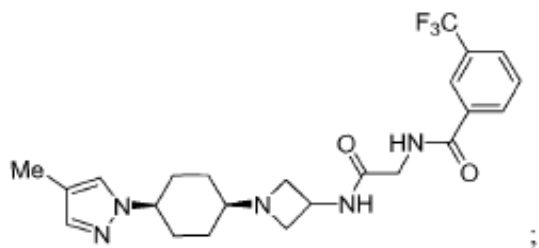
60

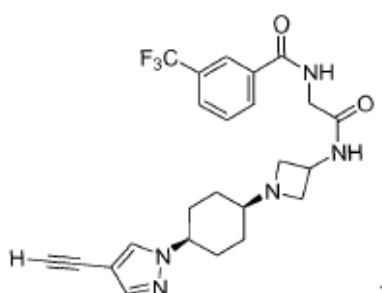
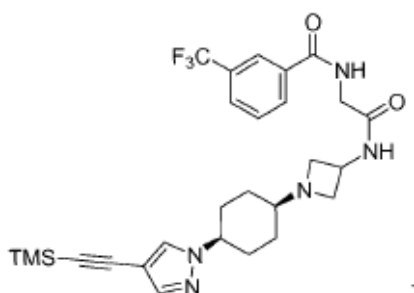
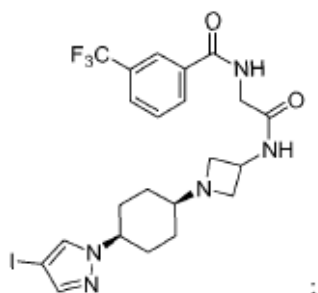
65



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

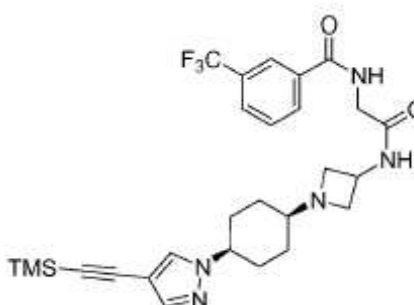
Otra forma de realización de la invención es un compuesto que es compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





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

Otra forma de realización de la invención es un compuesto que es



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

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

La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar una 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 Fórmula (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.

La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar una 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 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o Fórmula (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

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 aloinjertos de órganos, 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, las enfermedades 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 tumores sólidos y los cánceres, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin y los carcinomas de la vejiga, mama, cuello uterino, 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 Fórmula (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: trastornos oftálmicos, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgica y enfermedades periodontales que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y/o Fórmula (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

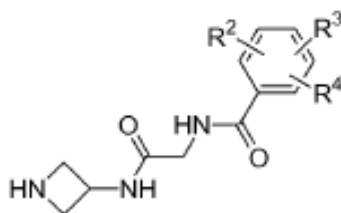
La invención también se refiere a métodos para inhibir la actividad de CCR2 en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o Fórmula (Ia).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto fabricado mediante el proceso según cualquiera de los Ejemplos, del Ejemplo 1 al Ejemplo 41.

En otra forma de realización, se describe un compuesto que es el isómero menos polar de cualquiera de los Ejemplos nº 1-41.

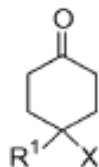
En otra forma de realización, se describe un compuesto que es el isómero menos polar del Ejemplo nº 29.

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)



con un compuesto de Fórmula (VI)

5

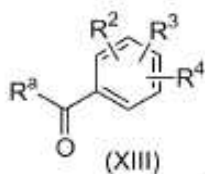


10

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 anterior.
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)

15

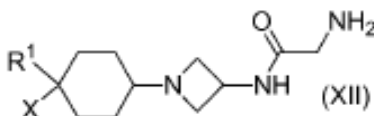


20

25

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

30



35

en presencia de HOBt/EDCI o Et₃N 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.

40

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para evaluar antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para su uso en el tratamiento del asma.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para evaluar antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para su uso en el tratamiento de la obesidad.

45

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para evaluar antagonistas de CCR2 de molécula pequeña como se describe en el Ejemplo 46.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para evaluar antagonistas de CCR2 de molécula pequeña como se describe en el Ejemplo 47.

50

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para evaluar antagonistas de CCR2 de molécula pequeña como se describe en el Ejemplo 48.

55

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de 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.

60

El término "C_(a-b)" (donde a y b son números enteros que se refieren a un número establecido de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alqueniilo, alquiniilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz de 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.

65

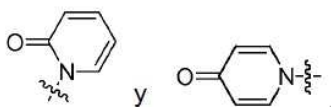
El término "cicloalquilo" se refiere a un radical anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Los radicales cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 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.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical anillo cicloalquilo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, en el que de 1 a 3 átomos de carbono del anillo han sido reemplazados 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 conocido como 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro 1,4-diazepinilo y similares.

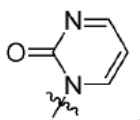
El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier 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 el que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

El término "piridon-1-ilo" se refiere a los grupos funcionales



El término "pirimidon-1-ilo" se refiere al grupo funcional



El término "oxo" se refiere al grupo funcional >C=O .

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. internacional J. Pharm 1986, 33, 201-217; J. Pharm Sci, 1977, enero, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, los compuestos se describen como 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 al eluir los compuestos a través de un medio de separación del tipo de gel de sílice, los compuestos menos polares eluyen antes de 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 el presente punto y a lo largo de toda la presente solicitud, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas.

BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCC	diciclohexilcarbodiimida

	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et	etilo
5	EtOAc	acetato de etilo
	DIEA	diisopropiletilamina
	DPPA	difenilfosforilazida
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	IPA	alcohol isopropílico
10	Me	metilo
	Ms	mesilato
	M.S	tamices moleculares
	OAc	acetato
15	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	PPh ₃	trifenilfosfina
	iPr	isopropilo
	PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
	TA o ta	temperatura ambiente
20	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	Ts	tosilato

25 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 trietyoduro. 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.

35 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"), amoníaco, 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 sódico, sodio-2-etilhexanoato (SEH), hidróxido sódico, trietanolamina o zinc.

Métodos de uso

45 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) y/o Fórmula (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

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

60 carcinomas de la vejiga, mama, cuello uterino, colon, pulmón, próstata o estómago.

65 El término "administrar" con respecto a los métodos de la invención, se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, enfermedad o trastorno como se describe en el presente documento utilizando un compuesto de Fórmula (I) y/o Fórmula (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 el tratamiento o al mismo tiempo en 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 a) desarrollar un síndrome, enfermedad o trastorno que está asociado con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

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

El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra al ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en base a la parte del ojo en la que se presenta la inflamación (los porcentajes corresponden a pacientes que se sabe se adaptan 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 la ceguera unilateral (9%), la ceguera bilateral (2%) o la pérdida de 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 inflamatorio y/o autoinmunitario 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 presenta antígenos microbianos a los linfocitos T. HLAB27 está fuertemente asociado con un determinado 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 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 concurrentes 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 variará según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar y variarán en función del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación y la evolución del estado patológico. Además, factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluida 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 dosificaciones anteriormente indicadas son por lo tanto ejemplos del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) y/o Fórmula (Ia) incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácidos 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 de dicitlohexilamino y sales con aminoácidos tales 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 cumpla 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-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 elaboradas 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 tal se entiende que quedan 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 solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente 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 quedarían 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) y/o Fórmula (Ia) para su uso como medicamento.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto tal como se describe en los Ejemplos de la Fórmula (I) y/o Fórmula (Ia) para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad elevada o inapropiada de CCR2.

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 son fácilmente convertibles *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 descrito específicamente 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 pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante 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 de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede 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

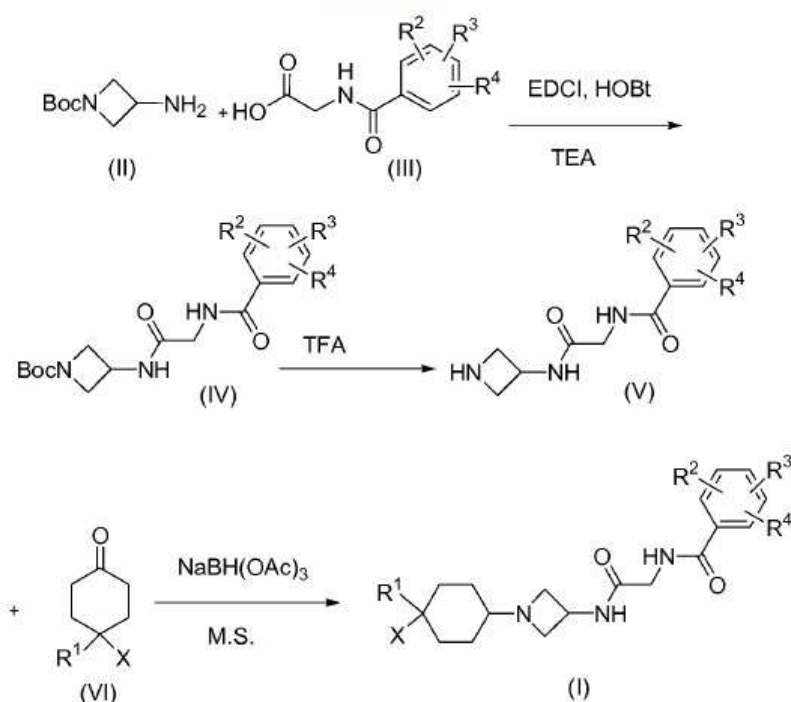
Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

ESQUEMAS DE REACCIÓN GENERALES

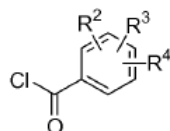
Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos de síntesis generales que se describen a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Los siguientes esquemas de reacción sólo pretenden 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.

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra una ruta de síntesis que conduce a compuestos de Fórmula (I). Se hace reaccionar azetidina disponible en el mercado (II) 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



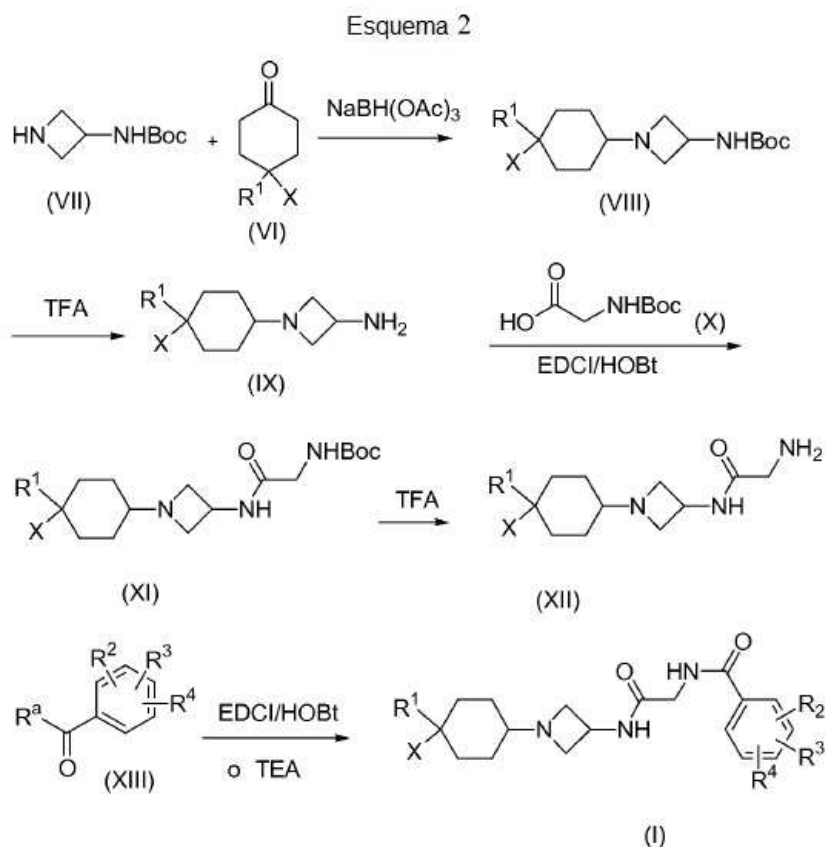
disponible en el mercado, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente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

La amida (IV) se trata con un ácido tal como HCl 1N, H_2SO_4 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).

La amina (V) se hace reaccionar con una cetona adecuadamente sustituida (VI), en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metil morfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como

diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (I).

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



en el que R_a es OH o Cl.

Se hace reaccionar azetidina disponible en el mercado (VII) con una cetona adecuadamente sustituida (VI), en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 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 de 0°C a aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (VIII).

La azetidina (VIII) se trata con HCl 1N, H_2SO_4 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).

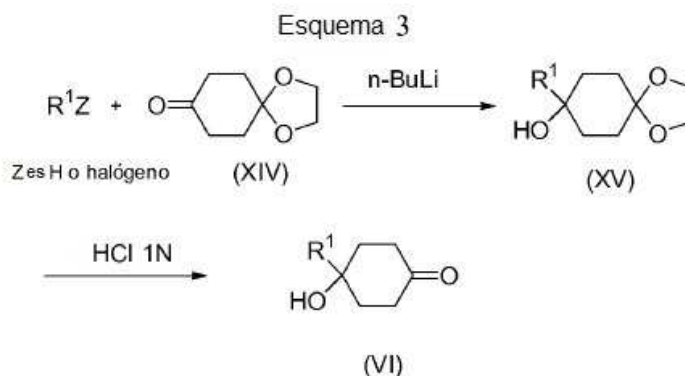
La amina (IX) se hace reaccionar con ácido (X), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para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

La azetidina (XI) se trata con HCl 1N o H_2SO_4 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

triethylamina, 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).

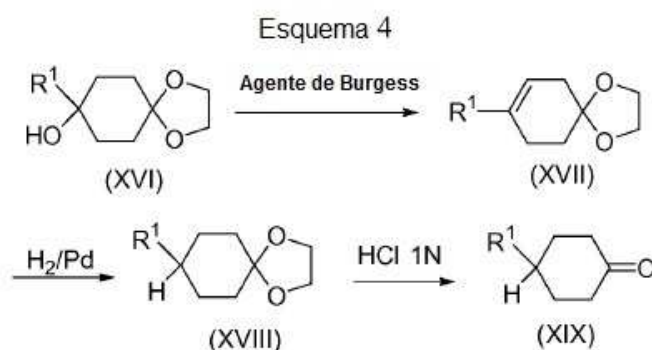
Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (VI). La preparación de (VI) se esboza en el Esquema 3.



Se hace reaccionar haluro de arilo disponible en el mercado o arilalcano R^1Z (donde R^1 es tal como se define en la Fórmula (I)) con cetona disponible en el mercado (XIV) en presencia de un agente organometálico tal como $n\text{-BuLi}$, $i\text{-PrMgBr}$ o $i\text{-PrMgCl}$, 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 $\text{H}_2\text{SO}_4 1\text{N}$ 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.



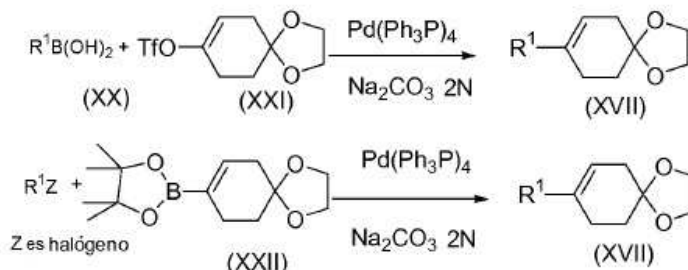
El cetal (XVI) se trata con un agente deshidratante tal como el reactivo de Burgess, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente alqueno (XVII).

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).

El alcano (XVIII) se trata con HCl 1N o $\text{H}_2\text{SO}_4 1\text{N}$, 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.

Esquema 5

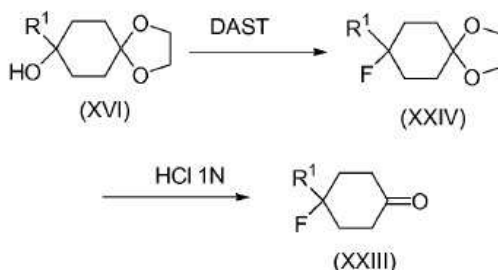


Se hace reaccionar ácido arilborónico disponible en el mercado (XX), (en el que R^1 es como se ha definido en la Fórmula (I)) con triflato de vinilo (XXI), preparado según el procedimiento de Pearson, W. *et al.*, J. Org. Chem. 2004, 69, 9109-9122, en presencia de un catalizador tal como $Pd(Ph_3P)_4$, $PdCl_2(Ph_3P)_2$ o $PdCl_2(dppf)$ y una base tal como Na_2CO_3 2N o K_2CO_3 , 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).

Como alternativa, se hace reaccionar arilo disponible en el mercado o haluro de heteroarilo R^1Z 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 $Pd(Ph_3P)_4$, $PdCl_2(Ph_3P)_2$ o $PdCl_2(dppf)$ y una base tal como K_2CO_3 o Na_2CO_3 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).

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

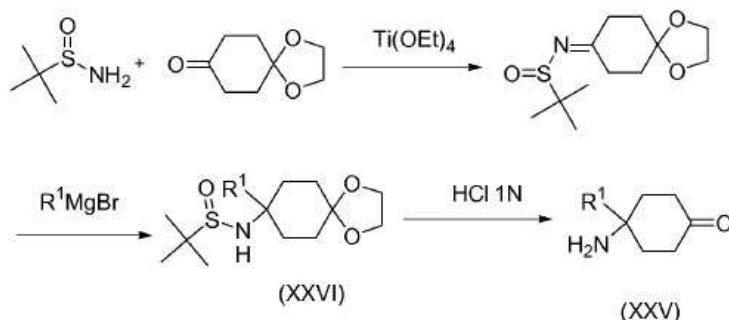
Esquema 6



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 dar 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.

Esquema 7



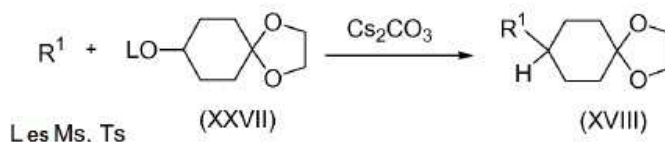
Se hace reaccionar amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico disponible en el mercado con 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona disponible en el mercado en presencia de un agente de acoplamiento tal como $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ o CuSO_4 , en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano, 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 (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iliden)-amida del ácido 2-metilpropano-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).

La sulfonamida (XXVI) 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 (XXV).

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

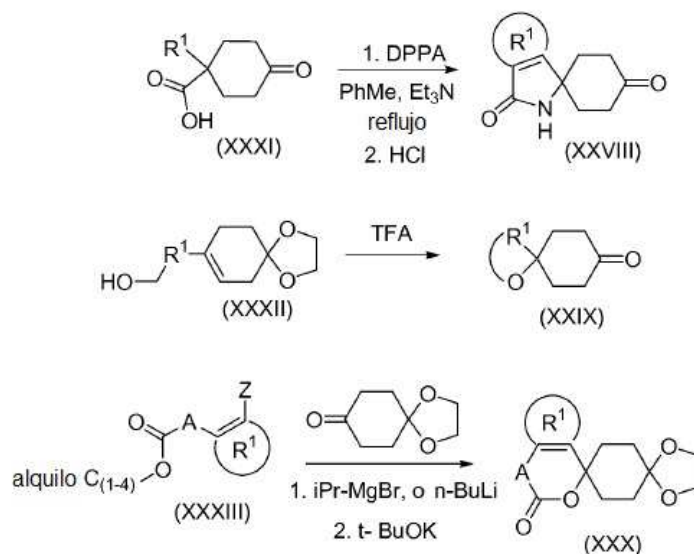
Esquema 8



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 cetral (XVIII).

Pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) en los que R^1 y X forman un anillo de cinco o seis miembros a partir de los compuestos (XXVIII), (XXIX) o (XXX). Los compuestos de Fórmulas (XXVIII), (XXIX) y (XXX), en los que R^1 y X forman un anillo de cinco o seis miembros pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 9.

Esquema 9



en el que:

A es un enlace directo o N;
Z es Br o I;
DPPA es difenilfosforilazida.

La espirocetona (XXVIII) puede obtenerse por reacción de un compuesto de Fórmula (XXXI), en el que R¹ es fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido con difenilfosforilazida, una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tolueno, a temperatura elevada, seguido de tratamiento con un ácido tal como HCl.

En otro enfoque, los cetales de Fórmula (XXXII), en los que R¹ es arilo o heteroarilo sustituido con CH₂OH, se tratan con un ácido fuerte tal como TFA, HCl, H₂SO₄ 6N o ácido metilsulfónico concentrados en un disolvente orgánico tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona (XXXIX).

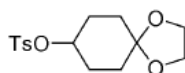
Por último, para obtener los compuestos de Fórmula XXX, se hacen reaccionar haluros de arilo y heteroarilo con un éster de ácido carbámico o éster sustituido en orto con 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona disponible en el mercado y un agente metalante, tal como n-butil litio o bromuro de isopropil magnesio, a una temperatura de -78°C a aproximadamente 0°C, seguido de tratamiento con una base, tal como *tert*-butoxido de potasio. Los expertos en la materia reconocerán que los bromuros de arilo y heteroarilo están generalmente emparejados con n-butil litio, y se añaden a temperaturas más cercanas a -78°C, mientras que los yoduros de arilo y heteroarilo se hacen reaccionar más comúnmente con bromuro de isopropil magnesio a temperaturas más cercanas a 0°C.

EJEMPLOS

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos de síntesis generales descritos en el presente documento. 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-(2-Oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapas A: 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il éster del ácido tolueno-4-sulfónico

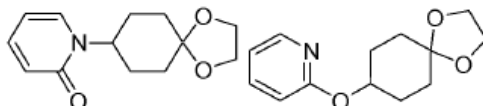


Una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (preparado según el procedimiento de Kayser, Margaret M.; Clouthier, Christopher M. Journal of Organic Chemistry (2006), 71(22), 8424-8430, 11 g, 70 mmol) en DCM

(100 ml) se trató con TEA (11 ml, 77 mmol) seguido de TsCl (Aldrich, 13,3 g, 70 mmol) lentamente a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución 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 sólido blanco, 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 blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 1,55 (m, 2H).

Etapas B: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona y 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)piridina



Una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il éster del ácido tolueno-4-sulfónico (preparado como en la etapa anterior, 3,25 g, 10,3 mmol) y 1H-piridin-2-ona (Aldrich, 975 mg, 10,3 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80°C en presencia de Cs₂CO₃ (Aldrich, 3,36 g, 10,3 mmol) durante 3 horas y se dejó enfriar. El sólido se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró, 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 los compuestos del título como sólidos blancos, una fracción menos polar de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-piridina, y una fracción más polar de 1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona.

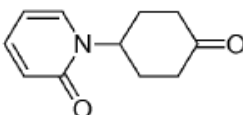
1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 1,90 (m, 8H).

2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-piridina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 2,01 (m, 6H), 1,75 (m, 2H).

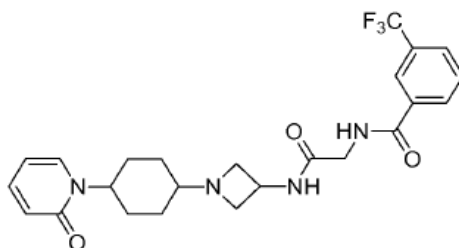
Etapas C: 1-(4-Oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



Una solución de 1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior, - 300 mg, 1,28 mmol) en acetona (10 ml) se trató con HCl 1N (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se trató con bicarbonato sódico saturado para ajustar el pH a neutro. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 2H), 6,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,01 (m, 2H).

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



Una solución de 1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior, 150 mg, 0,79 mmol) y sal de HCl de N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo

2 Etapa C, 400 mg, 1,18 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TEA (340 μ l, 2,40 mmol) durante 10 minutos seguido de NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 510 mg, 2,40 mmol) durante otras 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió 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). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró 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 dos compuestos del título como sólidos blancos: un isómero menos polar, y un isómero más polar.

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

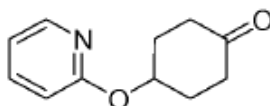
¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,15 (s, br, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

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

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 2: N-({1-[4-(Piridin-2-iloxi)ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

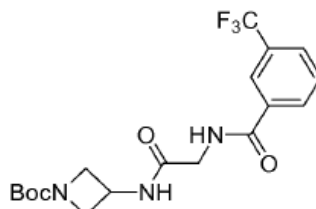
Etapa A: 4-(Piridin-2-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)piridina (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa B) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

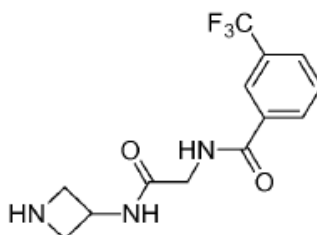
Etapa B: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico



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 C: base libre N-(Azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, sal de TFA y HCl.



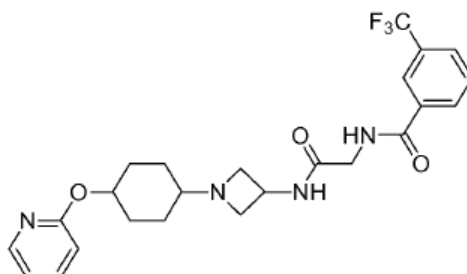
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (7,5 g, 18,7 mmol), preparado como en la etapa anterior, en HCl 4N en dioxano (5 ml) y MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante otras 4 horas. El disolvente se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

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. La reacción se agitó durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se secó para dar el compuesto del título como una sal de TFA que contenía TFA de más (aceite incoloro).

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

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).

Etapla D: N-({1-[4-(Piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la Etapa A) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

2a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

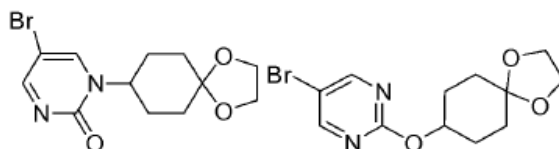
¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (s, br, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

2b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,10 9d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 3: N-({1-[4-(5-Bromo-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapla A: 5-Bromo-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirimidin-2-ona y 5-Bromo-2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-pirimidina



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de 5-bromo-1H-pirimidin-2-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

5-Bromo-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirimidin-2-ona

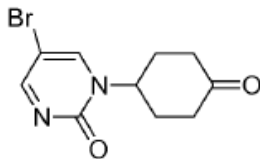
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 1,90 (m, 6H), 1,67 (m, 2H).

5-Bromo-2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-pirimidina,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Etapas B: 5-Bromo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirimidin-2-ona

5

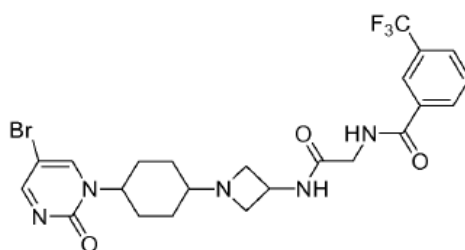


10 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-bromo-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirimidin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O_2$, 271; encontrado: 272 (M+H).

15 *Etapas C: N-({1-[4-(5-Bromo-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

20



25

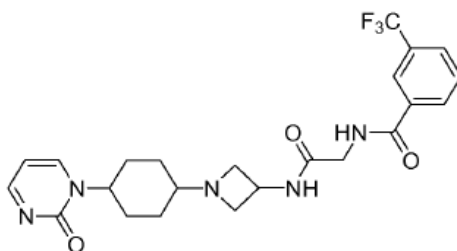
30 Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 5-bromo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-pirimidin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).

35

Ejemplo 4: N-({1-[4-(2-Oxo-2H-pirimidin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40



45

50

Se condujo N-({1-[4-(5-Bromo-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 3, Etapa C, ~150 mg, 0,27 mmol) en MeOH (20 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 10%. 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 NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

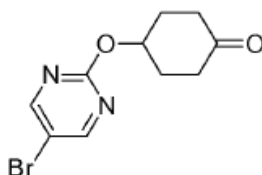
55

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3$, 477; encontrado: 478 (M+H).

60 **Ejemplo 5: N-({1-[4-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapas A: 4-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanona

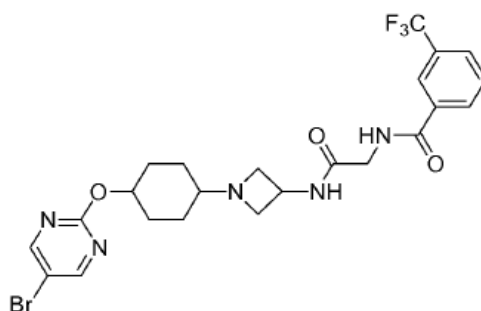
65



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-bromo-2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-pirimidina (preparada como en el Ejemplo 3, Etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 2H), 5,38 (m 1H), 2,70 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Etapa B: N-({1-[4-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

5a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

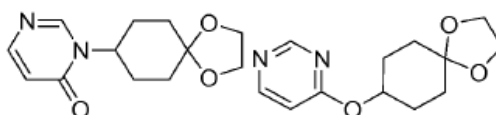
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,45 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,10 (m, 2H).

5b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 6: N-({1-[4-(6-Oxo-6H-pirimidin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3H-pirimidin-4-ona y 4-(1,4-Dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-pirimidina



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de 3H-pirimidin-4-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

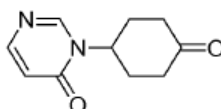
3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3H-pirimidin-4-ona,

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 236; encontrado: 237 (M+H).

4-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-pirimidina,

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 236; encontrado: 237 (M+H).

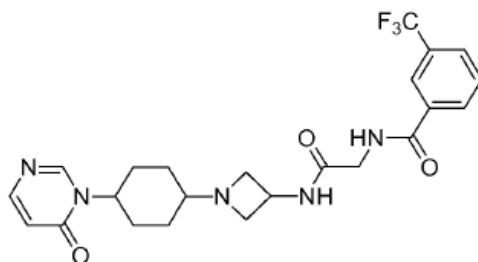
Etapa B: 3-(4-Oxo-ciclohexil)-3H-pirimidin-4-ona



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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).

Etapa C: N-({1-[4-(6-Oxo-6H-pirimidin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 3-(4-oxo-ciclohexil)-3H-pirimidin-4-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

6a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

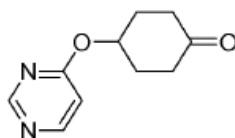
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, br, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,30 (m, 2H).

6b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 7: N-({1-[4-(Pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

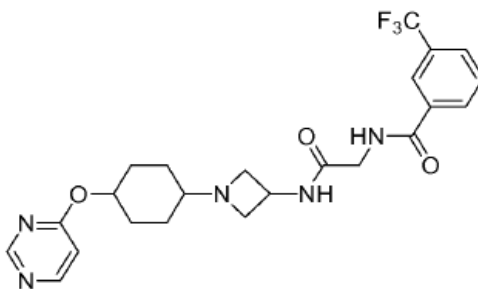
Etapa A: 4-(Pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)-pirimidina (preparada como en el Ejemplo 6, Etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 192; encontrado: 193 (M+H).

Etapa B: N-({1-[4-(Pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-

trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

7a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

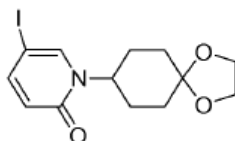
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,55 (s, 1H), 8,38 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,30 (m, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

7b: fracción más polar,

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$, 477; encontrado: 478 ($M+H$).

Ejemplo 8: N-({1-[4-(5-Yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

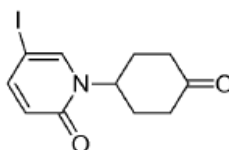
Etapa A: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-5-yodo-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como sólidos blancos a partir de 5-yodo-1H-piridin-2-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).

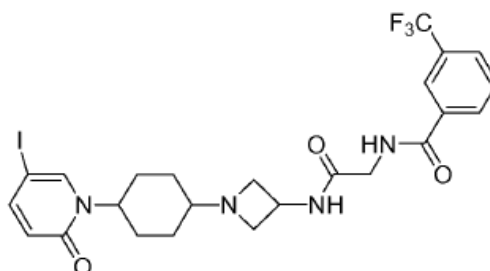
Etapa B: 5-yodo-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Etapa C: N-({1-[4-(5-Yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



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

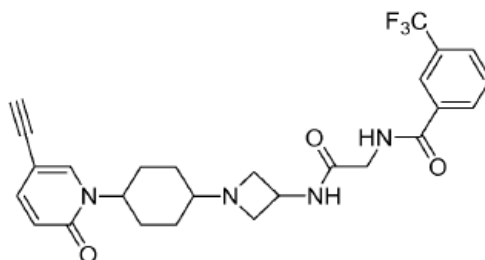
8a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,75 (m, 4H).

8b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

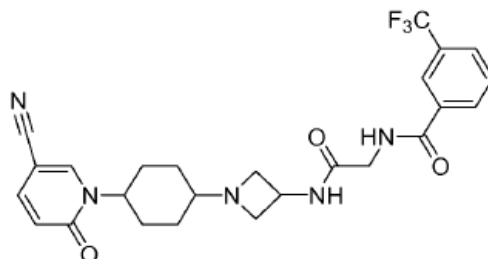
Ejemplo 9: N-({1-[4-(5-Etinil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se mezclaron N-((1-4-(5-Yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 8, Etapa C, 450 mg, 0,75 mmol), etinil-trimetil-silano (Fluka, 100 mg, 1,02 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (Aldrich, 0,02 mmol), CuI (Aldrich, 0,02 mmol) y TEA (1 ml), en THF (6 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La reacción se agitó durante la noche. El sólido se filtró y el residuo se repartió entre agua y un "cóctel" de cloroformo/IPA (~3:1, v/v). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se trató con TBAF (Aldrich, 1,0 N en THF, 2 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y a continuación se purificó el residuo 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 un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 10: N-((1-4-(5-Ciano-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil-3-trifluorometil-benzamida

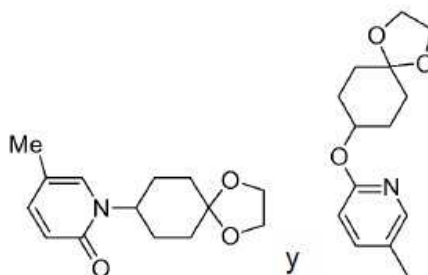


Una solución de N-((1-4-(5-yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 8, Etapa C, 300 mg, 0,5 mmol), CuCN (Aldrich, 1 mmol), DMF (4 ml) en un tubo sellado se irradió con microondas a 180°C durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración y el residuo se repartió entre agua y un "cóctel" de cloroformo/IPA (~3:1, v/v). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró 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 un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 6,5, 4,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 6,5, 4,5 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 11: N-((1-4-(5-Metil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil-3-trifluorometil-benzamida

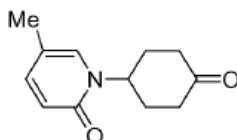
Etapa A: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-1H-piridin-2-ona y 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-5-metil-piridina



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de 5-metil-1H-piridin-2-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-1H-piridin-2-ona,
ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{14}H_{19}NO_3$, 249; encontrado: 250 (M+H).
2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-5-metil-piridina.
ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; encontrado: 250 (M+H).

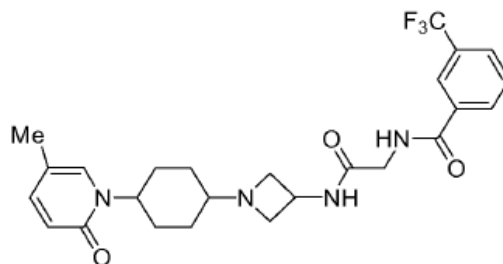
Etapa B: 5-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



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

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (m, 4H).

Etapa C: N-({1-[4-(5-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

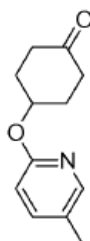


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 5-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento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

1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 12: N-({1-[4-(5-Metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

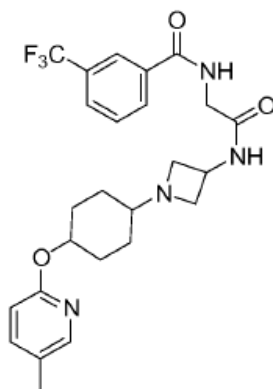
Etapa A: 4-(5-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-5-metil-piridina (preparada como en el Ejemplo 11, Etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{12}H_{15}NO_2$: 205,11; encontrado: 206,6 (M+H).

Etapa B: N-({1-[4-(5-Metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(5-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

12a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

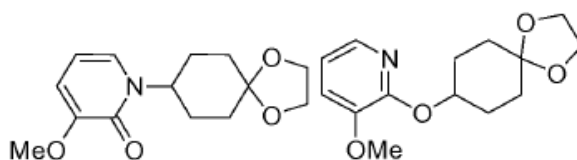
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 - 5,22 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84 (br s., 2H), 2,51 (br s., 1H), 2,22 (s, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 1,41 - 1,64 (m, 6H).

12b: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 6,97 (br. s., 1H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,81 - 4,98 (m, 1H), 4,41 - 4,66 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,89 - 3,10 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 1,57 (br. s., 2H), 1,36 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 13: N-({1-[4-(3-Metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de 3-metoxi-1H-piridin-2-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

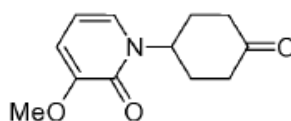
1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-metoxi-1H-piridin-2-ona:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 1,90 (m, 8H).

2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-3-metoxi-piridina:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,05 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

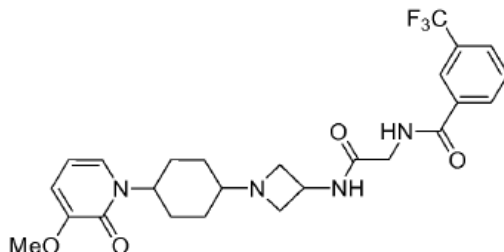
Etapa B: 3-Metoxi-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

Etapas C: N-({1-[4-(3-Metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



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

13a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

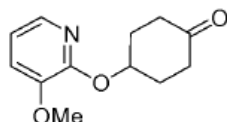
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (s, br, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 4H).

13b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,10 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 14: *N-({1-[4-(3-Metoxi-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

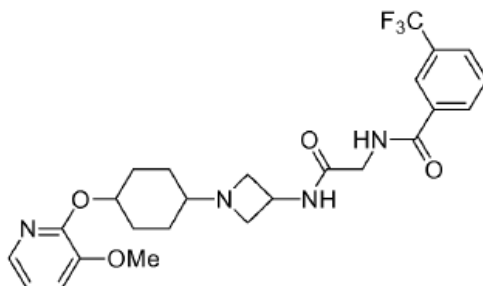
Etapas A: 4-(3-Metoxi-piridin-2-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)-3-metoxi-piridina (preparada como en el Ejemplo 13, Etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,23 (m, 4H).

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

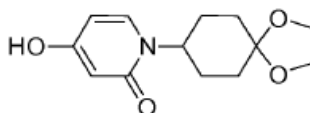


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(3-metoxi-piridin-2-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 15: N-({1-[4-(4-Hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

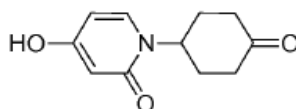
Etapas A: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de 4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 1,90 (m, 6H), 1,67 (m, 2H).

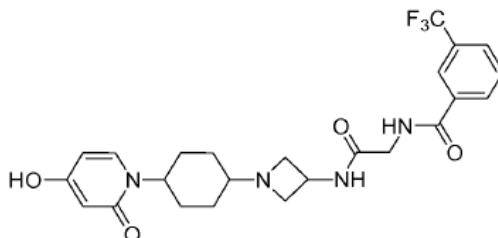
Etapas B: 4-Hidroxi-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



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

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₁H₁₃NO₃, 207; encontrado: 208 (M+H).

Etapas C: N-({1-[4-(4-Hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-hidroxi-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

15a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

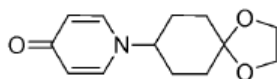
¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,65 (s, br, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

15b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 9,12 (s, br, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,75 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 16: N-({1-[4-(4-Oxo-4H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

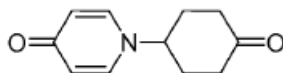
Etapas A: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-4-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de piridin-4-ol (Aldrich) con t-BuOK (Aldrich) como base utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 5,50 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,65 (m, 2H).

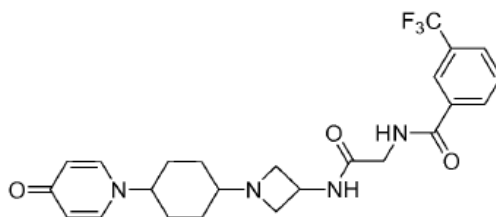
Etapa B: 1-(4-Oxo-ciclohexil)-1H-piridin-4-ona



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

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 191; encontrado: 192 (M+H).

Etapa C: N-({1-[4-(4-Oxo-4H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

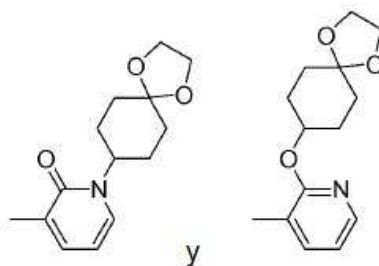


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-4-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento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

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,05 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 17: N-({1-[4-(3-Metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de 2-hidroxi-3-metilpiridina (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

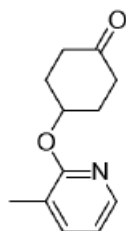
1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-metil-1H-piridin-2-ona,

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 249,14; encontrado: 250,1 (M+H).

2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-3-metil-piridina,

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 249,14; encontrado: 250,1 (M+H).

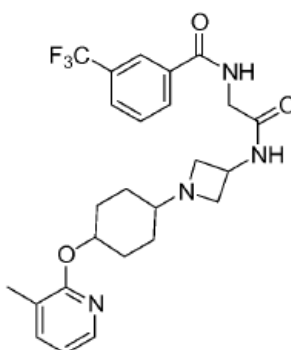
Etapa B: 4-(3-Metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)-3-metil-piridina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{12}H_{15}NO_2$: 205,11; encontrado: 206,6 (M+H).

Etapas C: N-({1-[4-(3-Metil-piridin-2-ilo)-ciclohexil]-azetidina-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(3-metil-piridin-2-ilo)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidina-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

17a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

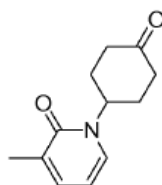
1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,06 - 6,21 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 15,8, 8,7 Hz, 1H), 4,50 - 4,65 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 (br. s., 1H), 2,14 (s, 3H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,52 - 1,64 (m, 4H).

17b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (MeOH) δ 8,23 (br. s., 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,91 (br. s., 2H), 4,47 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,00 - 4,17 (m, 2H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,71 - 1,89 (m, 2H), 1,61 (br. s., 2H), 1,48 - 1,58 (m, 4H).

Ejemplo 18: N-({1-[4-(3-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidina-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

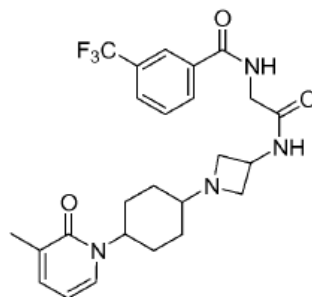
Etapas A: 3-Metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-3-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 2,66 (td, J = 10,0, 5,3 Hz, 2H), 2,37 - 2,47 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 2H), 2,08 - 2,19 (m, 2H).

Etapas B: N-({1-[4-(3-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidina-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



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

18a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

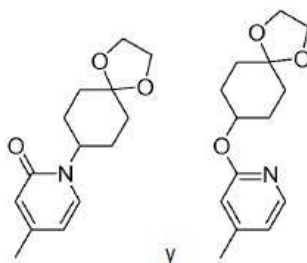
¹H RMN (MeOH) δ 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 - 8,02 (m, 1H), 7,63 - 7,80 (m, 1H), 7,41 - 7,56 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 5,24 (br. s., 1H), 4,50 (s, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,64 - 3,77 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,98-2,11 (m, 2H), 1,63 (d, J = 10,6 Hz, 4H), 1,49 (br. s., 2H).

18b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (MeOH) δ: 8,24 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,97 (m, 2H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,73 - 6,89 (m, 1H), 4,96 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,06 (br s, 2H), 3,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 - 2,27 (m, 2H), 1,91 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,34 - 1,54 (m, 2H), 1,12 - 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 19: N-({1-[4-(4-Metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de 2-hidroxi-4-metil-piridina (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

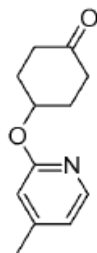
1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-1H-piridin-2-ona,

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₂₁NO₃: 251,15; encontrado: 252,1 (M+H).

2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-4-metil-piridina,

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₁₉NO₃: 249,14; encontrado: 250,1 (M+H).

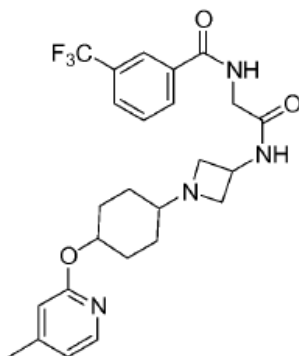
Etapa B: 4-(5-Metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)-4-metil-piridina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{12}H_{15}NO_2$: 205,11; encontrado: 206,6 (M+H).

Etapa C: N-({1-[4-(4-Metil-piridin-2-ilo)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

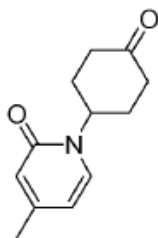


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(4-metil-piridin-2-ilo)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 6,65 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,95 (br s., 1H), 4,47 - 4,66 (m, 1H), 4,16 - 4,26 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 - 3,04 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 2,18 (m, 1H), 1,99 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,42 - 1,63 (m, 4H).

Ejemplo 20: N-({1-[4-(4-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

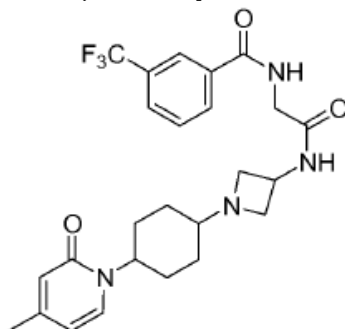
Etapa A: 4-Metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-1H-piridin-2-ona (preparada como en el Ejemplo 19, Etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ 7,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 14,1, 5,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,58 (m, 2H), 2,24 (br. s., 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (d, J = 15,2 Hz, 2H).

Etapa B: N-({1-[4-(4-Metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

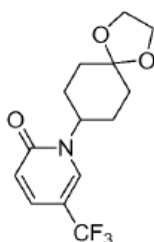


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-metil-1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,74 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,17 (br. s., 2H), 2,53 (br. s., 1H), 2,16 (s, 3H), 1,89 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,53 - 1,68 (m, 4H).

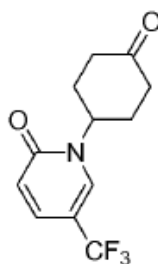
Ejemplo 21: N-({1-[4-(2-Oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de 2-hidroxi-5-trifluorometilpiridina (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1. ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₁₆F₃NO₃: 303,11; encontrado: 304 (M+H).

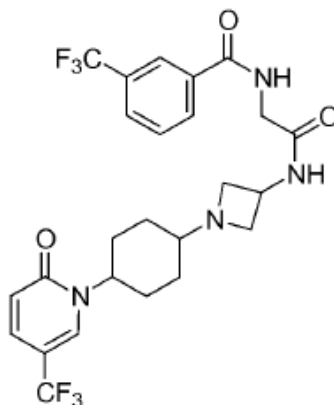
Etapa B: 1-(4-Oxo-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 1-(4-oxo-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (MeOH) δ: 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,77 - 3,95 (m, 1H), 2,10 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,59 (t, J = 9,5 Hz, 6H).

Etapa C: N-({1-[4-(2-Oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 1-(4-oxo-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

21a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

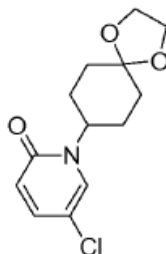
¹H RMN (MeOH) δ: 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 4,57 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,70 - 3,86 (m, 2H), 3,04 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,52 (br. s., 1H), 1,83 - 1,98 (m, 4H), 1,67 (br. s., 2H), 1,60 (br. s., 2H).

21b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (MeOH) δ: 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (br s., 1H), 6,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 4,45 - 4,56 (m, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 2H), 2,96 - 3,15 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,06 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 2H), 1,75 - 1,87 (m, 2H), 1,61 - 1,73 (m, 2H), 1,42 (d, J = 10,9 Hz, 2H).

Ejemplo 22: N-({1-[4-(2-Oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

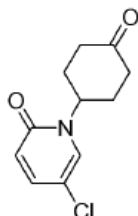
Etapa A: 5-Cloro-1-(1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de 2-hidroxi-5-cloropiridina (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,89 - 5,04 (m, 4H), 1,75 - 1,94 (m, 8H).

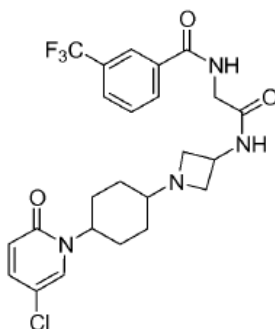
Etapa B: 1-(4-Oxo-ciclohexil)-5-cloro-1H-piridin-2-ona



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

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₁H₁₂F₃ClNO₃: 225,11; encontrado: 226,1 (M+H).

Etapa C: N-({1-[4-(2-Oxo-5-cloro-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



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

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

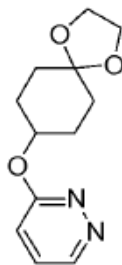
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 1H), 7,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,73 - 4,93 (m, 1H), 4,50 - 4,63 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (br. s., 1H), 1,70 - 1,80 (m, 4H), 1,46 - 1,63 (m, 4H).

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

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,75 - 4,89 (m, 1H), 4,50 - 4,65 (m, 1H), 4,21 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,81 - 2,88 (m, 2H), 2,32 (br. s., 1H), 1,69 - 1,93 (m, 4H), 1,47 - 1,63 (m, 4H).

Ejemplo 23: N-({1-[4-(Piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

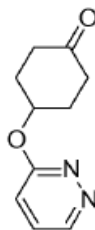
Etapas A: 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-piridazina



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de piridazin-3-ol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (MeOH) δ: 7,90 - 8,04 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,88 - 5,04 (m, 1H), 3,97 (br s, 4H), 2,04 - 2,21 (m, 2H), 1,77 - 1,93 (m, 6H).

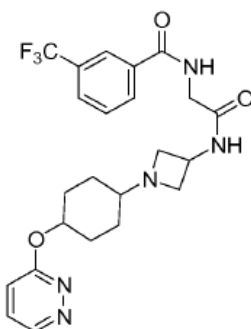
Etapas B: 4-(Piridazin-3-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-piridazina (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 1H), 6,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,88 - 5,04 (m, 1H), 2,49 - 2,69 (m, 4H), 2,11 - 2,35 (m, 4H).

Etapas C: N-({1-[4-(Piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

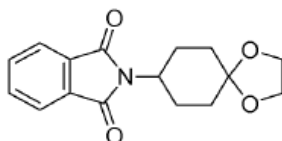


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 4,81 - 5,04 (m, 1H), 4,43 - 4,56 (m, 2H), 3,42 (br s, 2H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,35 (br. s., 1H), 2,03 - 2,22 (m, 2H), 1,72 - 1,89 (m, 2H), 1,48 - 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 24: N-({1-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

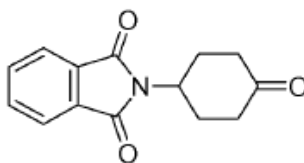
Etapa A: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il) isoindol-1,3-diona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de isoindol-1,3-diona (Aldrich) con NaH como base utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,80 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

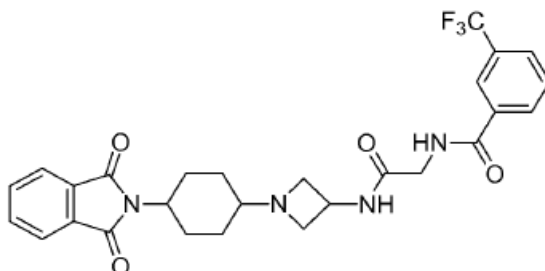
Etapa B: 2-(4-Oxo-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-isoindol-1,3-diona (preparada como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 243; encontrado: 244 (M+H).

Etapa C: N-({1-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 2-(4-oxo-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1.

24a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

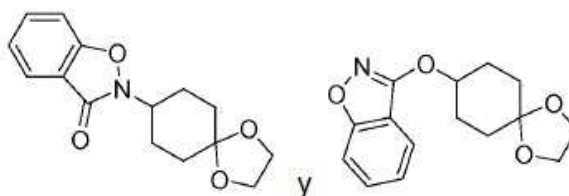
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 4H).

24b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,62 (s, br, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (m, 6H).

Ejemplo 25: N-({1-[4-(2,3-Dihidro-benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapas A: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-benzo[d]isoxazol-3-ona y 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[d]isoxazol



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de bencisoxazol-3-ol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

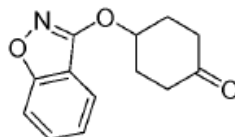
2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-benzo[d]isoxazol-3-ona,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,87 - 4,15 (m, 4H), 2,12 (q, J = 6,1 Hz, 4H), 1,94 (dt, J = 13,5, 6,5 Hz, 2H), 1,70 (dt, J = 13,2, 6,4 Hz, 2H).

3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[d]isoxazol,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,87 - 4,15 (m, 4H), 2,12 (q, J = 6,1 Hz, 4H), 1,94 (dt, J = 13,5, 6,5 Hz, 2H), 1,70 (dt, J = 13,2, 6,4 Hz, 2H).

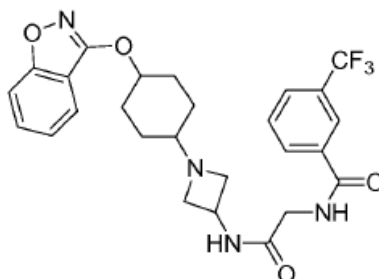
Etapas B: 4-(Benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[d]isoxazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 1H), 5,14 - 5,40 (m, 1H), 2,59 - 2,77 (m, 2H), 2,41 - 2,55 (m, 4H), 2,27 - 2,35 (m, 2H).

Etapas C: N-({1-[4-(Benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

25a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,47-7,69 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 7,19 a 7,30 (m, 1H), 4,98-5,11 (m, 1H), 4,44-4,65 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 7,5

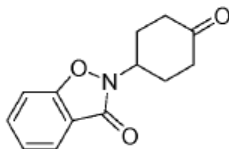
Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2,21 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 2H), 2,09 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H)₂

25b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,69 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,87 (m, 1H), 4,48 (quin, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 2H), 2,36 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,47 - 1,65 (m, 4H), 1,13 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 26: N-({1-[4-(3-Oxo-3H-benzo[d]isoxazol-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

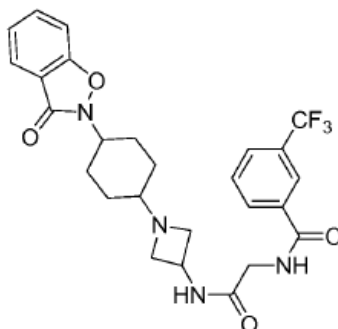
Etapas A: 2-(4-Oxo-ciclohexil)-benzo[d]isoxazol-3-ona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-benzo[d]isoxazol-3-ona (preparada como en el ejemplo 25, etapa A) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,85 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 2,55 - 2,61 (m, 4H), 2,21 - 2,37 (m, 4H).

Etapas B: N-({1-[4-(3-Oxo-3H-benzo[d]isoxazol-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(benzo[d]isoxazol-3-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

26a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

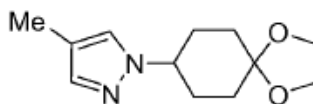
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,69 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,70 (m, 1H), 4,41 - 4,53 (m, 1H), 4,21 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 2,13 - 2,26 (m, 2H), 1,74 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,47 - 1,58 (m, 2H).

26b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,08 - 8,21 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,90 (m, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 4,53 - 4,70 (m, 1H), 4,41 - 4,53 (m, 2H), 4,13 - 4,22 (m, 2H), 3,53 - 3,75 (m, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 1H), 1,95 - 2,12 (m, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 2H), 1,16 - 1,32 (m, 2H), 0,87 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo 27: N-({1-[4-(4-Metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

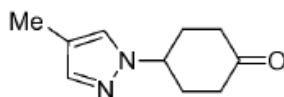
Etapas A: 1-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de 3-metil-pirazol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

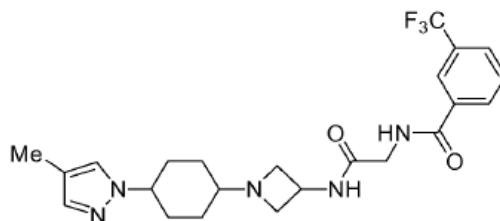
Etapla B: 4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-1H-pirazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Etapla C: N-({1-[4-(4-Metil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

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

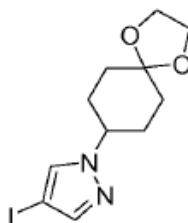
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,52 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 28: N-({1-[4-(4-Yodo-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

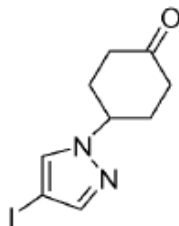
Etapla A: 4-yodo-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de 4-yodo-pirazol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 4H), 1,98 - 2,20 (m, 4H), 1,82 - 1,95 (m, 2H), 1,73 (dd, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H).

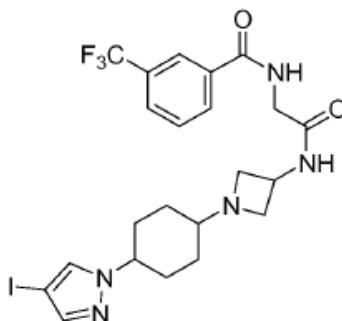
Etapla B: 4-(4-yodo-pirazol-1-il)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 4-yodo-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-pirazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,61 (tt, J = 10,1, 4,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,65 (m, 4H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 2,20 - 2,35 (m, 2H).

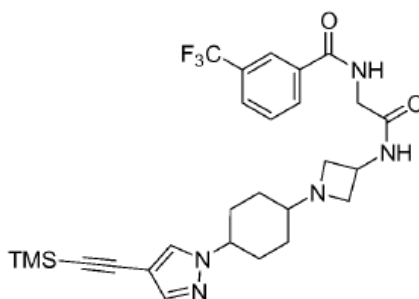
Etapas C: N-({1-[4-(4-Yodo-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(4-yodo-pirazol-1-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,45 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,29 (m, 1H), 3,88 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 2,02 - 2,28 (m, 2H), 1,75 - 1,88 (m, 2H), 1,45 - 1,74 (m, 4H).

Ejemplo 29: 3-Trifluorometil-N-({1-[4-(4-trimetilsilaniletinil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-benzamida



Una solución de N-({1-[4-(4-Yodo-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 28, 120 mg, 0,20 mmol), TMS-acetileno (Fluka, 20 mg, 0,40 mmol), $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf}$ (Aldrich, 16 mg, 0,02 mmol), CuI (Aldrich, 3,8 mg, 0,02 mmol) y Et_3N (56 μl , 0,40 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se purificó mediante purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos al 0%-100% con NH_3 en MeOH) dando como resultado el compuesto del título como un sólido blanco.

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

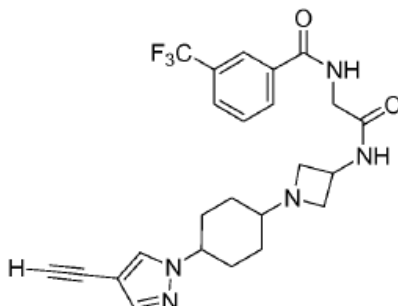
^1H RMN (MeOH) δ : 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 1H), 4,26 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 - 2,25 (m, 1H), 1,90 - 2,06 (m, 2H), 1,58 - 1,69 (m, 2H), 1,33 - 1,53 (m, 4H), -0,01 (s, 9H).

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

^1H RMN (MeOH) δ : 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,13 (br. s., 1H), 3,75 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,29 - 3,40 (m, 2H), 2,26 (s,

1H), 1,82 (s, 1H), 1,75 (br. s., 2H), 1,54 - 1,66 (m, 2H), 1,51 (br. s., 2H), 1,42 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Ejemplo 30: N-([1-f4-(4-Etínil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil-3-trifluorometil-benzamida



A una solución de 3-Trifluorometil-N-([1-f4-(4-trimetilsilaniletínil-pirazol-1-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 29, 52,5 mg, 0,09 mmol) en THF (4 ml) se añadió TBAF (Aldrich, 47 mg, 0,18 mmol) y la reacción se agitó a TA durante la noche seguido de purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos al 0%-100% con NH₃ 7N en MeOH) dando como resultado el compuesto del título como un sólido blanco.

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

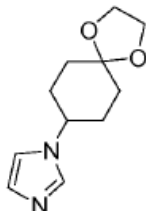
¹H RMN (MeOH) δ: 8,24 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,95 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,64 (m, 2H), 4,47 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,51 (br s, 1H), 2,38 (br. s., 1H), 2,20 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,53 - 1,75 (m, 4H).

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

¹H RMN (MeOH) δ: 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 3,54 - 3,67 (m, 2H), 3,43 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,31 (br s, 1H), 3,24 - 3,28 (m, 2H), 2,55 (br s., 1H), 2,34 - 2,46 (m, 2H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,40 - 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 31: N-[1-(4-Hidroxí-4-imidazol-1-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoyl]-metil-3-trifluorometil-benzamida

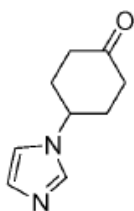
Etapas A: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-imidazol



A una solución de imidazol (Aldrich, 10,0 g, 14,6 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C se añadió NaH (Aldrich, 60% en aceite mineral 300 mg) y la reacción se calentó a TA seguido de calentamiento a 100°C durante la noche en un matraz equipado con un condensador de reflujo. La reacción se enfrió y se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío seguido de purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo en hexanos al 0%-50% con NH₃ en MeOH) dando como resultado el compuesto del título como un aceite amarillo.

¹H RMN (MeOH) δ: 7,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,98 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 2,00 - 2,14 (m, 4H), 1,87 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 2H).

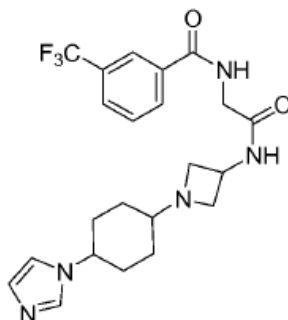
Etapas B: 4-imidazol-1-il-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-imidazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,38 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,95 (br. s., 2H), 1,76 - 1,94 (m, 2H), 1,53 - 1,74 (m, 2H).

Etapa C: N-[[1-(4-imidazol-1-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoyl]-metil]-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-imidazol-1-il-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

31a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

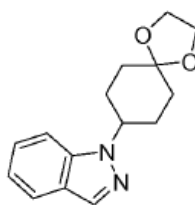
¹H RMN (MeOH) δ: 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,50 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 2,05 - 2,22 (m, 2H), 1,70 - 1,84 (m, 4H), 1,51 - 1,67 (m, 2H).

31b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (MeOH) δ: 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,97 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,88 (br s., 12H), 4,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,12 - 3,26 (m, 1H), 2,75 (br. s., 1H), 2,05 - 2,24 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 4H), 1,78 (br. s., 2H), 1,54 - 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 32: N-[[1-(4-Indazol-1-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoyl]-metil]-3-trifluorometil-benzamida

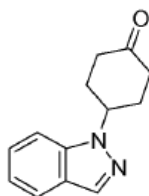
Etapa A: 1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-1H-indazol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de indano (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 31.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,92 - 4,05 (m, 4H), 2,32 - 2,53 (m, 2H), 2,01 - 2,17 (m, 2H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 2H).

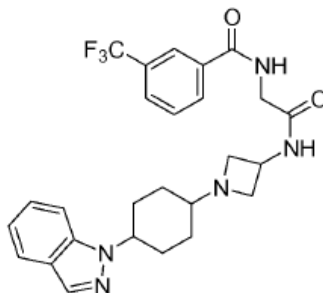
Etapa B: 4-Indazol-1-il-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1H-indazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,78 (m, 2H), 2,50 - 2,64 (m, 4H), 2,31 - 2,44 (m, 2H).

Etapas C: N-([1-(4-Indazol-1-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoyl]-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-indazol-1-il-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1.

32a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

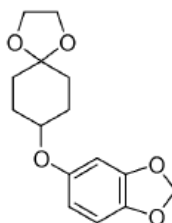
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,13 (s, 1H), 7,96 - 8,07 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,06 - 7,16 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,49 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,89 - 3,07 (m, 2H), 2,32 - 2,52 (m, 1H), 1,82 (br. s., 4H), 1,74 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,55 (t, J = 13,4 Hz, 2H).

32b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 2H), 7,56 - 7,65 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 1H), 6,57 - 6,72 (m, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 4,19 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 - 3,07 (m, 2H), 2,32 - 2,53 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,76 (br. s., 2H), 1,57 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 1,20 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 33: N-([1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoyl]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

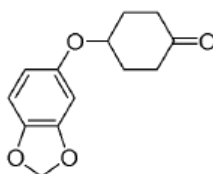
Etapas A: 5-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[1,3]dioxol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de sesamol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 31.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6,53 - 6,68 (m, 1H), 6,40 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 6,16 - 6,31 (m, 1H), 5,57 - 5,69 (m, 2H), 5,52 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,10 - 2,26 (m, 4H), 1,81 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 1,67 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

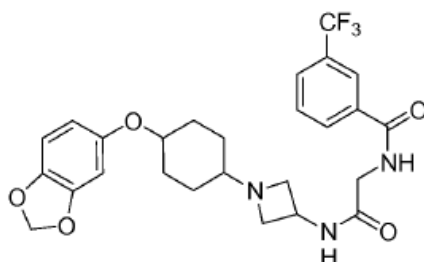
Etapas B: 4-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 5-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[1,3]dioxol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₃H₁₄O₄: 234,09; encontrado: 235,01 (M+H).

Etapla C: N-({1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

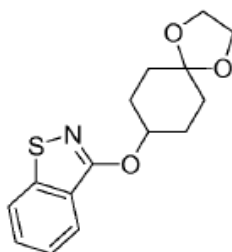


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,77 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,48 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,05 (br s., 2H), 3,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,90 - 3,11 (m, 2H), 2,51 (br s., 1H), 2,19 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H).

Ejemplo 34: N-({1-[4-(Benzo[d]isotiazol-3-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

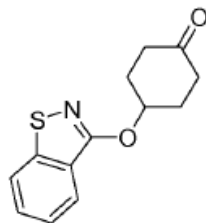
Etapla A: 3-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[d]isotiazol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de 1,2-benzisotiazol-3-ona (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 5,29 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 4H), 2,04 - 2,15 (m, 4H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 2H).

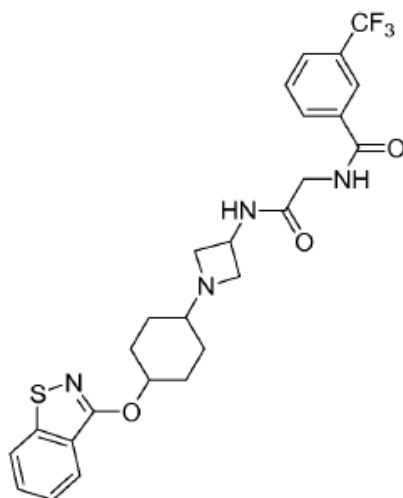
Etapla B: 4-(benzo[d]isotiazol-3-iloxi)-ciclohexanona



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección de 3-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-iloxi)-benzo[d]isotiazol (preparado como en la etapa anterior) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,53 - 5,62 (m, J = 5,6, 3,1, 3,1, 3,1, 3,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,77 (m, 2H), 2,34 - 2,51 (m, 4H), 2,21 - 2,34 (m, 2H).

Etapla C: N-({1-[4-(Benzo[d]isothiazol-3-iloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de 4-(benzo[d]isotiazol-3-iloxi)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

34a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

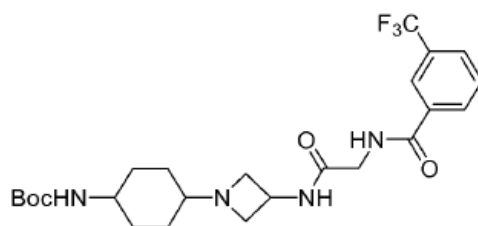
^1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 3H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 4,66 (br s., 1H), 4,42 - 4,57 (m, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,64 - 3,81 (m, 2H), 3,08 - 3,24 (m, 1H), 2,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,64 (br. s., 2H), 1,45 - 1,58 (m, 2H).

34b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (MeOH) δ : 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 7,37 (td, J = 7,5, 4,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,60 (m, 1H), 4,08 (br s., 1H), 3,68 - 3,81 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 2H), 2,27 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 1,45 - 1,59 (m, 2H), 1,13 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 35: (4-{3-[2-(3-trifluorometilbenzoilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Etapas A: éster terc-butílico del ácido {4-{3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil)-carbámico

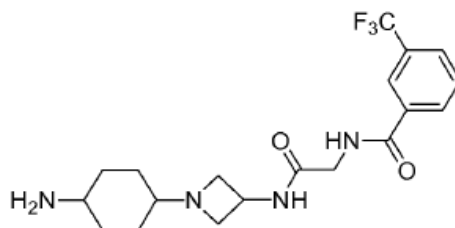


Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (Asta) y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

Fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (s, br, 1H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,72 (s, br, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,92 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (m, 2H).

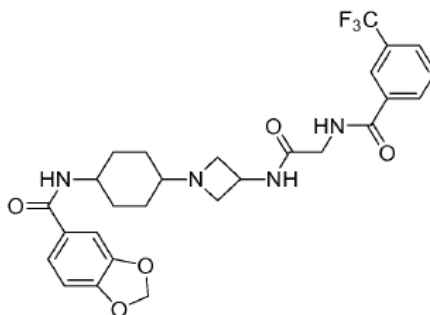
Etapas B: sal de TFA de N-[[1-(4-Amino-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida



Una solución de éster terc-butílico del ácido {4-{3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidín-1-il}-ciclohexil}-carbámico (isómero menos polar, preparado como en la etapa anterior 5,6 g, 11,2 mmol) en DCM 10 ml y TFA (10 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{19}H_{25}F_3N_4O_2$, 398; encontrado: 399 (M+H).

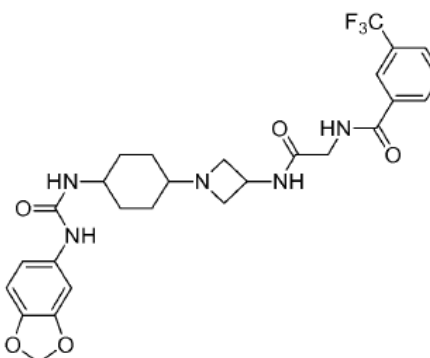
Etapas C: (4-{3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetil-amino]-azetidín-1-il}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico



Se añadió cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-carbonilo (Aldrich, 74 mg, 0,404 mmol) a una solución de sal de TFA de N-[[1-(4-amino-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en la etapa anterior 200 mg, 0,404 mmol) y TEA (170 μ l, 1,21 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas más y se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. A continuación, la reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con un "cóctel" de cloroformo/IPA (~3:1, v/v). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que a continuación 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 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 6H).

Ejemplo 36: N-((1-[4-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-ureido)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

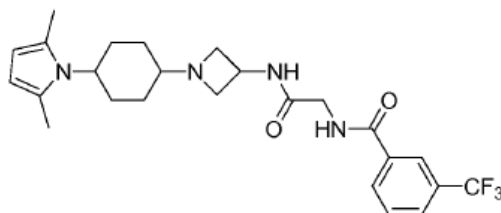


Se añadió 5-Isocianato-benzo[1,3]dioxol (Aldrich, 50 mg, 0,302 mmol) a una solución de sal de TFA de N-[[1-(4-amino-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida (150 mg, 0,302 mmol) y TEA (127 μ l, 0,906 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. A continuación, la reacción se repartió entre DCM y agua. 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 un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,22 (m, 2H).

Ejemplo 37: N-([1-[4-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoyl]-metil]-3-trifluorometil-benzamida

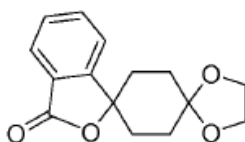


A una solución de sal del ácido N-[[1-(4-amino-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoyl]-metil]-3-trifluorometil-benzamida trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 35 Etapa B, 0,24 g, 0,4 mmol) en metanol (2 ml) se añadió DIEA (Aldrich, 0,21 ml, 1,2 mmol) y acetoniacetona (Aldrich, 0,06 ml, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación dieron un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc) para dar el isómero *cis* como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (1H, s), 8,00-8,02 (1H, d), 7,79-7,81 (1H, d), 7,58-7,62 (1H, t), 2,23-7,27 (1H, m), 6,72-6,74 (1H, d), 5,73 (2H, s), 4,53-4,58 (1H, m), 4,17-4,18 (2H, d), 3,84-3,90 (1H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 2,25-2,35 (8H, m), 1,37-1,77 (6H, m), LC/MS: 477,2 [M+H].

Ejemplo 38:

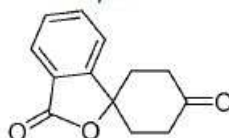
Etapas A:



Se echó, gota a gota lentamente, bromuro de iso-propil-magnesio (Aldrich, 2,0 M en THF, 10 ml, 20 mmol) en una solución de éster metílico del ácido 2-yodo-benzoico (Aldrich, 5,00 g, 19,2 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Después de la adición, la reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (Aldrich, 3,00 g, 19,2 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción a 0°C. La reacción se agitó durante otras 2 horas, se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo 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 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.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,01 (m, 4H).

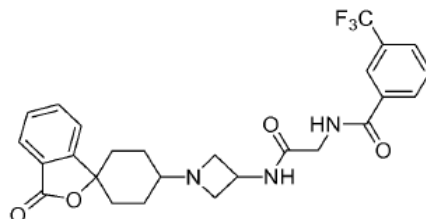
Etapas B:



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección del producto del Ejemplo 38, Etapa A utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,15 (m, 2H).

Etapas C:



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de la cetona preparada en el Ejemplo 38 Etapa B y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

38a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

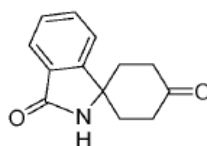
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

38b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 39:

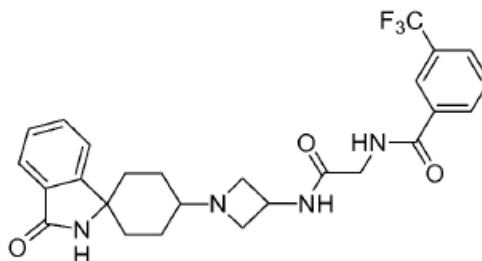
Etapa A:



Se trató ácido 4-Oxo-1-fenil-ciclohexanocarboxílico (Aldrich, 2,00 g, 9,17 mmol), con DPPA (Aldrich, 18,3 mmol) y TEA (2,56 ml, 18,3 mmol) en tolueno (10 ml) a reflujo durante 4 horas. Una vez enfriada la reacción a temperatura ambiente, se añadieron solución acuosa de HCl 1N (~5 ml) y THF (5 ml) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre bicarbonato sódico saturado y DCM. 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 producto como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (m, 4H), 6,56 (s, br, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,45 (m, 2H).

Etapa B:



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de la cetona del Ejemplo 39 Etapa A y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

39a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

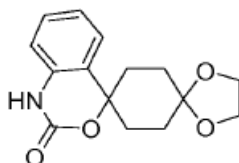
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,35 (s, br, 1H), 2,30 (dd, J = 9,0, 3,5 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

39b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, *d4*-MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,45 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,35 (m, 1H).

5 **Ejemplo 40:**

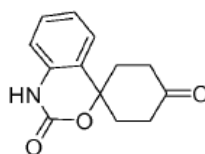
Etapas A:



Se echó, gota a gota lentamente, *n*-BuLi (2,5 N en hexanos, 19 ml, 46 mmol) en una solución de éster terciario del ácido (2-bromo-fenil)-carbámico (Aldrich, 5,00 g, 18,5 mmol) en THF (25 ml) a -78°C . Después de la adición, la reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se añadió una solución de 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona (Aldrich, 2,89 g, 18,5 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción a -78°C . La reacción se agitó durante 2 horas más y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió *t*-BuOK sólido (Aldrich, ~4 g, 37 mmol), y la reacción se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se interrumpió con solución saturada de NH_4Cl . El disolvente se eliminó a vacío y el residuo 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 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 producto como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,45 (s, br, 1H), 7,25 (dt, *J* = 7,0, 3,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 7,0, 3,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H).

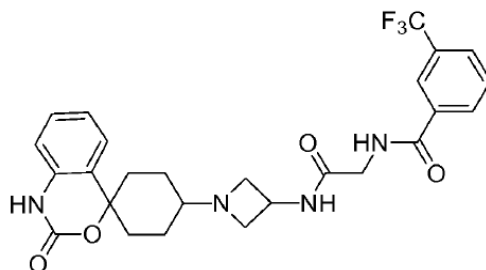
Etapas B:



El compuesto producto se preparó como un sólido blanco a partir de la desprotección del acetal preparado en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,51 (s, br, 1H), 7,25 (dt, *J* = 7,0, 3,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 7,0, 3,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,21 (m, 2H).

Etapas C:



Los compuestos productos se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de la cetona de la etapa B y *N*-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

40a: fracción menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

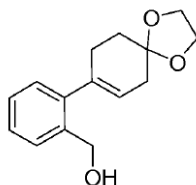
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, br, 1H), 8,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,30- 2,15 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

40b: fracción más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,90 (s, br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,85 (m, 6H).

Ejemplo 41: N-[(1-3'H-Espiro[ciclohex-1,1'-isobenzofuran]-4-il-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida

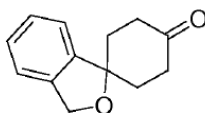
Etapas A: [2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)fenil]-metanol



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir de (2-yodo-fenil)-metanol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 38.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{15}H_{18}O_3$: 246,13; encontrado: 247,0 (M+H).

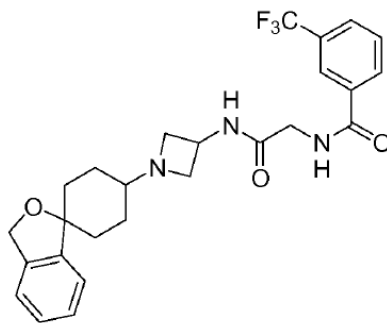
Etapas B: 3'H-Espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-ona



A una solución de [2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-fenil]-metanol (1 g, 4,06 mmol, preparado como en la etapa anterior) en DCM (2 ml) se añadió TFA (8 ml) y se agitó a TA, 2 horas, seguido de eliminación del disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{13}H_{14}O_2$: 202,02; encontrado: 202,2 (M+H).

Etapas C: N[(1-3'H-Espiro[ciclohex-1,1'-isobenzofuran]-4-il-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida



Los compuestos del título se prepararon como sólidos blancos a partir de la aminación reductora de la cetona de la etapa B y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (preparada como en el Ejemplo 2 Etapa C) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

41a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,08 - 8,19 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 3H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,51 - 4,66 (m, 1H), 4,15 - 4,20 (m, 2H), 3,59 - 3,73 (m, 2H), 2,44 (br s, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 1H), 1,82 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 4H), 1,43 (s, 2H).

41b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,14 (br. s., 1H), 7,96 - 8,08 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,74 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 7,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 5,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,48 - 4,60 (m, 1H), 4,17 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,57 - 3,74 (m, 2H), 2,83 - 3,02 (m, 2H), 1,89 - 2,04 (m, 1H), 1,82 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,49 - 1,62 (m, 2H), 1,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 42: 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 de MCP-1 en células THP-1

Se obtuvieron células THP-1 de la línea celular de monocitos humanos de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 (RPMI: medio de crecimiento para el cultivo celular del Roswell Park Memorial Institute) complementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada a 37°C. La densidad celular se mantuvo entre 0,53 x 10⁶ células/ml.

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

En la Tabla 1 se enumeran los valores de CI₅₀ 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 CI₅₀ para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona a una concentración de ensayo de 25 µM.

TABLA 1

CI₅₀ de la inhibición de la unión de MCP-1 (µM)

Tabla 1

Ejemplo	Unión a CCR2 (nM)
1a	130
2a	230
3	2.200
4	5.900
5a	24.000
6a	380
7a	2.700
8a	430
9	1.600
10	1.000
11	280
12a	820
13a	100
14	280
15a	5.400
16	7.100
17a	2.860
18a	330
19	66
20	110
21a	6.500
22a	1.100
23	410
24a	680
25a	340
26a	95
27a	170
28	110
29a	21
30a	88
31a	340
32a	510
33	410
34a	290
35	430
36	1.500
37	9.000
38a	920
39a	1.500
40a	2.200
41a	80

Ejemplo 43: Animales.

Se generaron ratones knock out para CCR2 de ratón/knock in para CCR2 humano utilizando clones de células madre embrionarias 129Sv/Evbrd diana inyectados en ratones C57BL/6. La expresión de la transcripción de *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 hasta el contexto genético C57BL/6 continuó hasta la octava generación. Los ratones transgénicos se alojaron en unas instalaciones específicas libres de patógenos, con control de temperatura, con 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 aprobados por el comité institucional para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

Ejemplo 44: Ensayo murino de migración celular *in vivo*.

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

Ejemplo 45: Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones.

Se administra a los animales por vía oral vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg, dos veces al día. Una hora más tarde, se inyecta a los animales por vía intraperitoneal tioglicolato estéril (25 ml/kg, 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. En el instante temporal 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 el análisis cytospin después de la tinción 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.

Ejemplo 46: Atracción de monocitos inducida por MCP-1 hacia las vías respiratorias de ratones.

Se trata a los animales por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg, dos veces al día. 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 el lavado broncoalveolar (BAL) total utilizando 1,4 ml de PBS enfriado en 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 análisis cytospin después de la tinción 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 47: Obesidad inducida por una dieta rica en grasas e insulinoresistencia en ratones.

La obesidad se induce mediante una dieta rica en grasas que obtiene 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, se alimenta a los animales con una dieta granulada convencional, en la que el 5% de las calorías se proporcionan en forma de grasa. Se asignan al azar los animales obesos en función del peso corporal y la masa adiposa. Se trata a los animales obesos por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg, dos veces al día. Se supervisan el peso corporal, la ingesta de alimentos y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. La masa corporal se determina mediante un analizador de RMN (Burker MiniSpec). 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 después de 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 supervisa 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 48: Modelo de asma alérgica en ratones.

Se sensibiliza a los animales mediante inyección intraperitoneal a 10 µg de ovoalbúmina de pollo (OVA) absorbida a 1 mg de Imject® en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) los días 0 y 5. Los animales de control reciben PBS intraperitoneal. Se provoca 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 provoca a los animales de control con PBS de manera similar. Los animales sensibilizados con OVA reciben vehículo (Metocel al 0,5%) o antagonistas de CCR2 por vía oral a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 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 realiza el recuento de células totales. El número de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos se determina utilizando un análisis cytopspin después de la tinción 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)

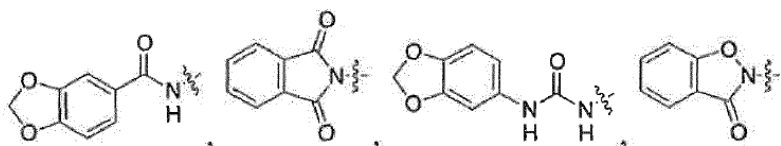
5



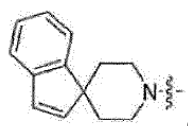
15

X es H, F, OH o NH₂;
R¹ es

20



30



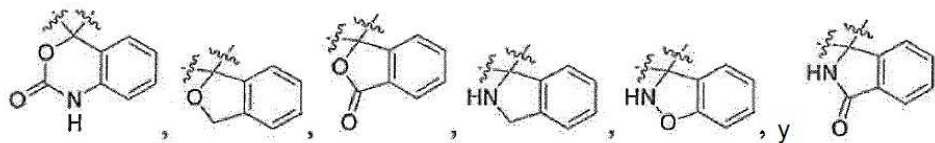
35

-O-benzisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzotiazolilo, -O-benzoxazolilo, -O-benzofurilo, -O-indolilo, -O-benzoimidazolilo, -O-indazolilo, -O-furilo, -O-imidazolilo, -O-oxazolilo, -O-isoxazolilo, -O-tiofenilo, -O-benzotiofenilo, -O-tiazolilo, -O-isotiazolilo, -O-piridazilo, -O-pirazolilo, -O-pirrolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo, pirazol-1-ilo, indol-1-ilo, piridaz-1-ilo o pirrol-1-ilo:

40

como alternativa, R^1 y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

45



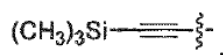
50

en el que cualquier grupo R^1 puede estar sustituido con hasta dos grupos metilo, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: Oalquilo $C_{(1-4)}$, Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3 , OCH_2Ph , F, I, CN, Cl, OCF_3 , CF_3 , CH_2CN , alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CF_3 , $N(alquilo\ C_{(1-4)})_2$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, $Si(CH_3)_3$,

55



60



65

SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂,
NH₂SO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHCOalquilo C₍₁₋₄₎, NHCONH₂,
NHCONHalquilo C₍₁₋₄₎, y Br;

R^2 es alquilo $C_{(1-4)}$, NH_2 , NO_2 , $NHCH_2CH_2OH$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, CN , F , Cl , Br , CF_3 , cicloalquilo, heterociclilo, OCF_3 , OCF_2H , CF_2H u Oalquilo $C_{(1-4)}$;

R^3 es H , F , Cl , CF_3 u Oalquilo $C_{(1-4)}$; como alternativa, R^2 y R^3 pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

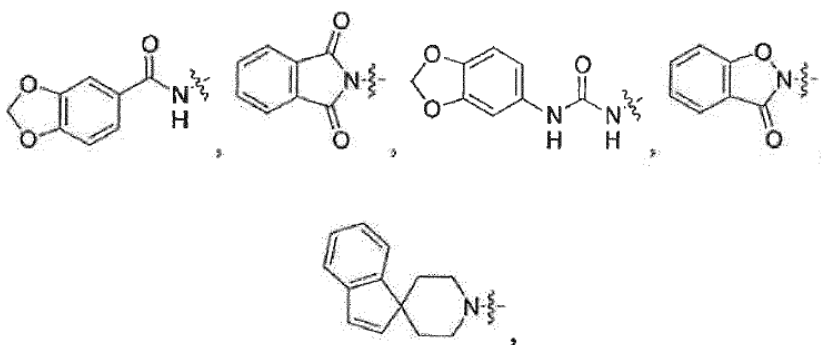
R^4 es H , Oalquilo $C_{(1-4)}$ o F ;

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

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que:

X es H , F u OH ;

R^1 es

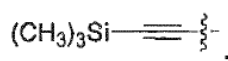


-O-benzoisotiazol-3-ilo, -O-benzoisoxazolilo, -O-benzotiazolilo, -O-benzoxazolilo, -O-benzofurilo, -O-indolilo, -O-benzoimidazolilo, -O-indazolilo, -O-furilo, -O-imidazolilo, -O-oxazolilo, -O-isoxazolilo, -O-tiofenilo, -O-benzotiofenilo, -O-tiazolilo, -O-isotiazolilo, -O-piridazilo, -O-pirazolilo, -O-pirrolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo, pirazol-1-ilo, indol-1-ilo, piridaz-1-ilo o pirrol-1-ilo;

en el que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con Br , F , Cl , OH , CN , OCF_3 , CF_3 , Oalquilo $C_{(1-4)}$ o alquilo $C_{(1-4)}$;

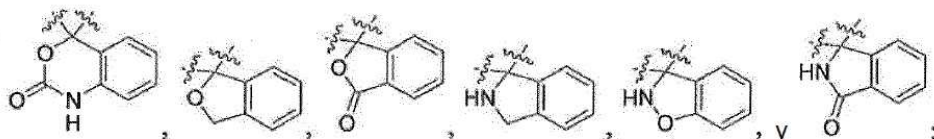
en el que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH_3 ; en el que dicho piridon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Cl , OH , CN , OCF_3 , CF_3 , alquilo $C_{(1-4)}$, F , I u Oalquilo $C_{(1-4)}$; en el que dicho pirimidon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Br , F , I , Cl , OH , CN , OCF_3 , CF_3 , Oalquilo $C_{(1-4)}$ o alquilo $C_{(1-4)}$; y

en el que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F , I ,



o alquilo $C_{(1-4)}$;

como alternativa, R^1 y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R^2 es alquilo $C_{(1-4)}$, NH_2 , NO_2 , $NHCH_2CH_2OH$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, $N(SO_2CH_3)_2$, CN , F , Cl , Br , CF_3 , pirrolidinilo, OCF_3 , OCF_2H , CF_2H u Oalquilo $C_{(1-4)}$;

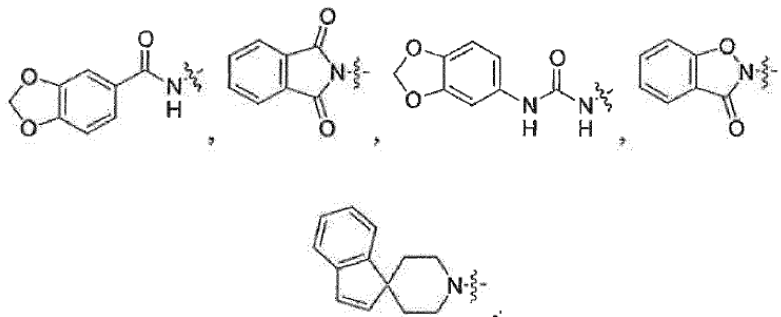
R^3 es H , F , Cl , CF_3 u Oalquilo $C_{(1-4)}$; como alternativa, R^2 y R^3 pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;

R^4 es H , OCH_3 o F ;

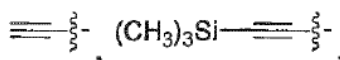
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

X es H o F;
R¹ es

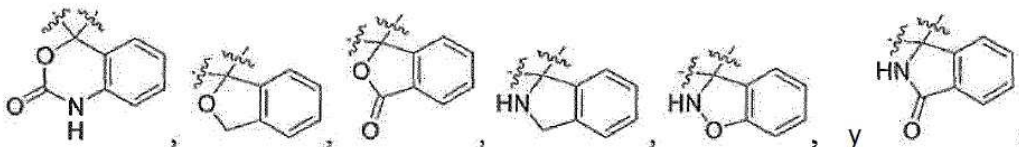


-O-benzoisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo o pirazol-1-ilo, en el que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con Br, F, I, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; en el que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃; en el que dicho piridon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, alquilo C₍₁₋₄₎, F u Oalquilo C₍₁₋₄₎; en el que dicho pirimidon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Br, F, Cl, OH, CN, OCF₃, CF₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; y en el que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F,



o alquilo C₍₁₋₄₎;

como alternativa, R¹ y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



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

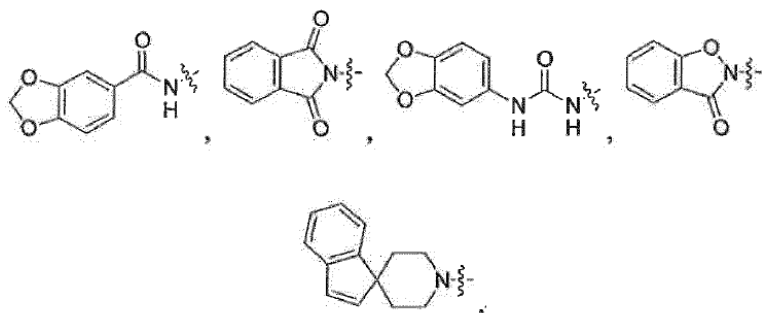
R³ es H, F, Cl, CF₃ u OCH₃; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto con el fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;

R⁴ es H o F;

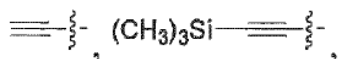
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

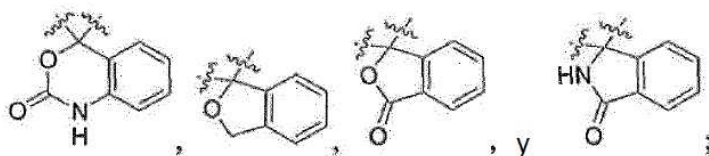
X es H;
R¹ es



-O-benzisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo o pirazol-1-ilo, en el que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con Oalquilo C₍₁₋₄₎ o alquilo C₍₁₋₄₎; en el que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃; en el que dicho piridon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, CF₃, alquilo C₍₁₋₄₎, F u Oalquilo C₍₁₋₄₎; en el que dicho pirimidon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Br; y en el que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F,



o alquilo C₍₁₋₄₎;
como alternativa, R¹ y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

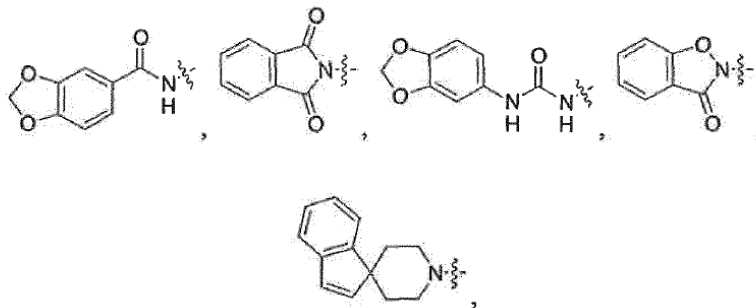


R² es F, Br, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, pirrolidinilo, piridinilo, OCH₃;
R³ es H;
R⁴ es H;

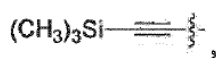
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que:

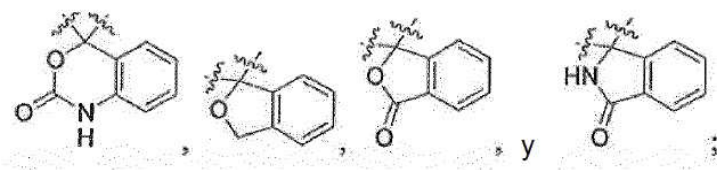
R¹ es



-O-benzisotiazol-3-ilo, -O-benzisoxazolilo, -O-benzo[1,3]dioxolilo, -O-pirimidilo, indazol-1-ilo, -O-piridilo, imidazol-1-ilo, piridon-1-ilo, pirimidon-1-ilo o pirazol-1-ilo, en el que dicho -O-piridilo está opcionalmente sustituido con OCH₃ o CH₃;
en el que dicho imidazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃; en el que dicho piridon-1-ilo está opcionalmente sustituido con Cl, OH, CN, CF₃, CH₃, F u OCH₃;
en el que dicho pirimidon-1-ilo o dicho -O-pirimidilo está opcionalmente sustituido con Br; y
en el que dicho pirazol-1-ilo está opcionalmente sustituido con F,



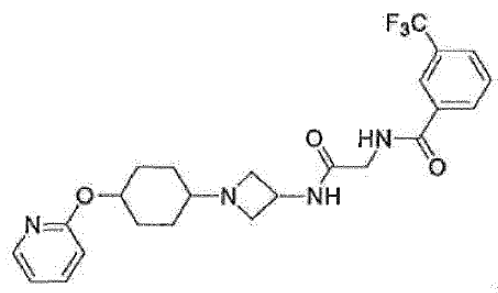
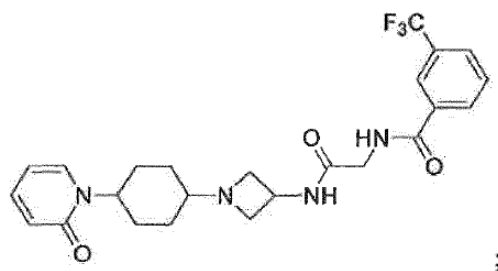
o CH₃;
como alternativa, R¹ y X pueden formar, junto con el carbono al que están fijados, un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



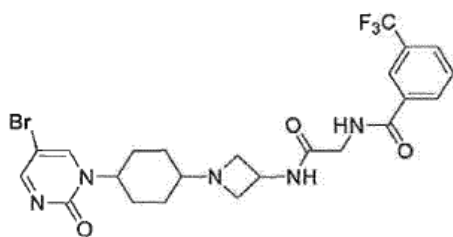
10 R^2 es CF_3 ;

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

15 6. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



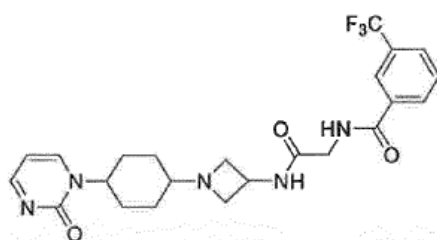
5



;

10

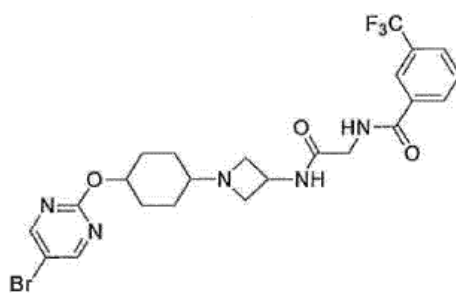
15



;

20

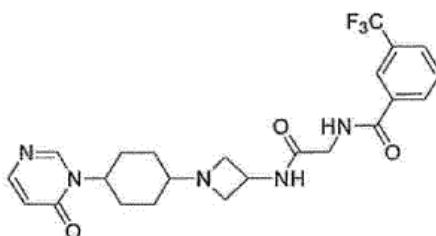
25



;

35

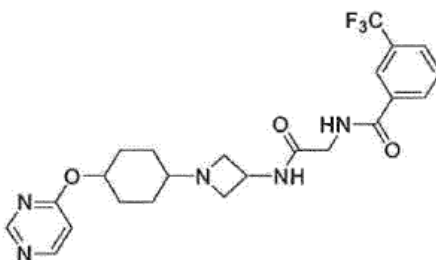
40



;

45

50



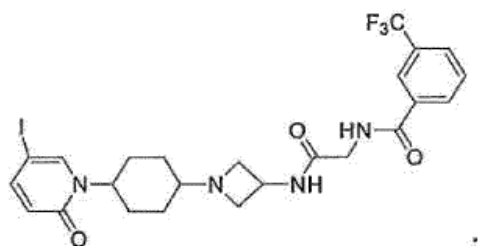
;

55

60

65

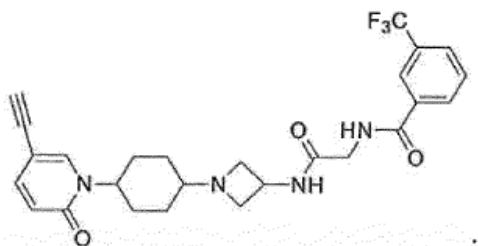
5



;

10

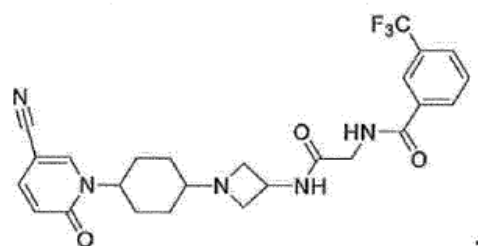
15



;

20

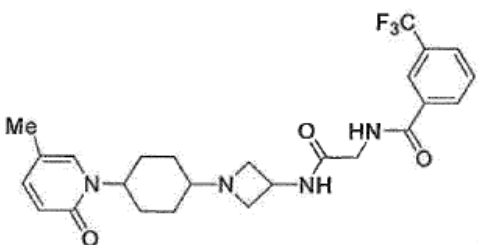
25



;

30

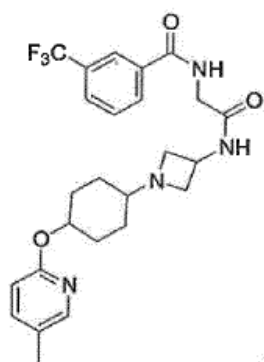
35



;

40

45



;

50

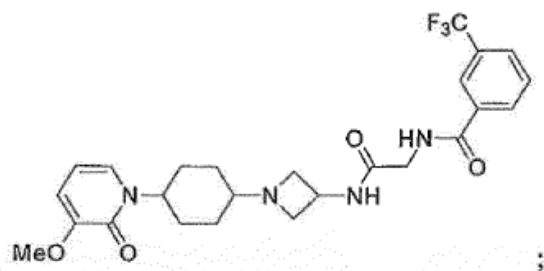
55

60

65

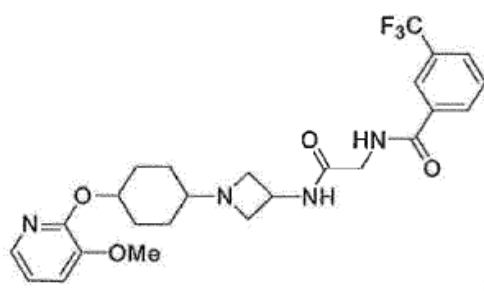
5

10



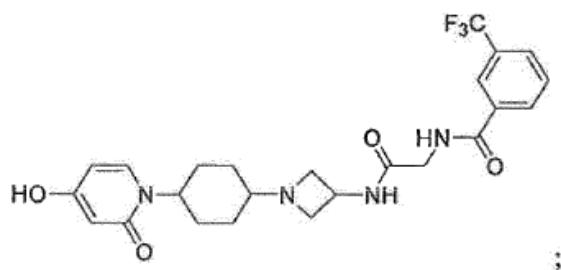
15

20



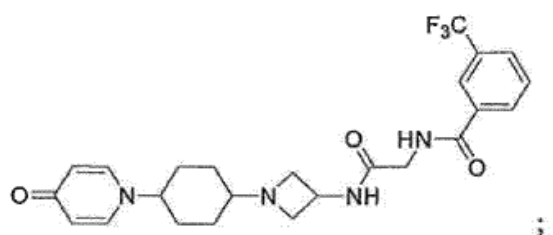
25

30



35

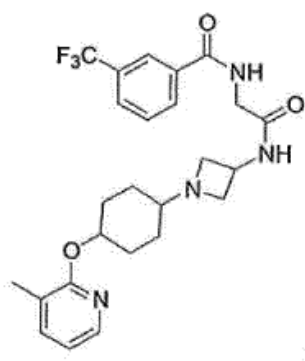
40



45

50

55



60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

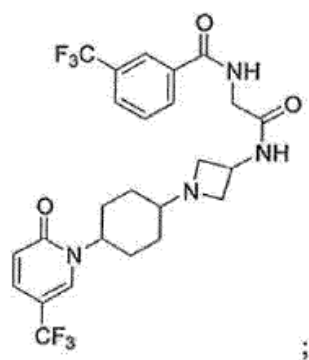
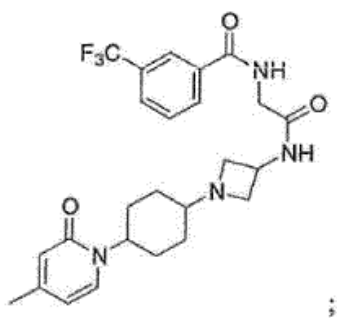
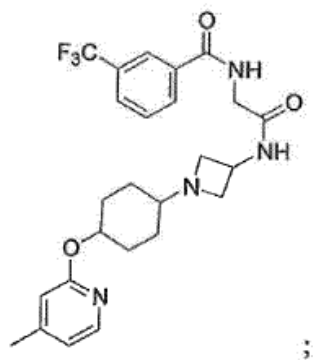
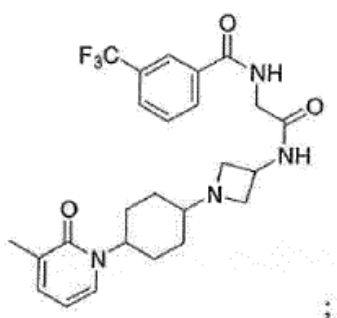
45

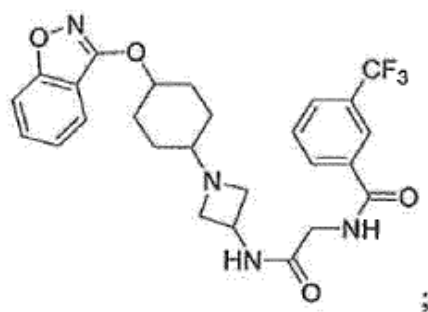
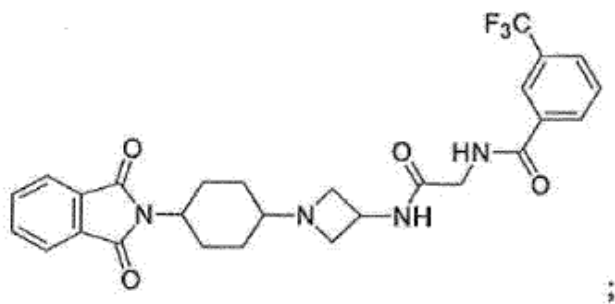
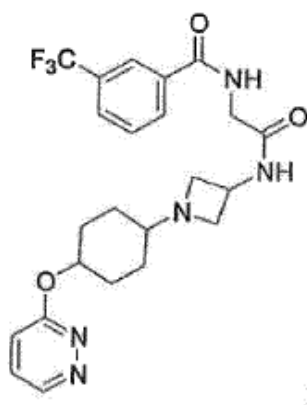
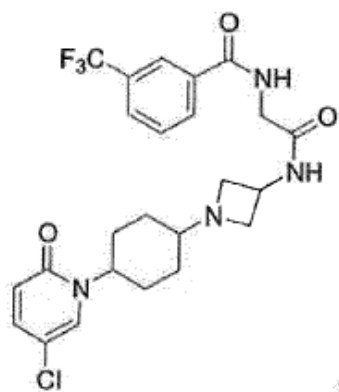
50

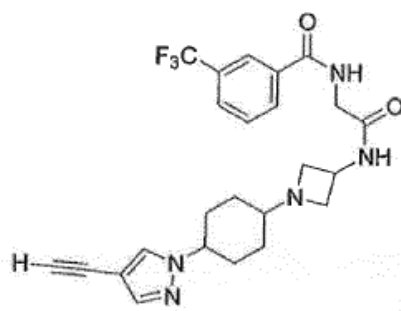
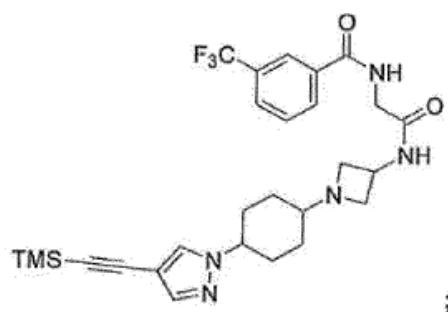
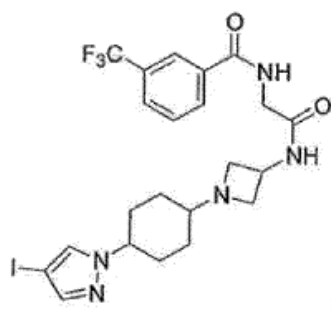
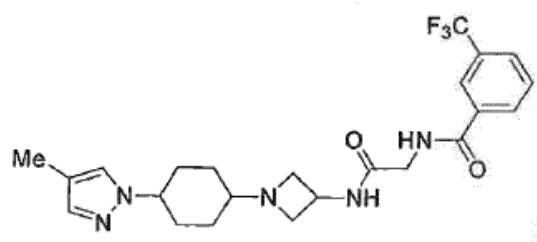
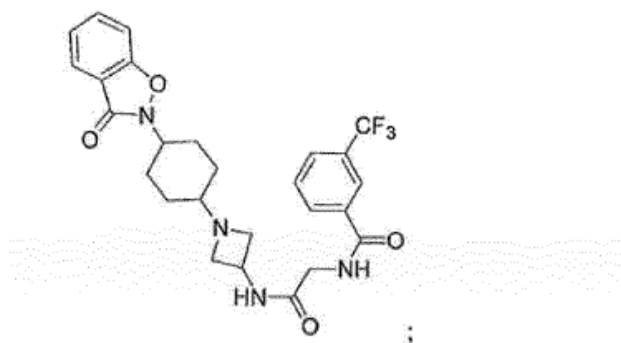
55

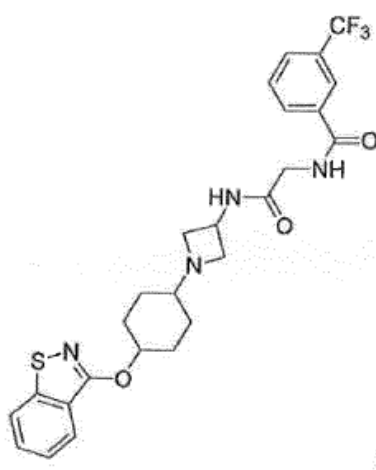
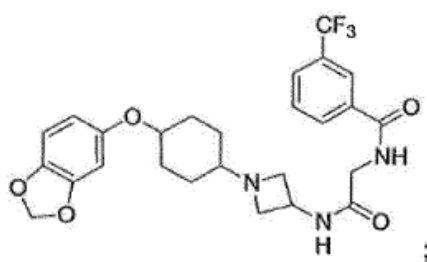
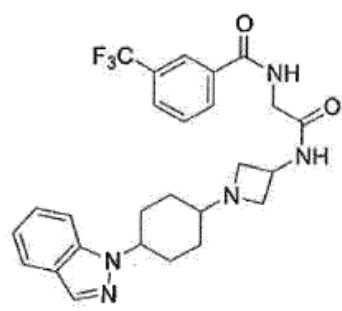
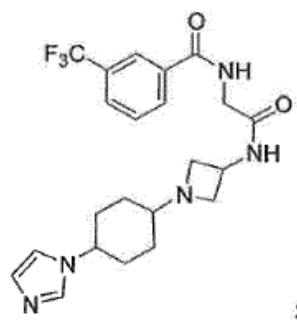
60

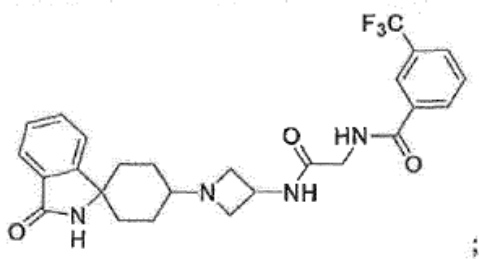
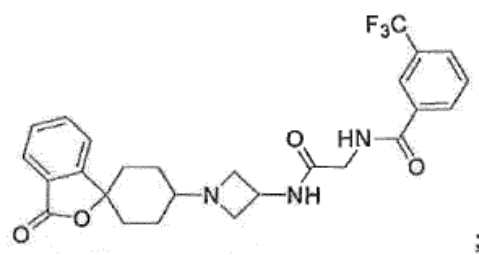
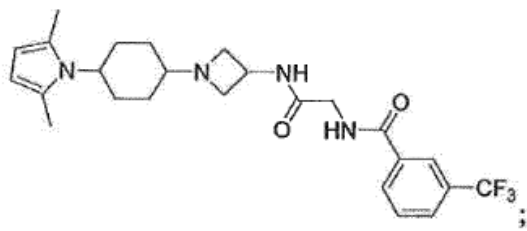
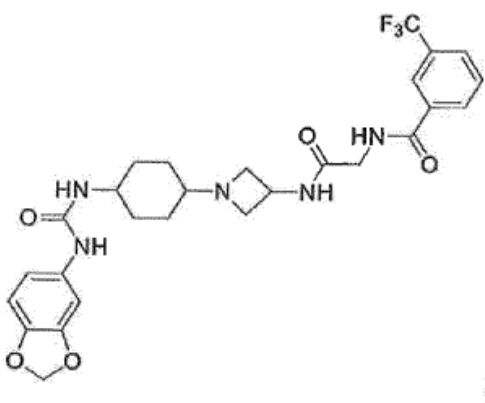
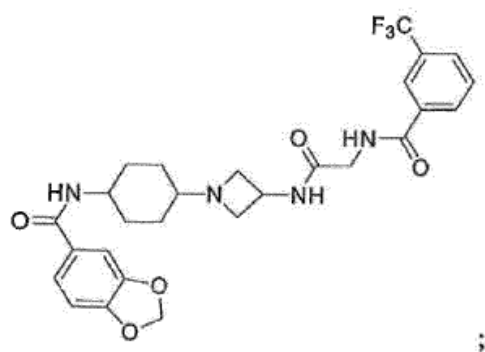
65

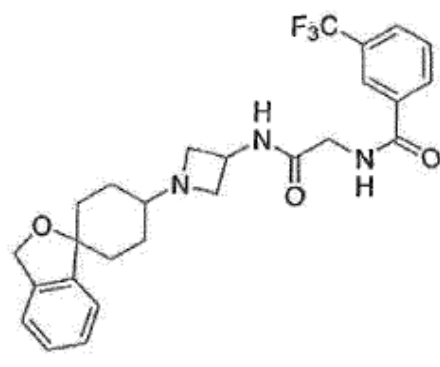
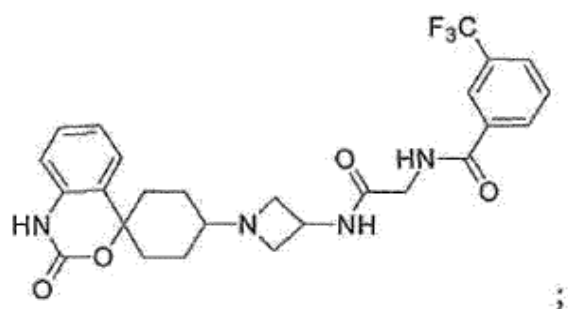






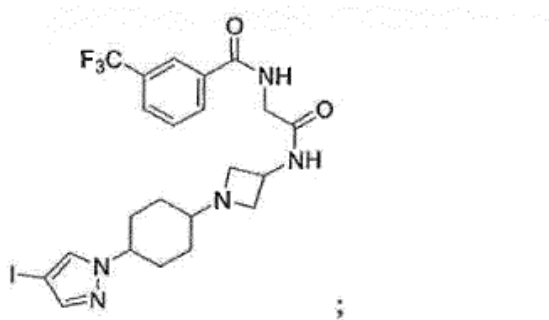
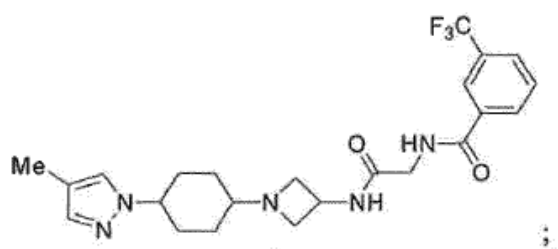


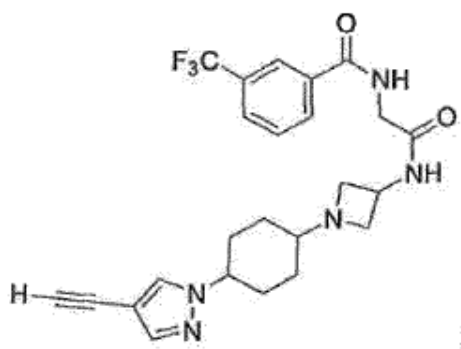
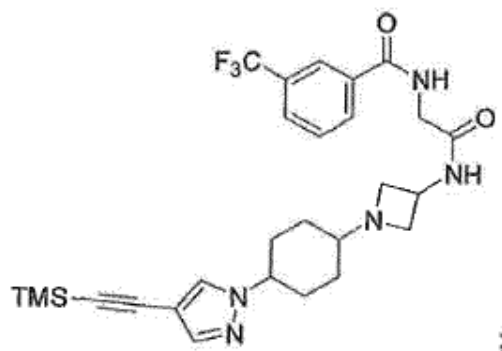




y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

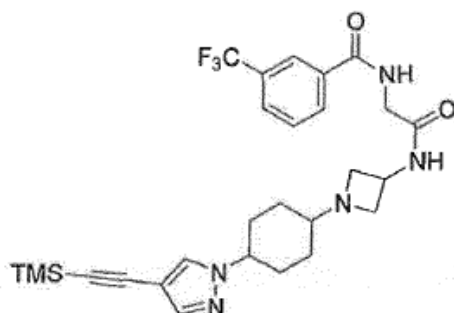
7. Compuesto según la reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en:





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

8. Compuesto según la reivindicación 7, que es

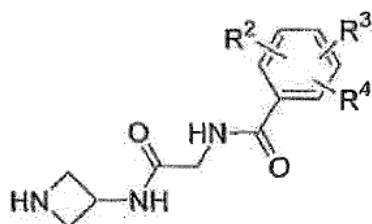


y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

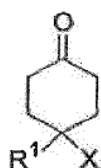
9. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto según 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)

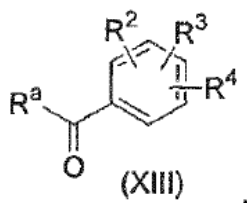


con un compuesto de Fórmula (VI)

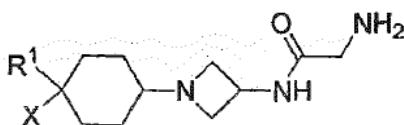


en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

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



en el que R_a es OH o Cl, con



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

13. Compuesto según 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.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: 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 aloinjertos de órganos, 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 reperusión, la glomerulonefritis, los tumores sólidos y los cánceres, la leucemia

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

- 5 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: 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