(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 543 908**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61P 3/10***	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	***A61P 11/06***	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/416	(2006.01)		
A61K 31/423	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61P 1/02	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011** **E 11726605 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2580208**

(54) Título: **Antagonistas ciclohexil-azetidinílicos de CCR2**

(30) Prioridad:

09.06.2010 US 353003 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.08.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ZHANG, XUQING;
SUI, ZHIHUA y
LANTER, JAMES C.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 543 908 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas ciclohexil-azetidinílicos de CCR2

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos ciclohexil-azetidinílicos sustituidos, que son antagonistas del receptor de citocina quimioatrayente 2 (CCR2), a composiciones farmacéuticas y a métodos para uso de los mismos. Más particularmente, los antagonistas de CCR2 que se describen en el presente documento son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CCR2 es un miembro de la familia de receptores GPCR, como lo son todos los receptores de quimiocinas conocidos, y es expresado por los monocitos y los linfocitos T de memoria. La cascada de señalización de CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLCβ2), proteínas quinasas (PKC) y quinasas de lípidos (PI-3 quinasa).

Las citocinas quimioatrayentes (es decir, las quimiocinas) son proteínas relativamente pequeñas (8 kD-10 kD), que estimulan la migración de las células. La familia de quimiocinas se divide en cuatro subfamilias en base al número de residuos de aminoácidos entre las cisteínas primera y segunda altamente conservadas. La proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (donde CC representa que la subfamilia tiene las 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 de monocitos y linfocitos (es decir, la quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 es expresada 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, incluidos el factor α de necrosis tumoral (TNF-α), la interleucina 1 (IL-1), la IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimiocinas CXC, donde CXC representa un residuo aminoacídico entre las cisteínas primera y segunda), la IL-12, metabolitos de ácido araquidónico (por ejemplo, PGE_2 y LTB_4), radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas de la matriz y componentes del complemento.

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

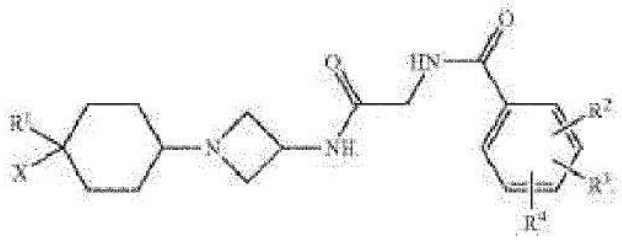
La migración de monocitos es inhibida por antagonistas de MCP-1 (anticuerpos o fragmentos solubles inactivos de MCP-1), que han demostrado inhibir el desarrollo de la artritis, el asma y la uveítis. Los ratones knock out (KO) para MCP-1 y para CCR2 han demostrado que la infiltración de monocitos en lesiones inflamatorias se reduce significativamente. Además, tales ratones KO son resistentes al desarrollo de la encefalomielitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humano), el asma inducida por alérgenos de cucaracha, la aterosclerosis y la uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y 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 de la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

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

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 la inflamación.

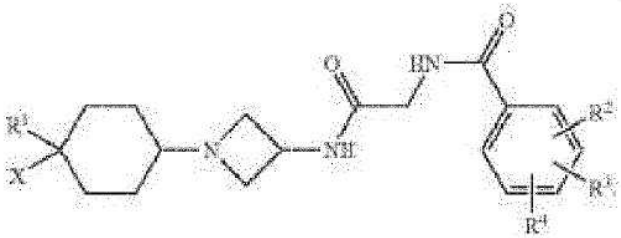
En el documento WO 2010/121036 se describen compuestos de Fórmula (N) en los que: X, R1, R2, R3 y R4 son como se definen en la memoria descriptiva. La invención también comprende un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno es la diabetes de tipo II, la obesidad y el asma. La invención también comprende un método para inhibir la actividad de CCR2 en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (N).

Fórmula (N)



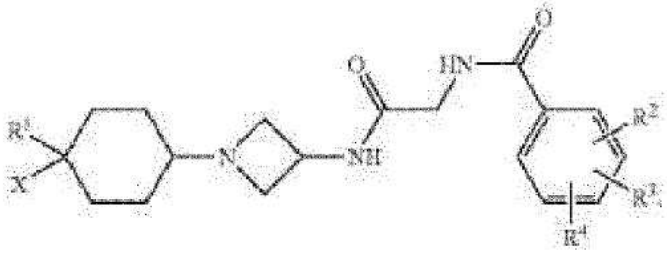
En el documento WO 2010/121011 se describen compuestos de Fórmula (M), en los que: X, R1, R2, R3 y R4 son como se definen en la memoria descriptiva. La invención también comprende un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno es la diabetes de tipo II, la obesidad y el asma. La invención también comprende un método para inhibir la actividad de CCR2 en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (M).

Fórmula (M)



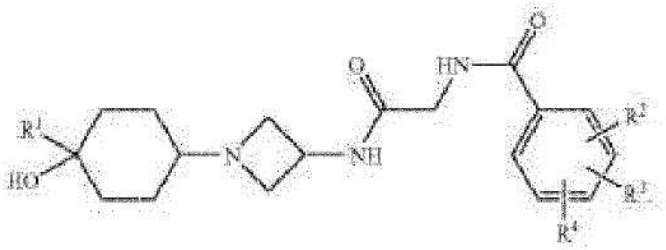
En el documento WO 2010/121046 se definen compuestos de Fórmula (P) en los que: X, R1, R2, R3 y R4 son como se definen en la memoria descriptiva. La invención también comprende un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno es la diabetes de tipo II, la obesidad y el asma. La invención también comprende un método para inhibir la actividad de CCR2 en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (P).

Fórmula (P)

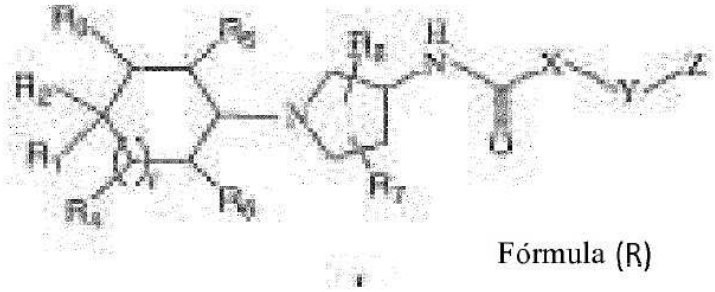


En el documento WO 2010/068663 se describen compuestos de Fórmula (Q) en los que: R1, R2, R3 y R4 son como se definen en la memoria descriptiva. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (Q) y métodos para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2, por ejemplo, la diabetes de tipo II, la obesidad o el asma, mediante la administración de los compuestos de fórmula (Q).

Fórmula (Q)



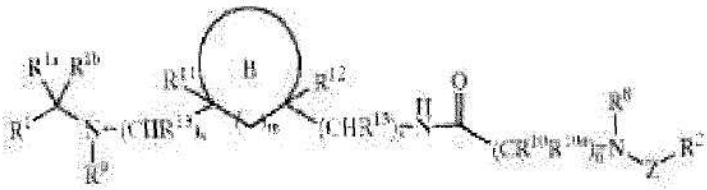
El documento WO 2004/050024 se refiere a derivados 3-aminopirrolidínicos de fórmula (R): X~Y /Z I (en los que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X, Y y X son como se definen en el presente documento) que son útiles como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas, tal como el receptor CCR2 y/o CCR5.



Fórmula (R)

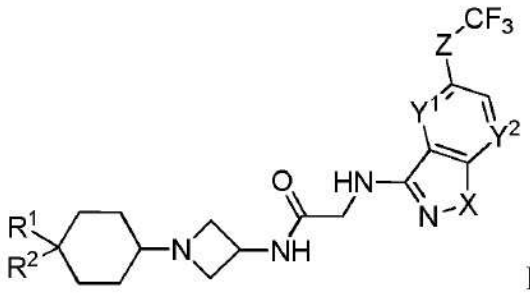
En el documento US 2003/004151 se describen moduladores de MCP-1 de fórmula (S): o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Fórmula (S)



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

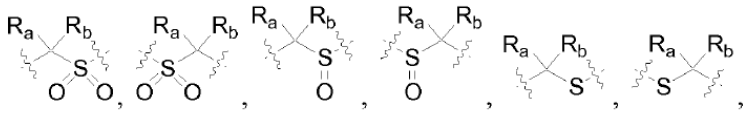
La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)

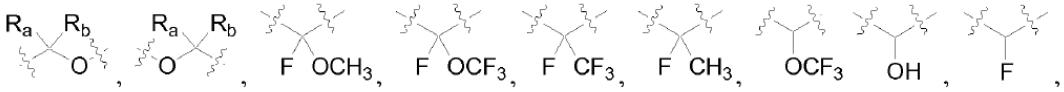


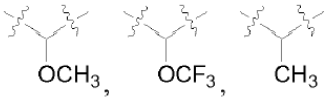
Fórmula (I)

en los que:

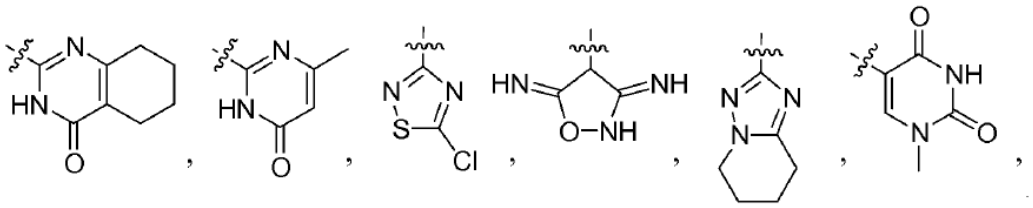
X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2heteroarilo, CH_2heterociclilo, CH_2cicloalquilo, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$; en los que dicho heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F, OCH_3, CH_3 y OH;
Y^1 e Y^2 son CH o N, siempre que ni Y^1 ni Y^2 sea N;
Z es O, CH_2, S, S(O), SO_2,







o un enlace directo; en los que los R_a independientemente están seleccionados del grupo que consiste en: H, OH, F, CH_3, CF_3, OCF_3 y OCH_3;
R^1 es

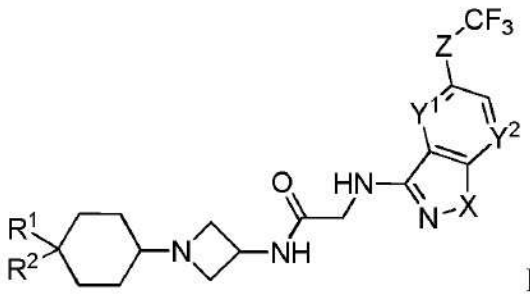


piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, o NHBOC, o piridonilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, o piridonilo, puede estar opcionalmente sustituido con dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste

en: $CH_2C(O)NH_2$, alcoxi $C_{(1-4)}$, Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3, OCH_2Ph, F, CN, Cl, OCF_3, CF_3, CH_2CN, alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CF_3, N(alquilo $C_{(1-4)})_2$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, $Si(CH_3)_3$, -C≡CH, SCH_3, $S(O)CH_3$, SO_2CH_3, pirrolidinilo, OH, NH_2, NHCN, CO_2H, $CONH_2$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, $N(SO_2CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHC(O)CF_3$, NHalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCO_2H$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, NHCOalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCONH_2$, NHCONHalquilo $C_{(1-4)}$, y Br;
R^2 es F, NH_2, H u OH;
y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

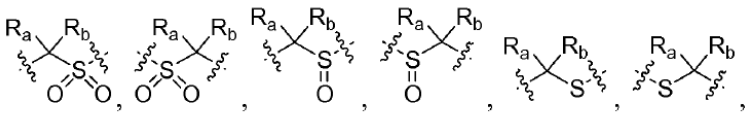
La invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I)

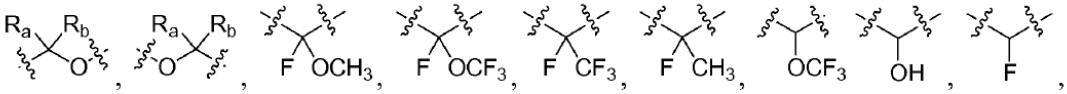


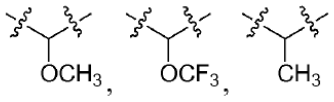
Fórmula (I)

en los que:

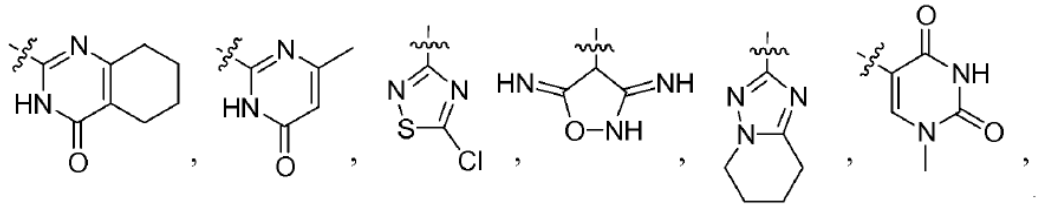
X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2heteroarilo, CH_2heterociclilo, CH_2cicloalquilo, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$; en los que dicho heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F, OCH_3, CH_3 y OH;
Y^1 e Y^2 son CH o N, siempre que ni Y^1 ni Y^2 sea N;
Z es O, CH_2, S, S(O), SO_2,







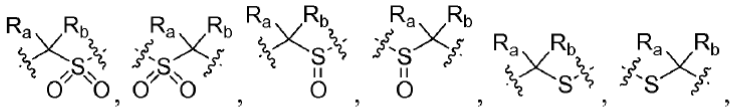
o un enlace directo; en los que los R_a independientemente están seleccionados del grupo que consiste en: H, OH, F, CH_3, CF_3, OCF_3 y OCH_3;
R^1 es

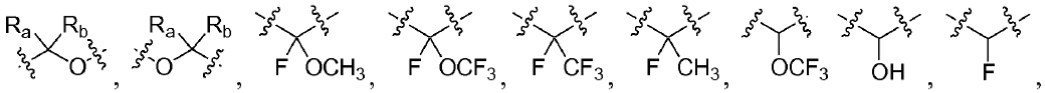


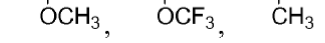
piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, o NHBOC, o piridonilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, o piridonilo, puede estar opcionalmente sustituido con dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $CH_2C(O)NH_2$, alcoxi $C_{(1-4)}$, Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3, OCH_2Ph, F, CN, Cl, OCF_3, CF_3, CH_2CN, alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CF_3, N(alquilo $C_{(1-4)})_2$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, $Si(CH_3)_3$, -C≡CH, SCH_3, $S(O)CH_3$, SO_2CH_3, pirrolidinilo, OH, NH_2, NHCN, CO_2H, $CONH_2$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, $N(SO_2CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHC(O)CF_3$, NHalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCO_2H$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, NHCOalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCONH_2$, NHCONHalquilo $C_{(1-4)}$, y Br;
R^2 es F, NH_2, H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

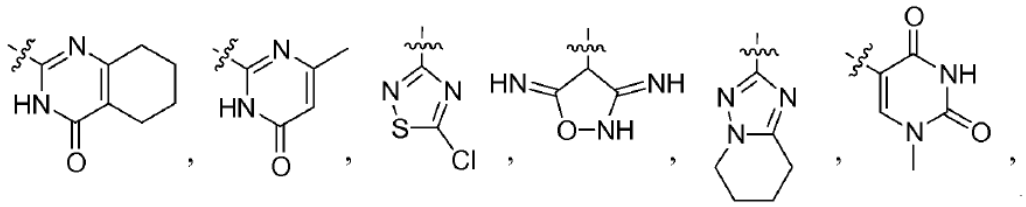
X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2heteroarilo, CH_2heterociclilo, CH_2cicloalquilo, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$; en los que dicho heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F, OCH_3, CH_3 y OH;
Y^1 e Y^2 son CH;
Z es O, CH_2, S, S(O), SO_2,







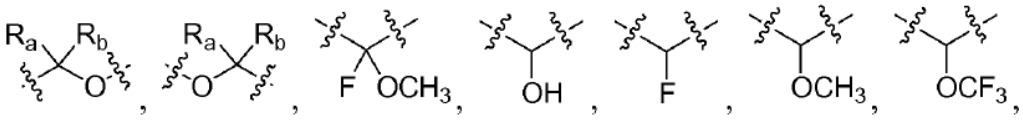
o un enlace directo; en los que los R_a independientemente están seleccionados del grupo que consiste en: H, OH, F, CH_3, CF_3, OCF_3 y OCH_3;
R^1 es



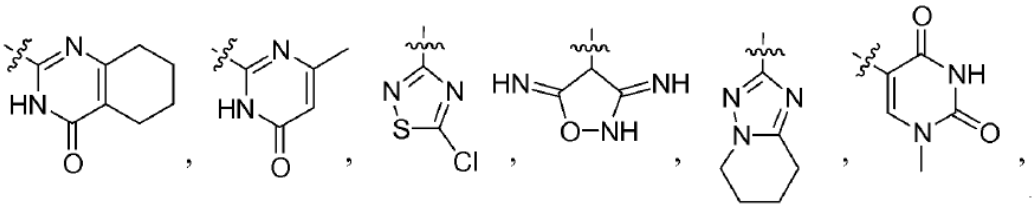
piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, o NHBOC, o piridonilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, o piridonilo, puede estar opcionalmente sustituido con dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $CH_2C(O)NH_2$, alcoxi $C_{(1-4)}$, Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3, OCH_2Ph, F, CN, Cl, OCF_3, CF_3, CH_2CN, alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CF_3, N(alquilo $C_{(1-4)})_2$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, $Si(CH_3)_3$, -C≡CH, SCH_3, $S(O)CH_3$, SO_2CH_3, pirrolidinilo, OH, NH_2, NHCN, CO_2H, $CONH_2$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, $N(SO_2CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHC(O)CF_3$, NHalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCO_2H$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, NHCOalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCONH_2$, NHCONHalquilo $C_{(1-4)}$, y Br;
R^2 es F, NH_2, H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

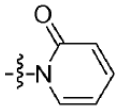
X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2piridilo, CH_2pirrolilo, CH_2pirimidilo, CH_2piridazilo, CH_2imidazolilo, CH_2oxazolilo, CH_2isoxazolilo, CH_2furanilo o
SO_2alquilo $C_{(1-2)}$;
Y^1 e Y^2 son CH;
Z es O, CH_2,



o un enlace directo; en los que R_a y R_b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, OH, F y OCH_3;
R^1 es



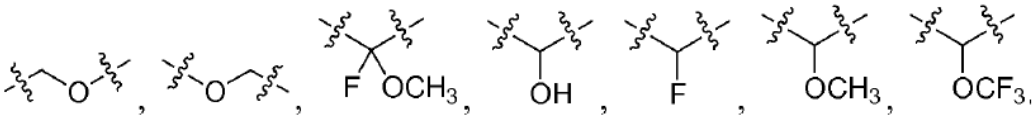
piridilo, pirimidilo, pirazolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, o NHBOC, o



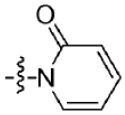
en los que dicho piridilo, pirimidilo, pirazolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$ o alquilo $C_{(1-6)}$, puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3, OCH_2Ph, alquilo $C_{(1-3)}$, OH, alcoxi $C_{(1-3)}$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$ o $CH_2C(O)NH_2$;
R^2 es H u OH;
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2piridilo, CH_2pirrolilo, CH_2pirimidilo, CH_2piridazilo o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$;
Y^1 e Y^2 son CH;
Z es O, CH_2,



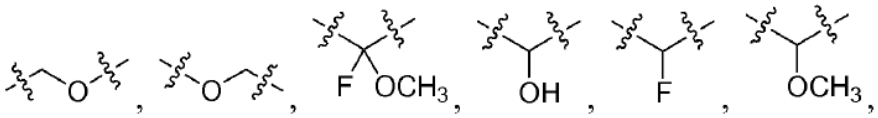
o un enlace directo;
R^1 es piridilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, fenilo, cicloalquilo $C_{(5-6)}$, alquilo $C_{(2-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, NHBOC, o



en los que dicho piridilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, fenilo o cicloalquilo $C_{(5-6)}$ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: alquilo $C_{(1-3)}$, alcoxi $C_{(1-3)}$, $N(CH_3)_2$, o $CH_2C(O)NH_2$;
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

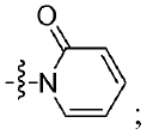
En otra forma de realización de la invención:

X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, $CH_2CH{=}CH_2$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, CH_2Ph, CH_2piridilo o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$;
Y^1 e Y^2 son CH;
Z es O, CH_2,



o un enlace directo;

R^1 es pirid-3-ilo, pirid-5-ilo, pirid-6-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fenilo, ciclohexilo, alquilo $C_{(2-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, NHBOC, o

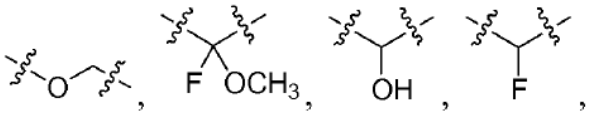


;

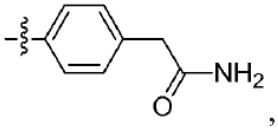
en los que dicho pirid-3-ilo, pirid-5-ilo, pirid-6-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fenilo o ciclohexilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: alquilo $C_{(1-3)}$, alcoxi $C_{(1-3)}$, $N(CH_3)_2$, o $CH_2C(O)NH_2$;
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

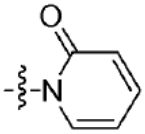
X es O o NR^3;
en los que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-3)}$, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $CH_2CH=CH_2$, $CONH_2$, $CONHC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, CH_2Ph, o SO_2CH_3;
Y^1 e Y^2 son CH;
Z es O,



o un enlace directo;
R^1 es pirid-3-ilo, 2-metoxi-pirid-5-ilo, 2-metoxi-pirid-6-ilo, 2-etoxi-pirid-5-ilo, 2-metil-pirid-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 2-etil-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-tiazol-5-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, *N*-1-metil-pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, *N*-metil-imidazol-2-ilo, fenilo,



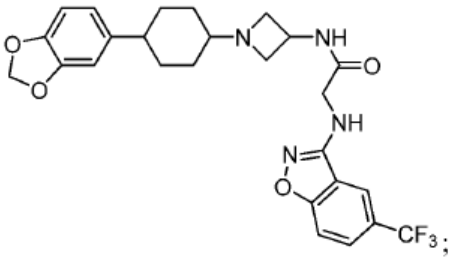
N,N-dimetilamino-fen-3-ilo, ciclohexilo, alquilo $C_{(2-3)}$, CH_2OH, $CH_2OCH_2CH=CH_2$, $CH_2OCH_2CH_3$, CH_2OCH_3, $CH_2C(O)NH_2$, $CO_2CH_2CH_3$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, OCH_2CH_3, $OCH_2CH=CH_2$, NH_2, NHBOC, o

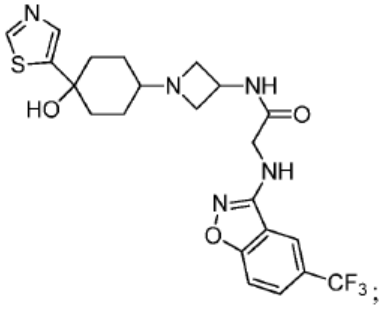


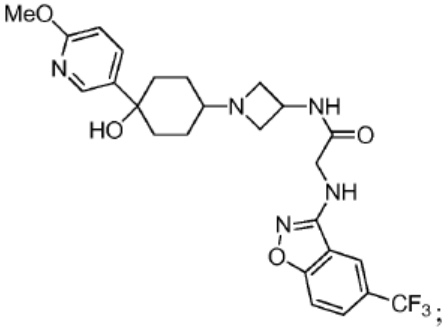
;

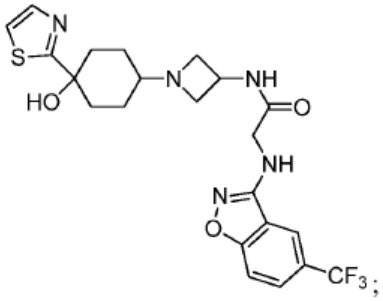
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

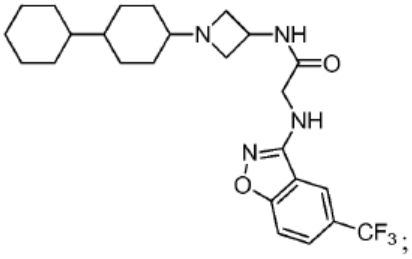
En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

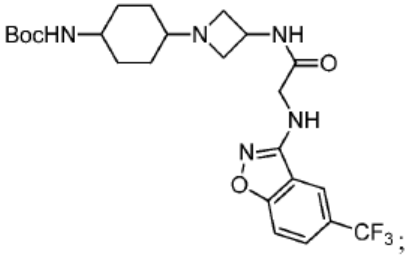


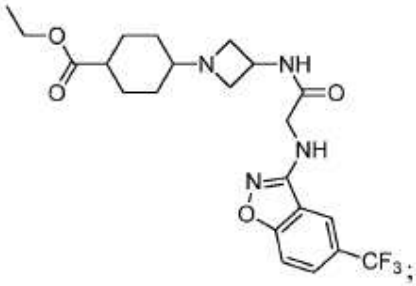


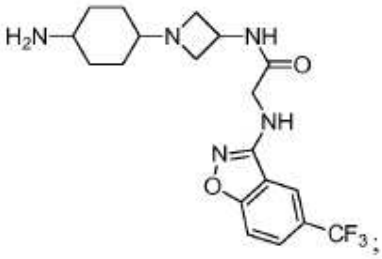


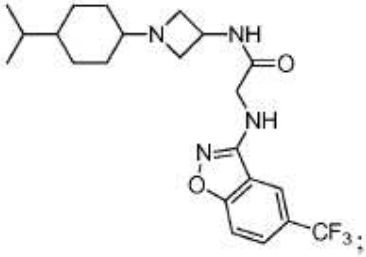


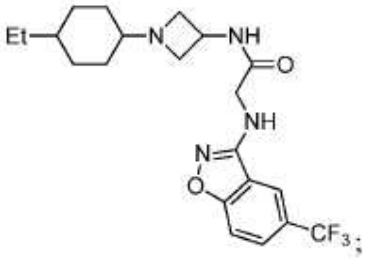


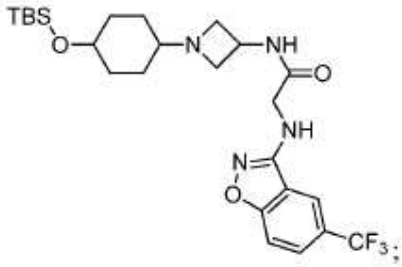


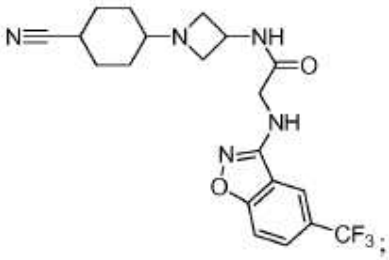


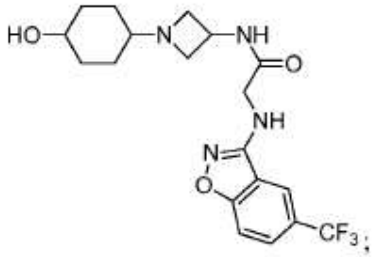


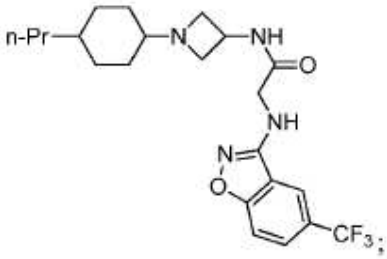


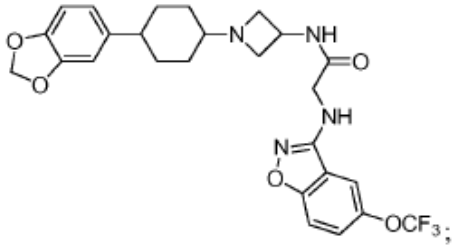


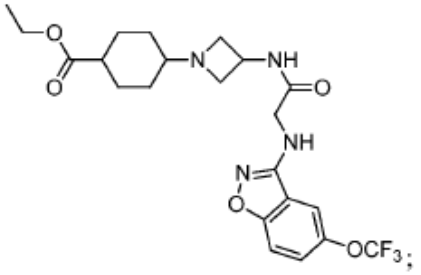


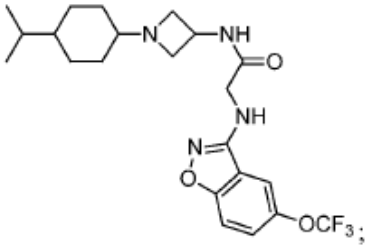


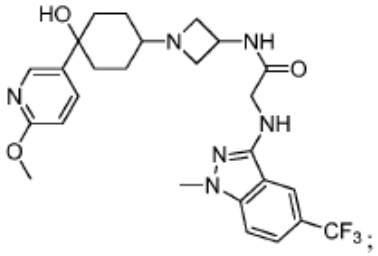


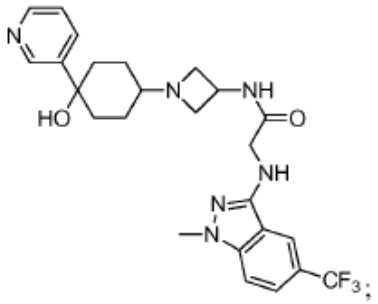


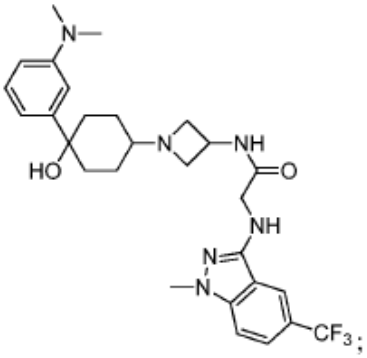


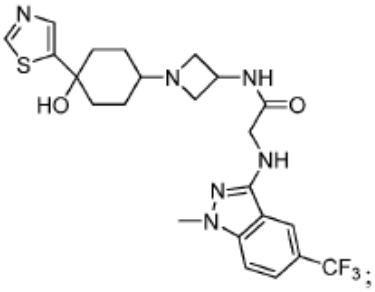


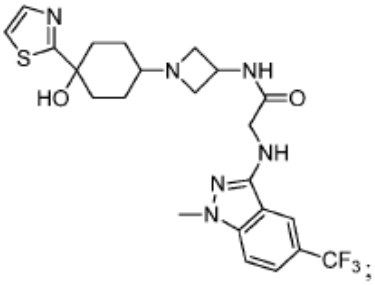


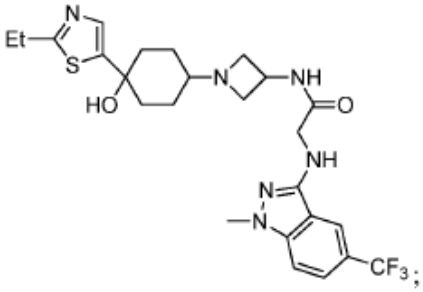


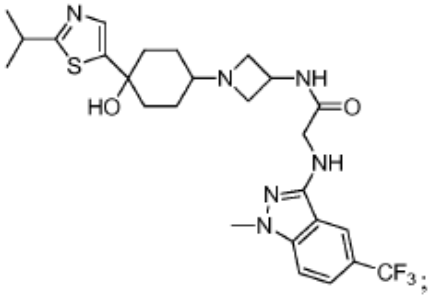


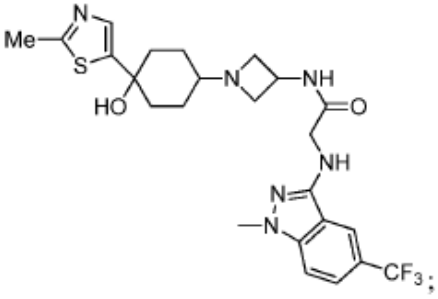


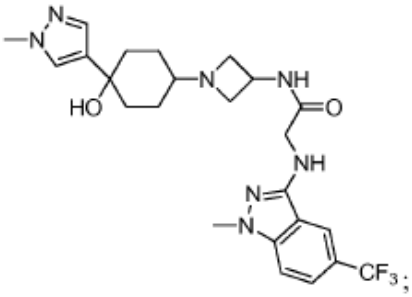


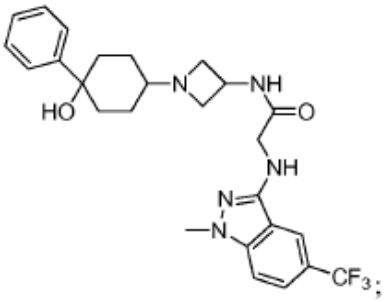


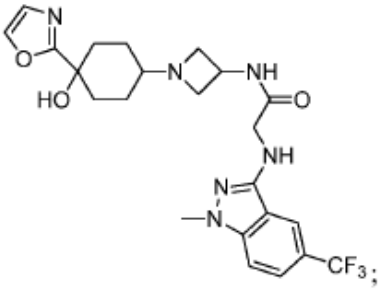


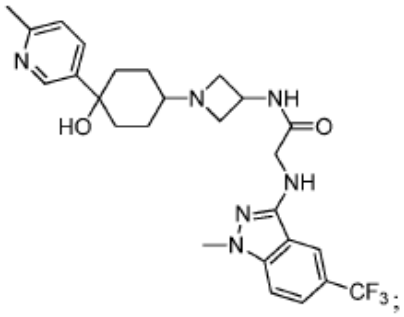


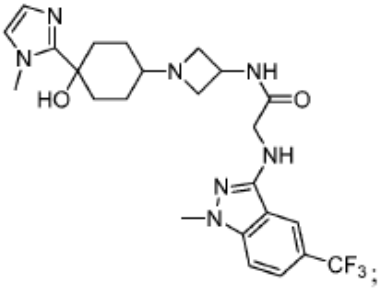


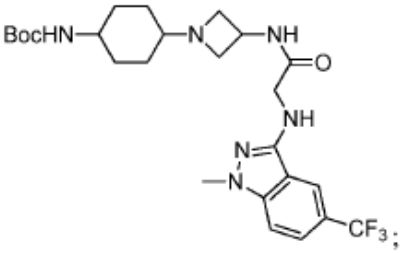


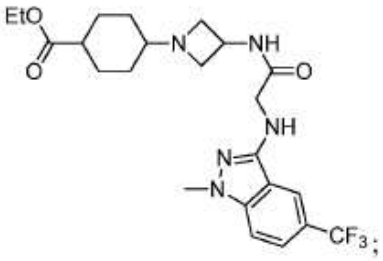


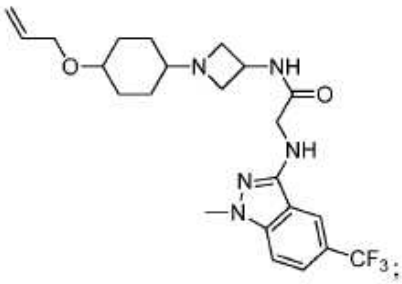


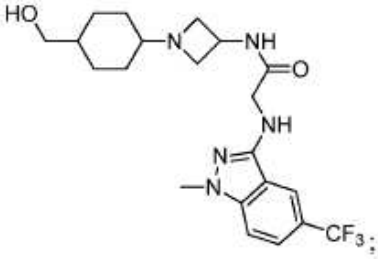


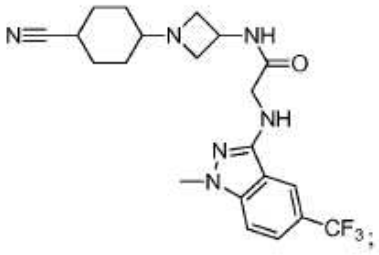


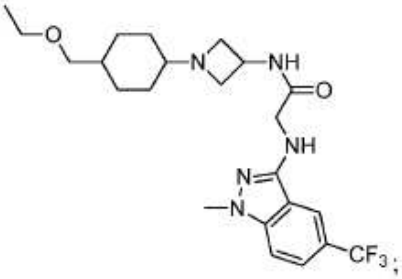


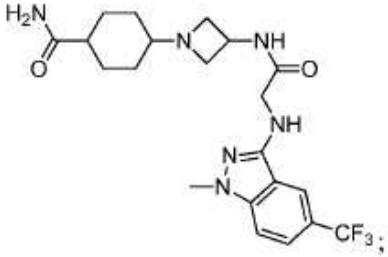


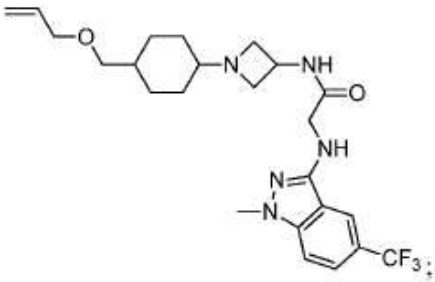


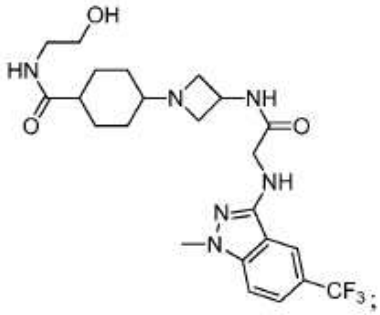


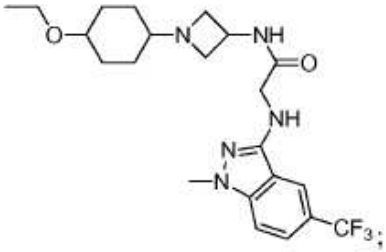


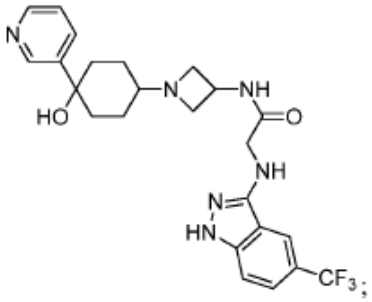


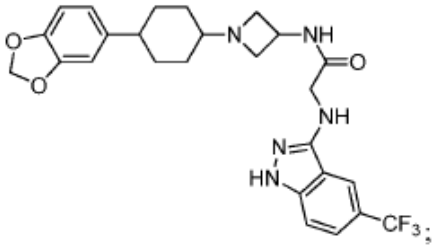


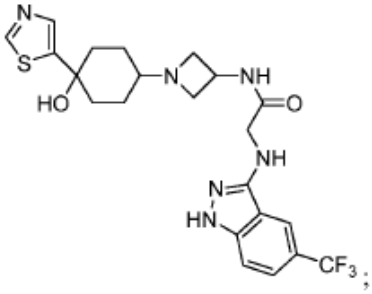


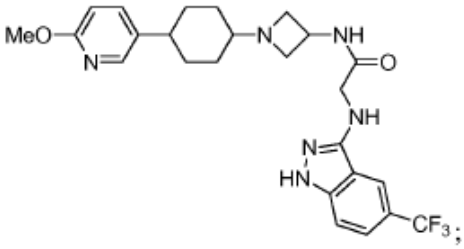


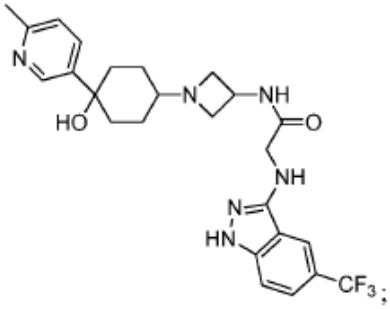


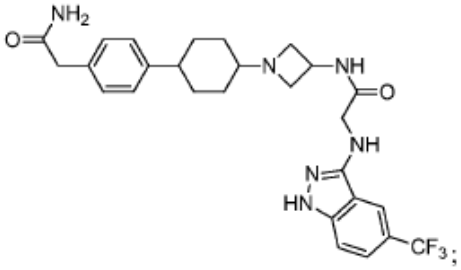


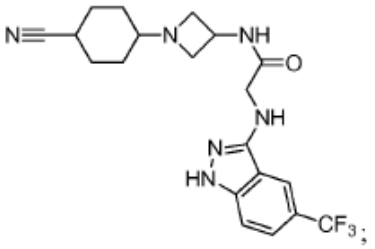


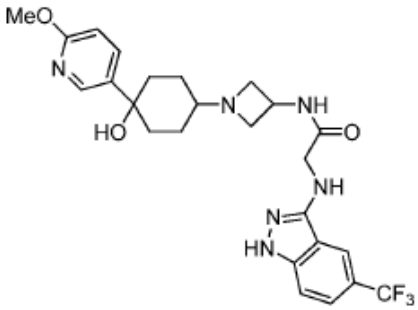


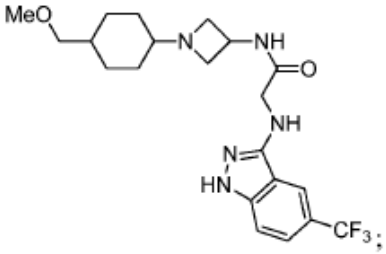




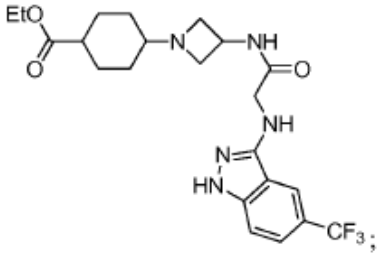


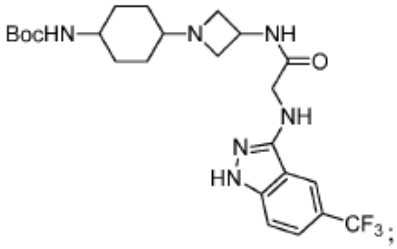


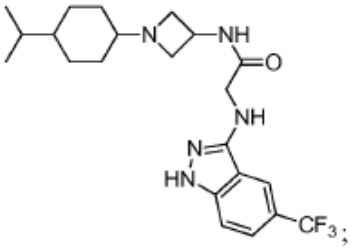


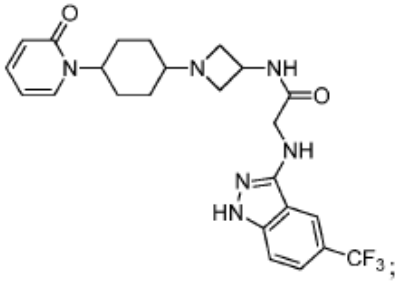


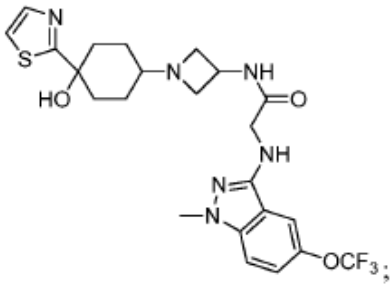
;

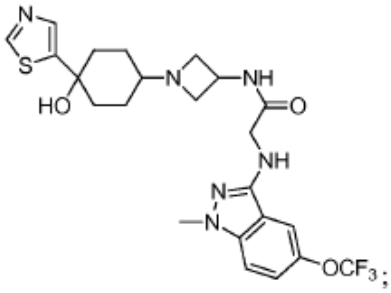


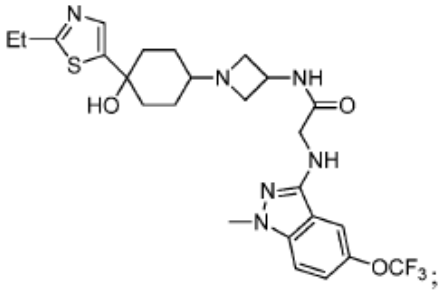


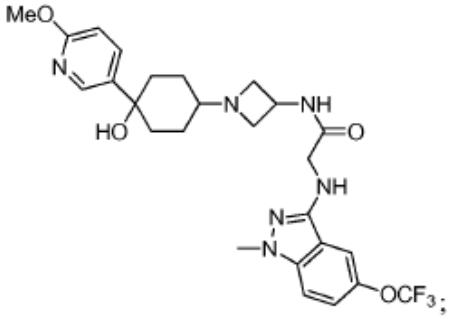


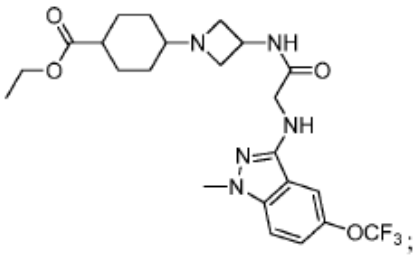


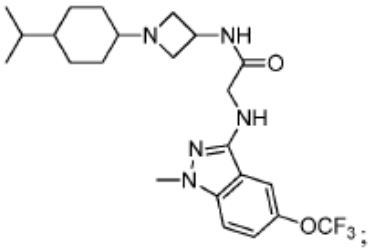


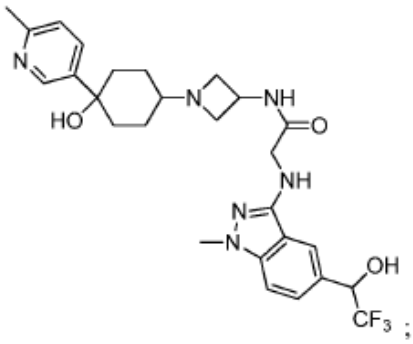


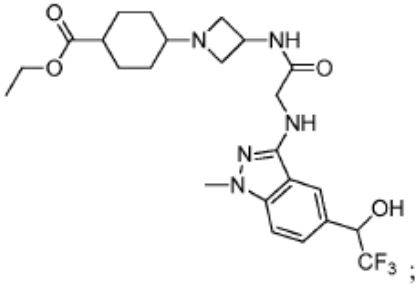


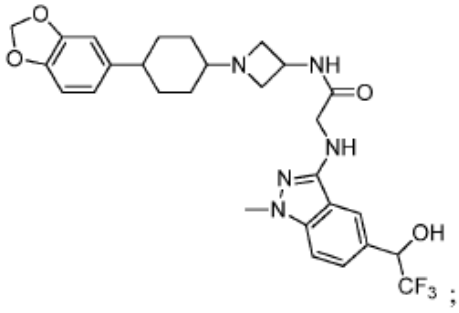


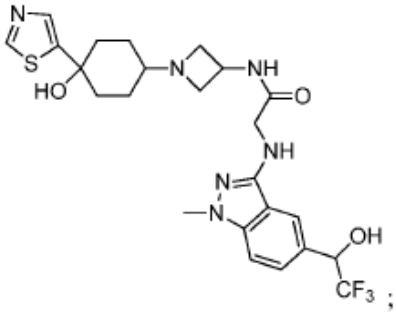


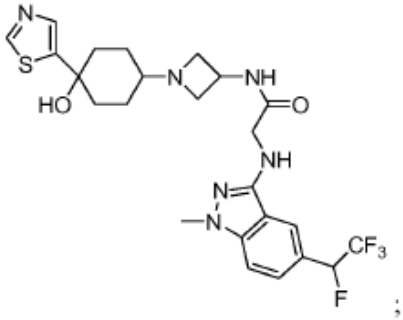


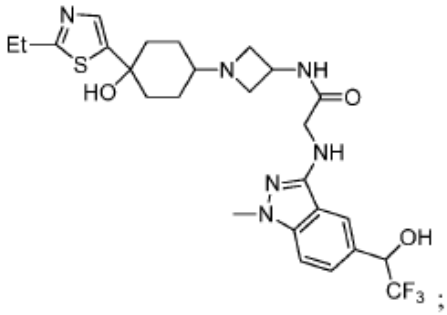


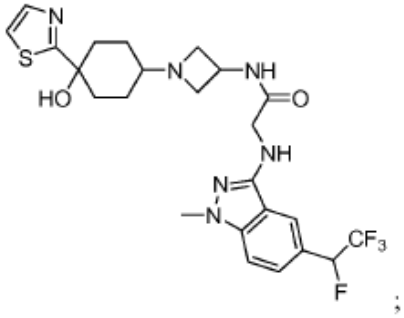


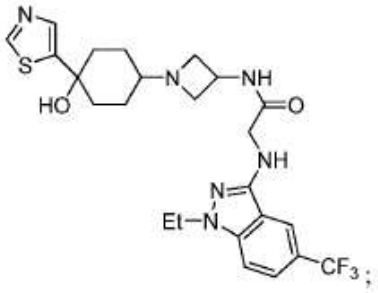


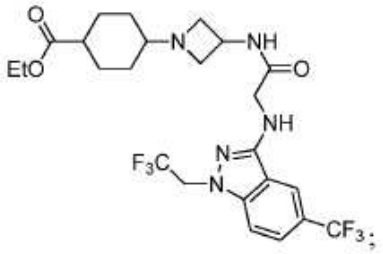


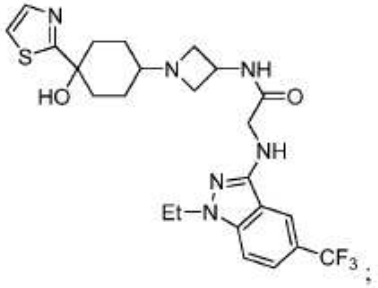


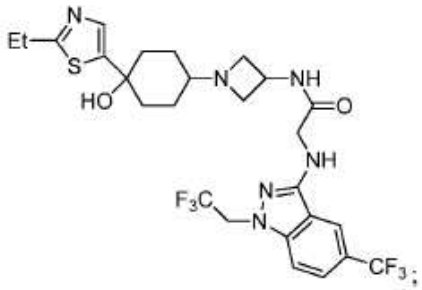


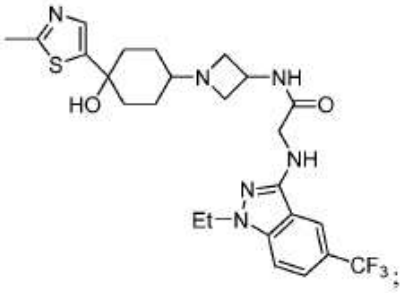


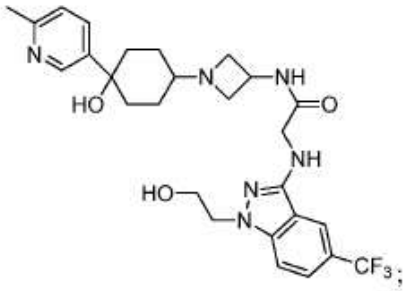


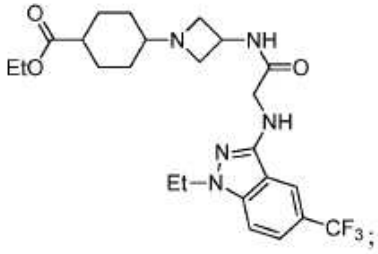


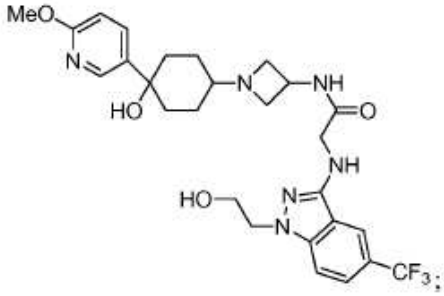


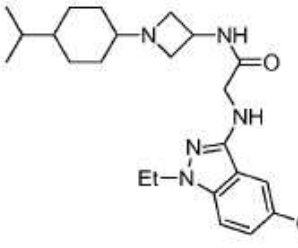


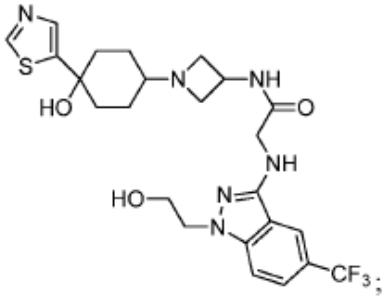


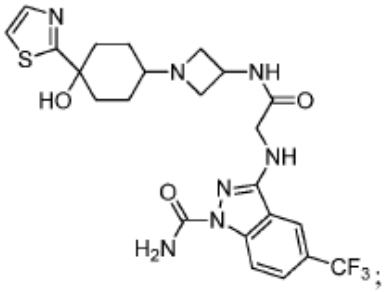


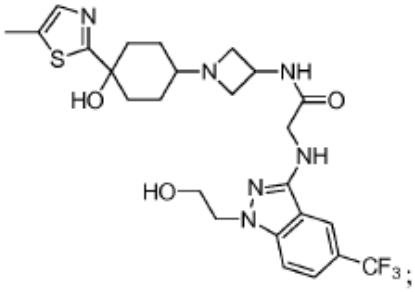


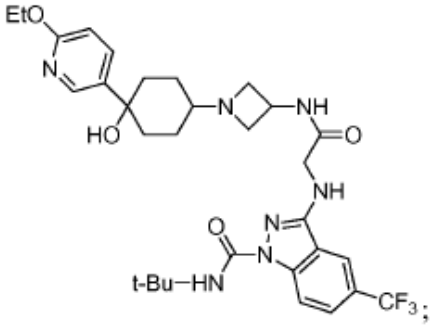


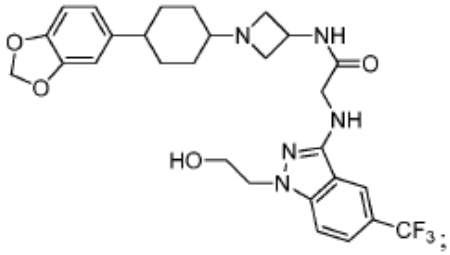


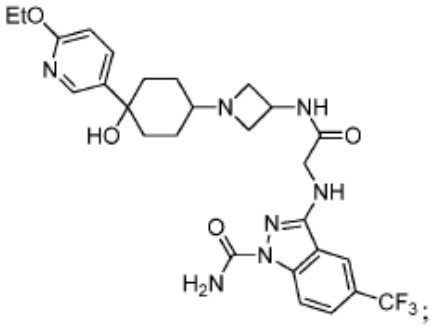


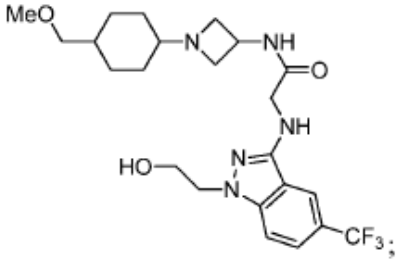


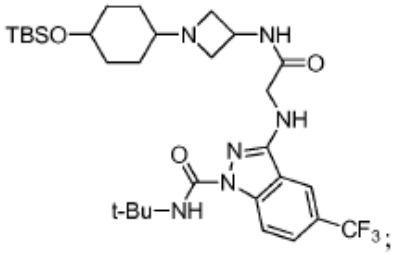


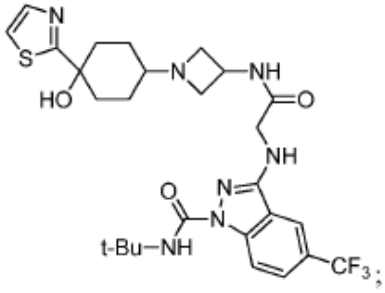


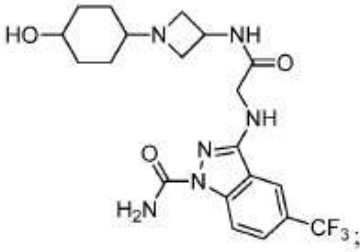


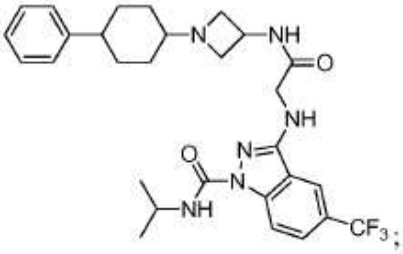


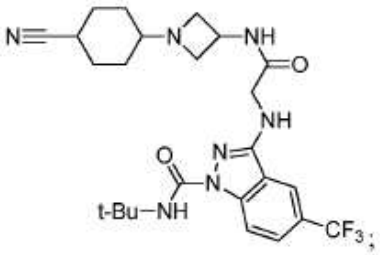


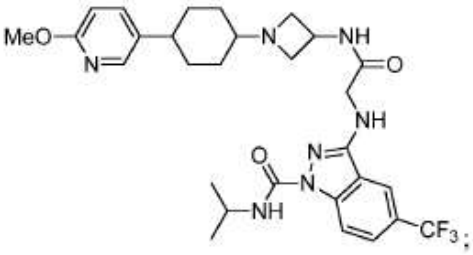


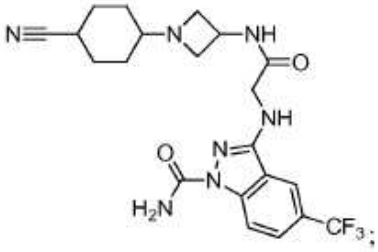


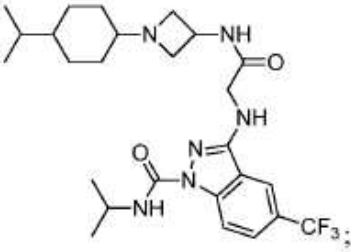


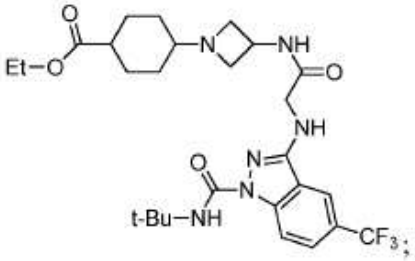


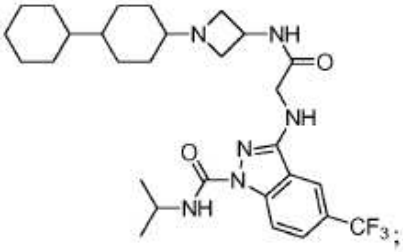


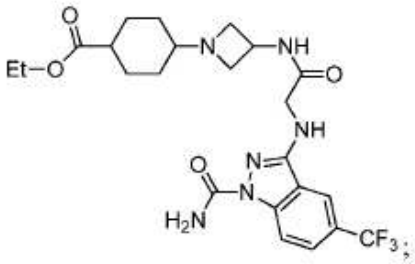


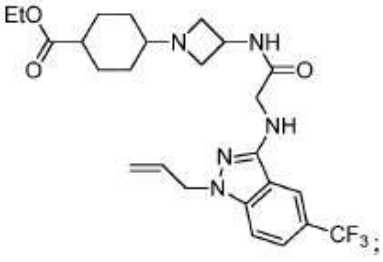


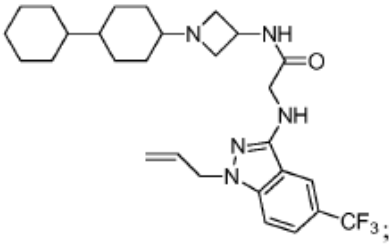


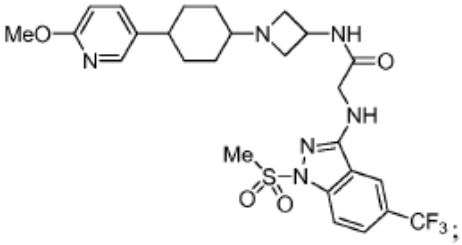


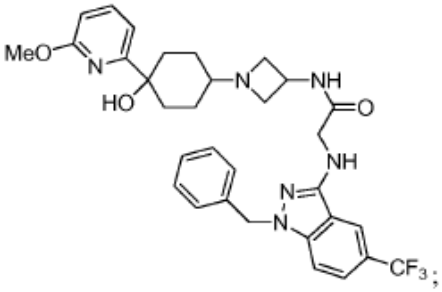


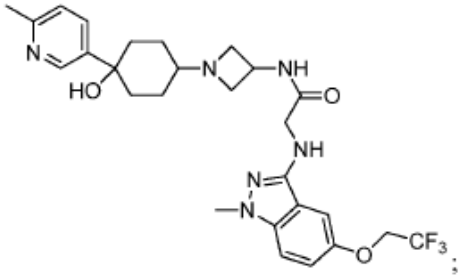


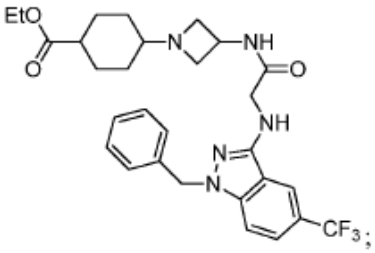


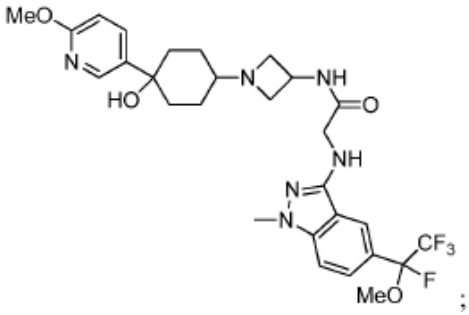


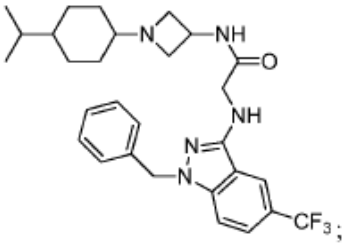


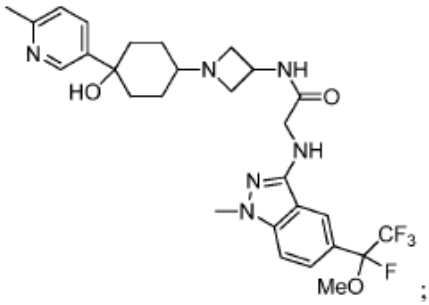


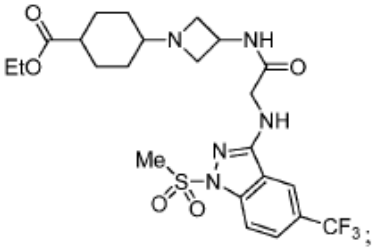


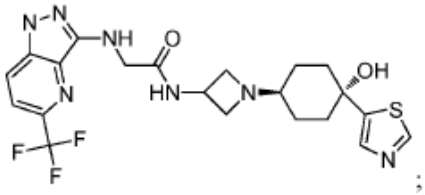


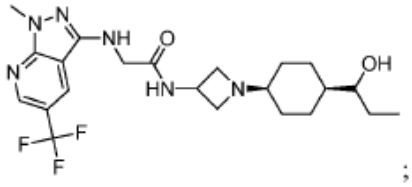




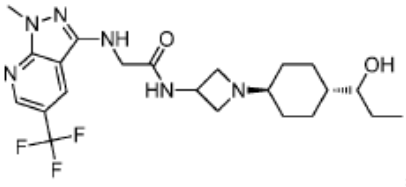








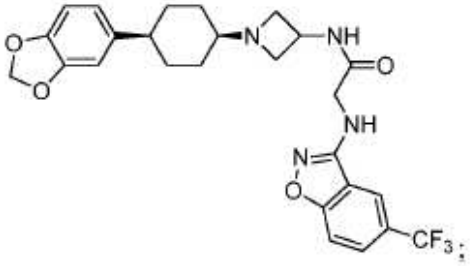
;

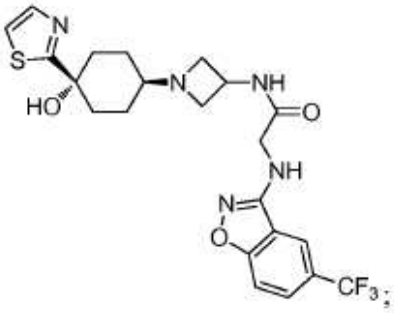


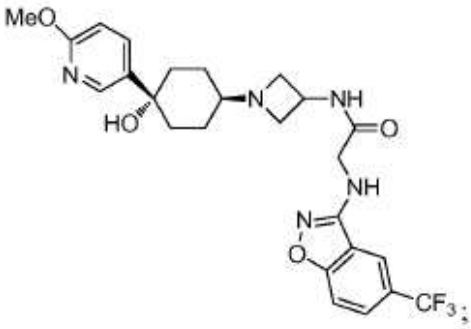
;

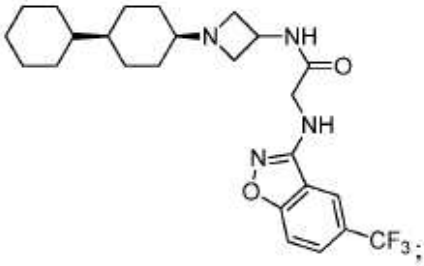
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

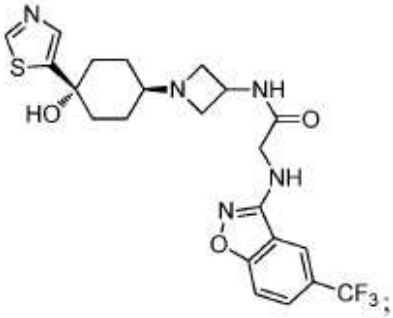
En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

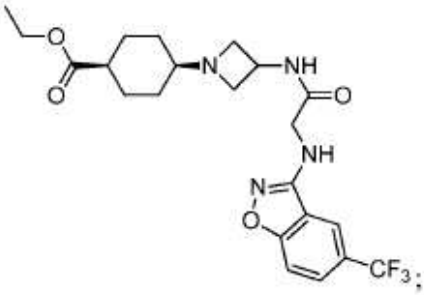


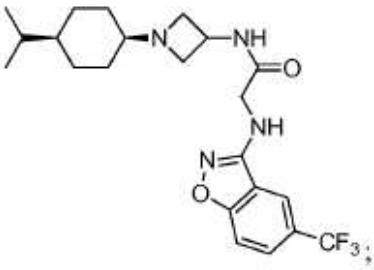


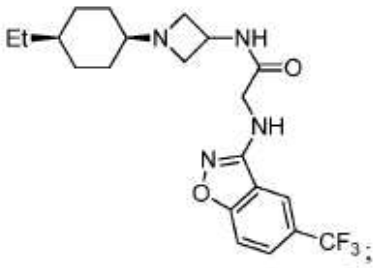


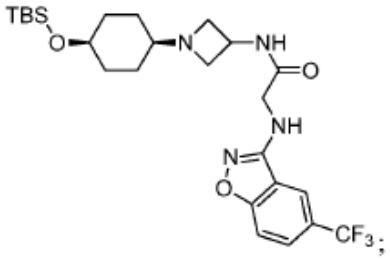


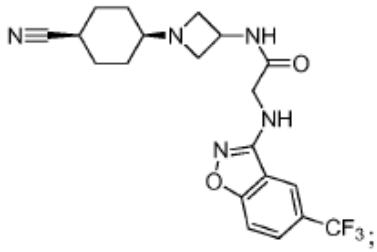


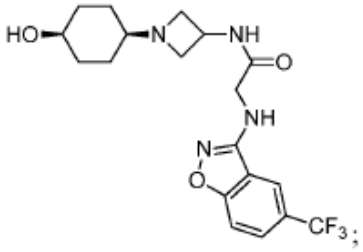


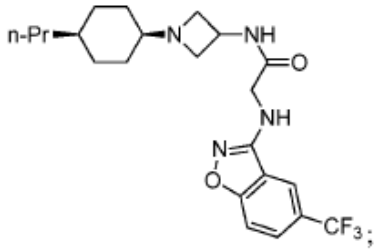


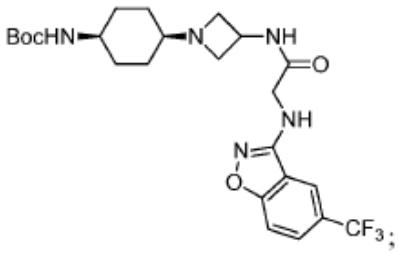


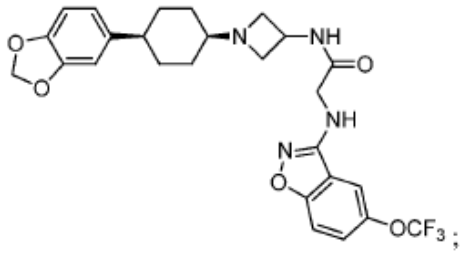


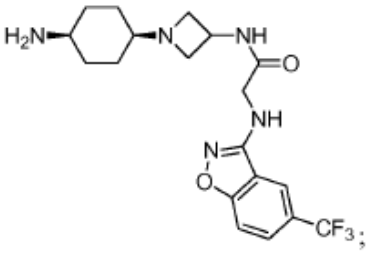


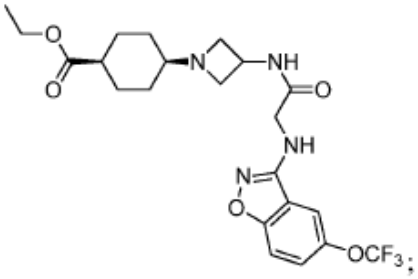


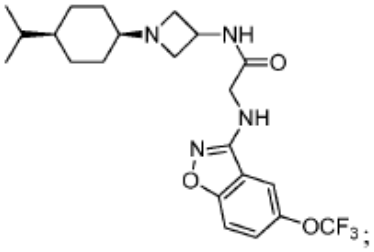


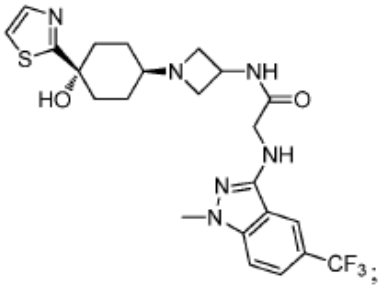


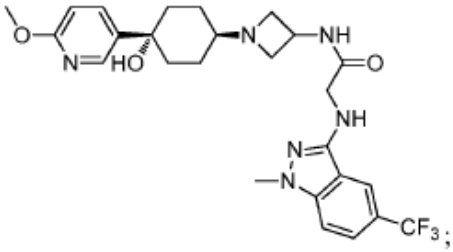


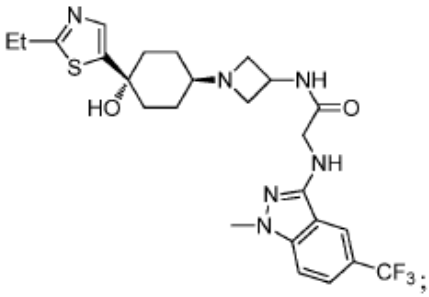


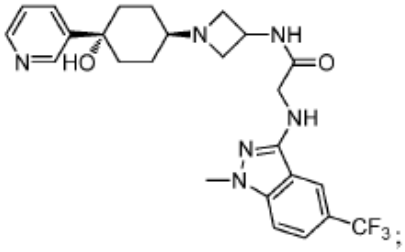


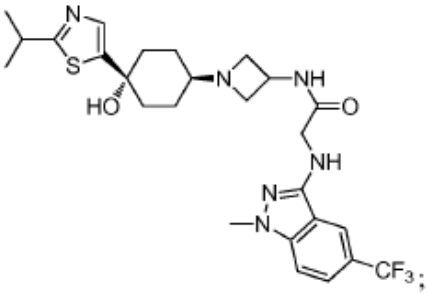


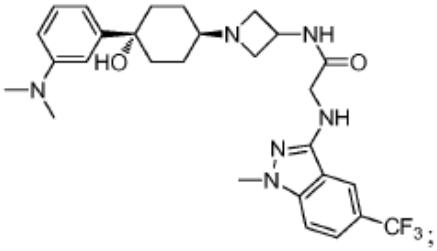


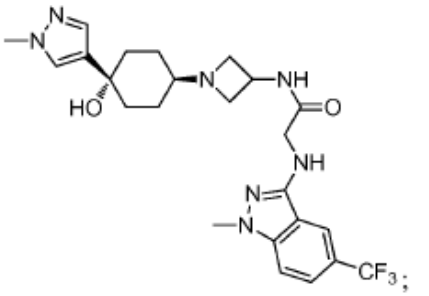


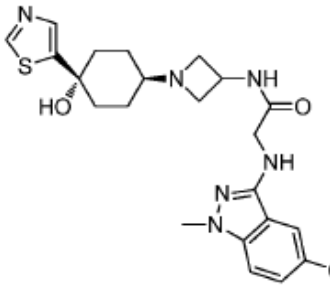


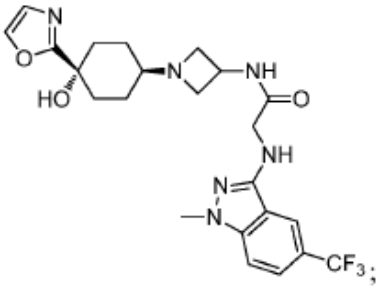


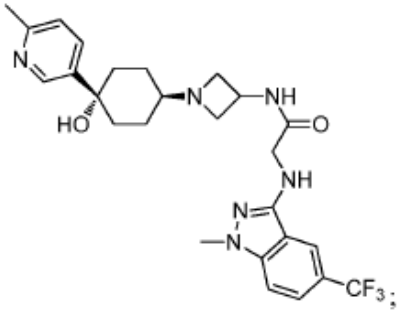


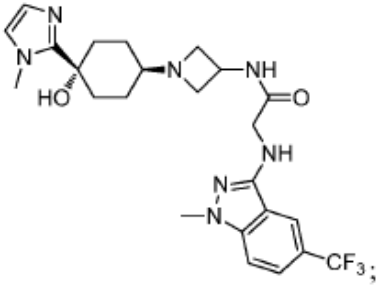


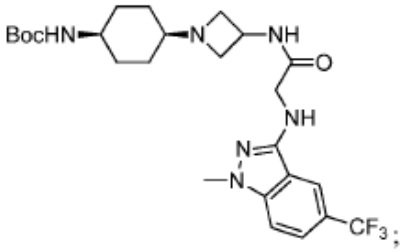


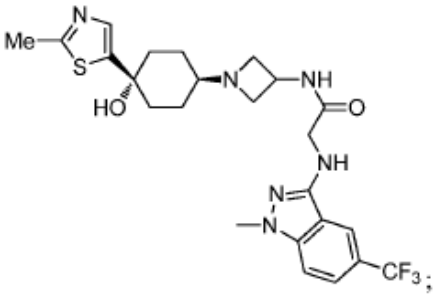


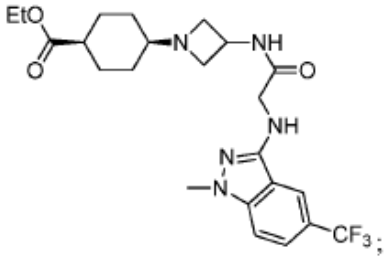


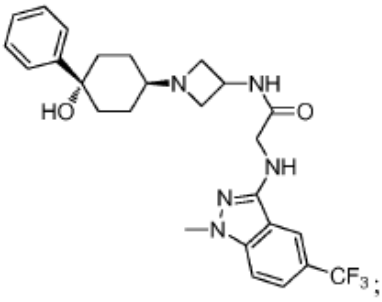


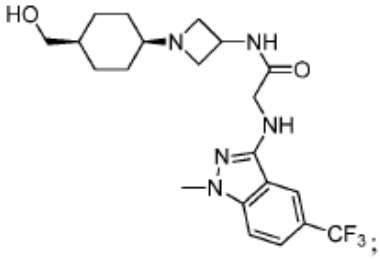


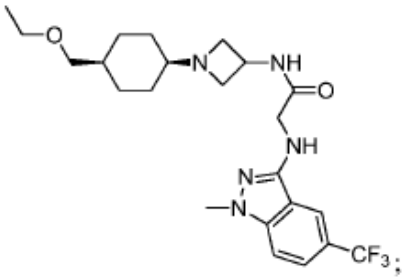


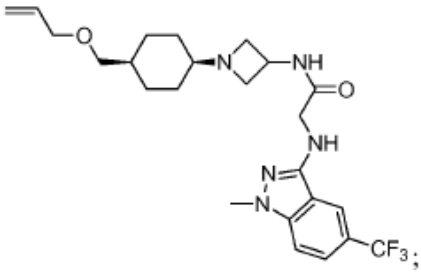


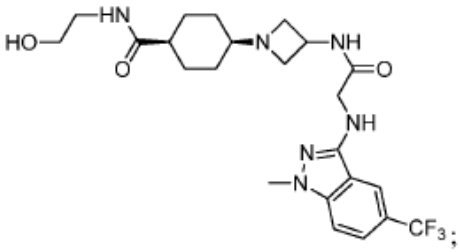


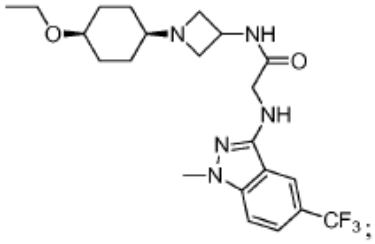


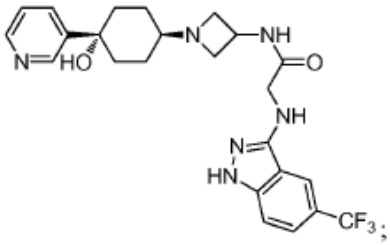


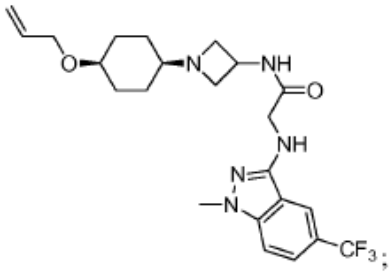


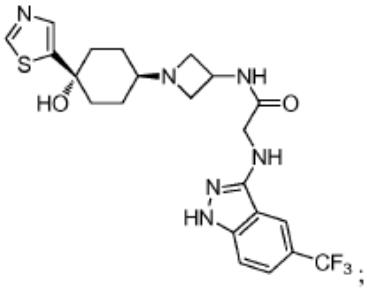


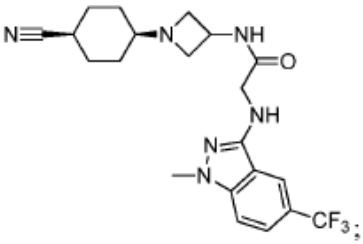


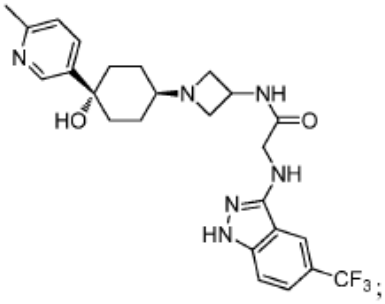


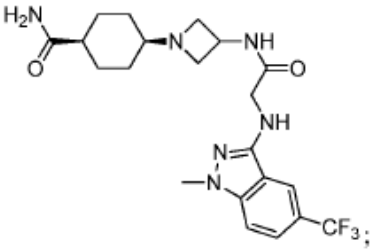


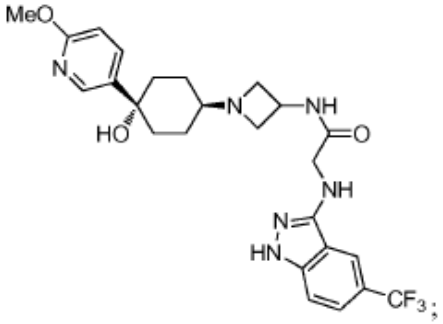


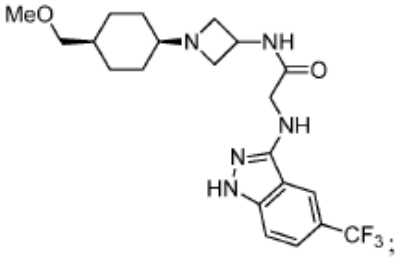


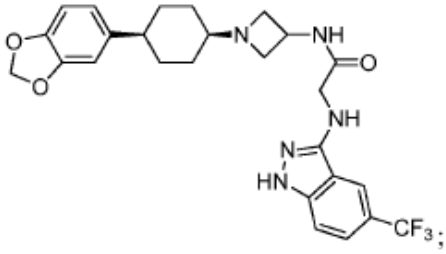


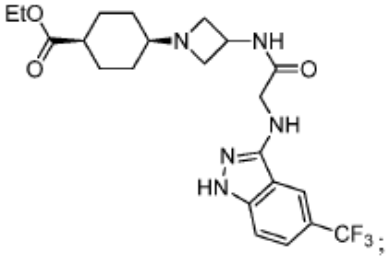


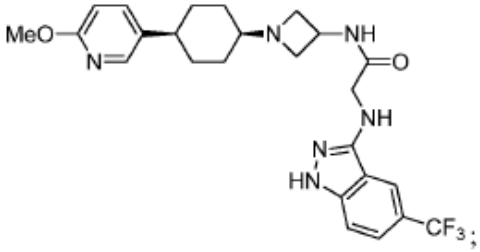


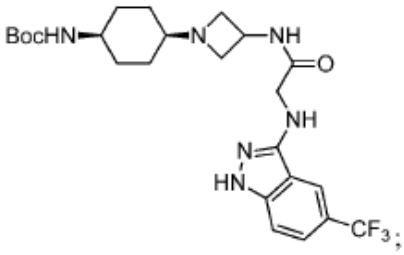


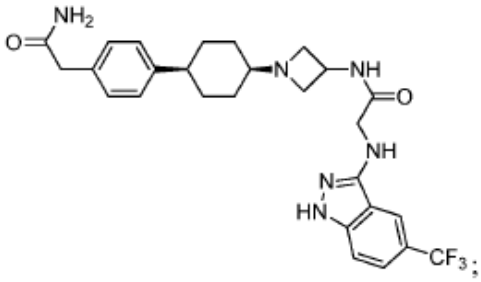


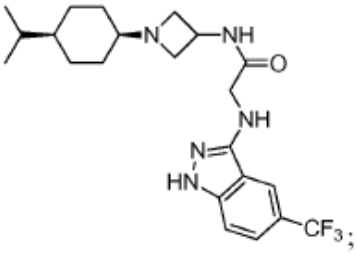


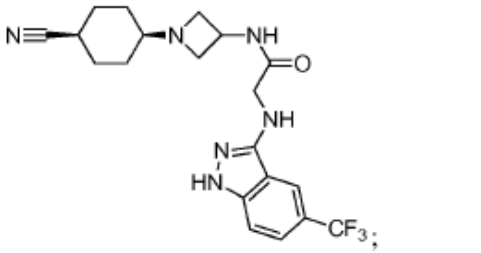


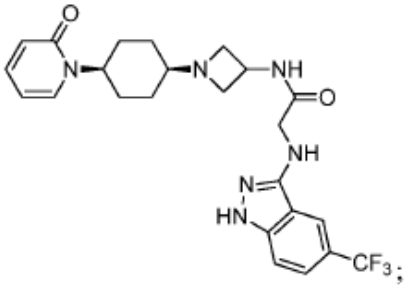


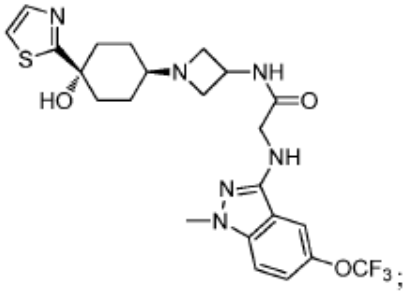


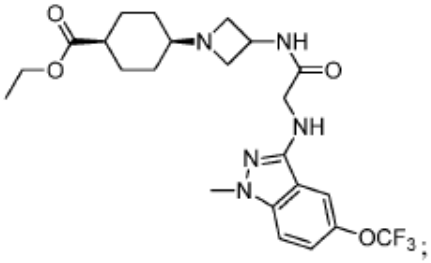


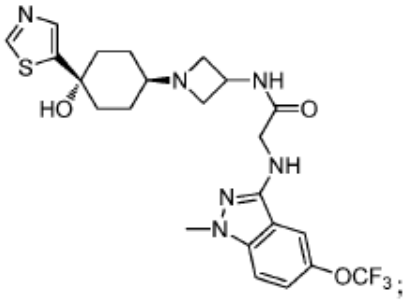


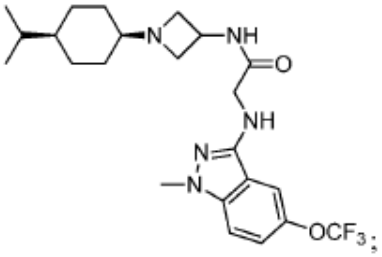


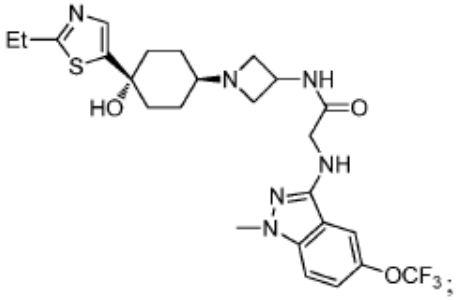


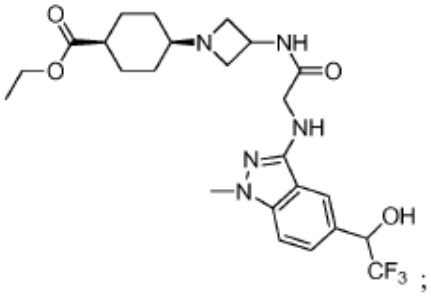


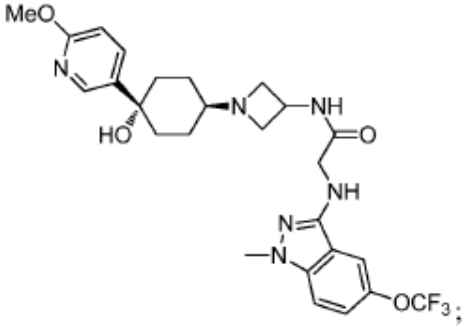


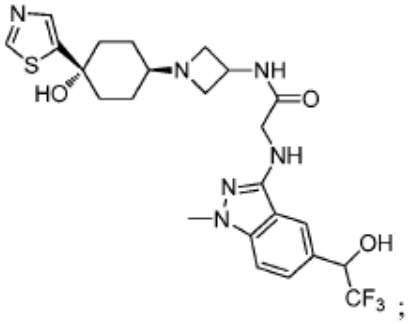


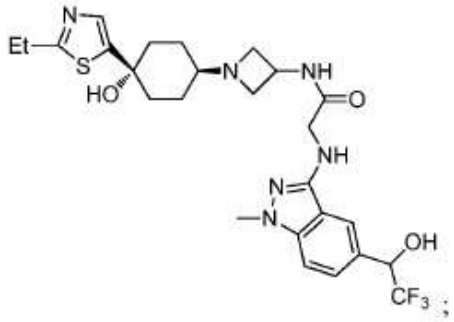


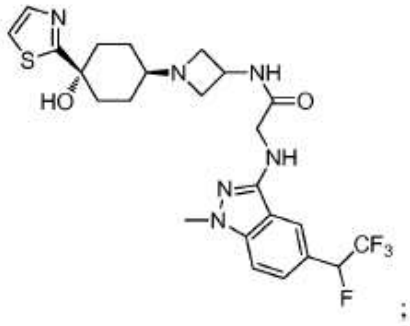


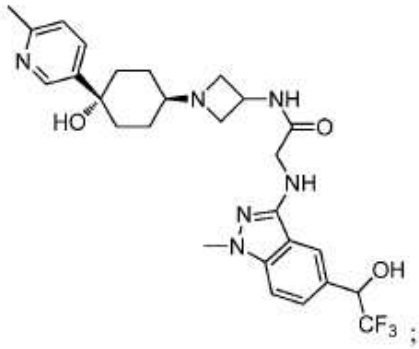


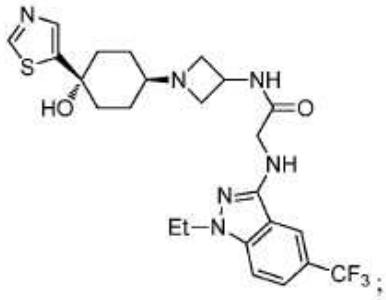


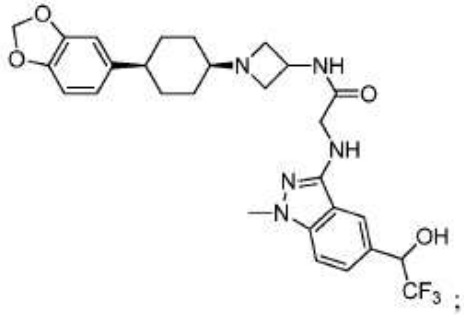


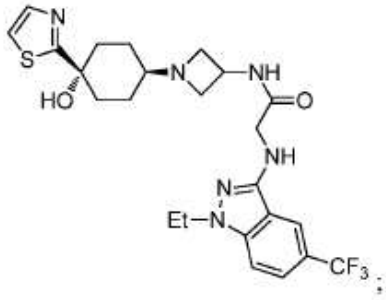


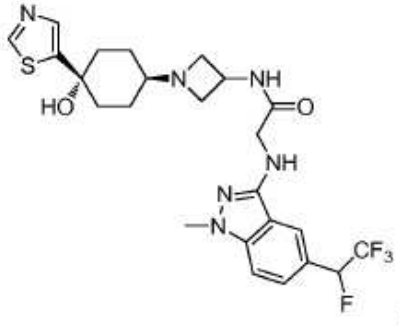


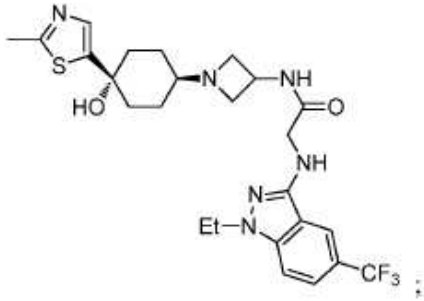


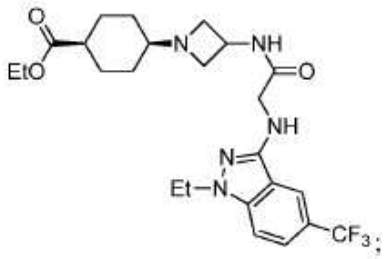


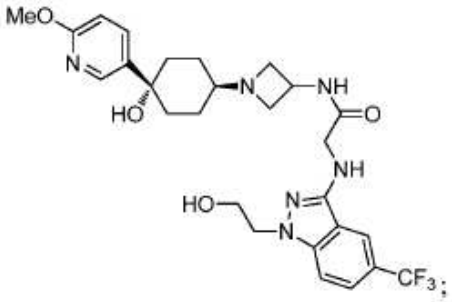


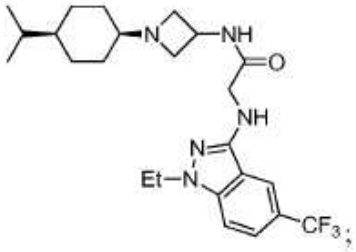


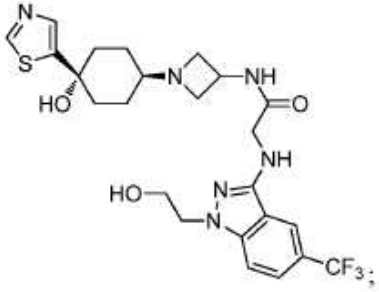


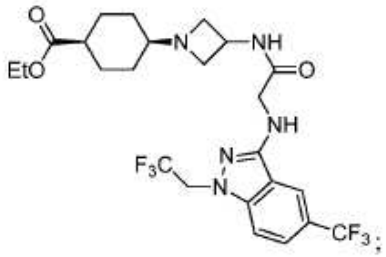


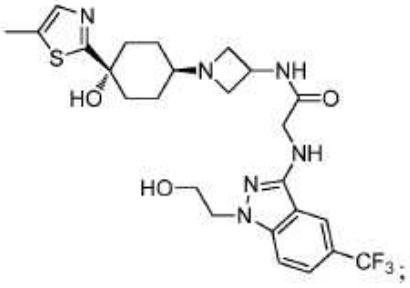


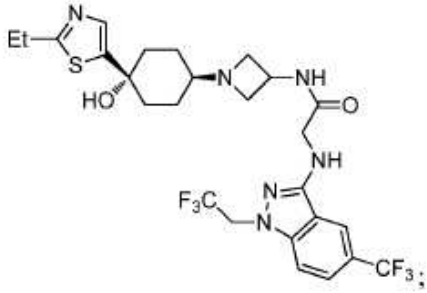


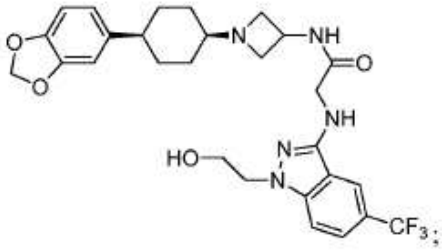


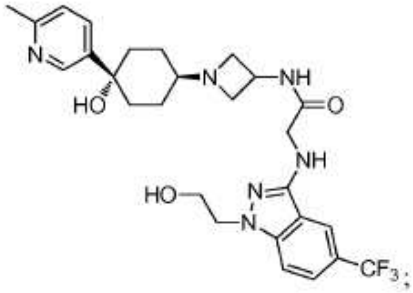


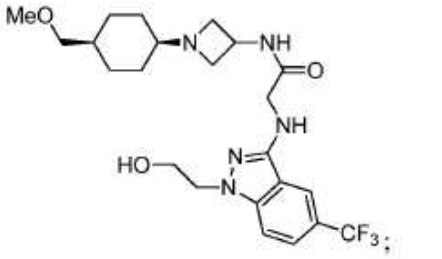


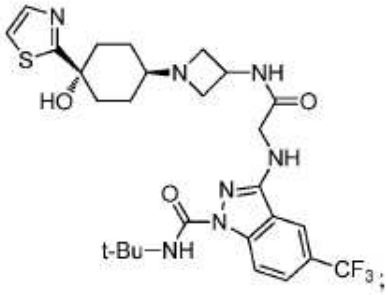


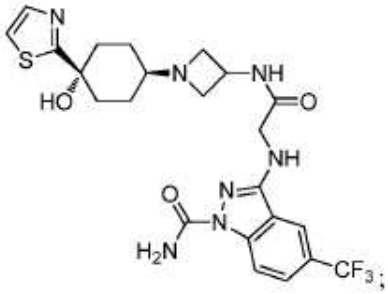


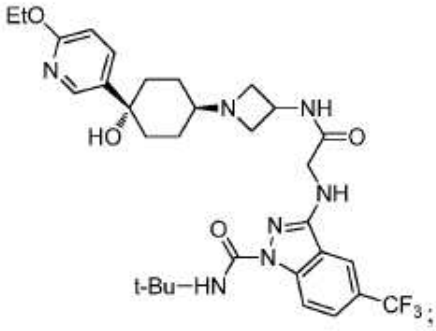


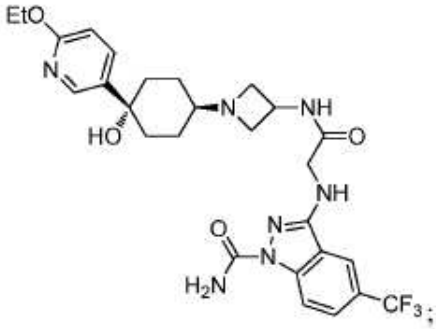


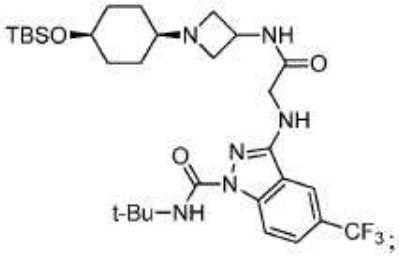


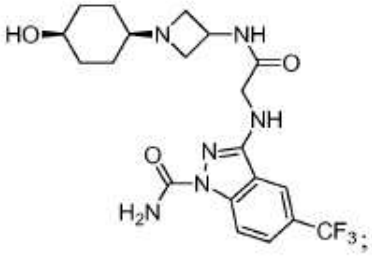


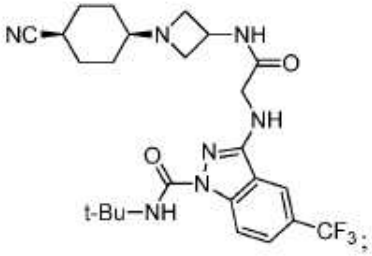


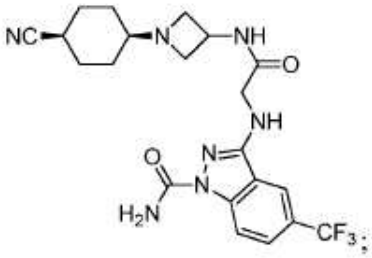


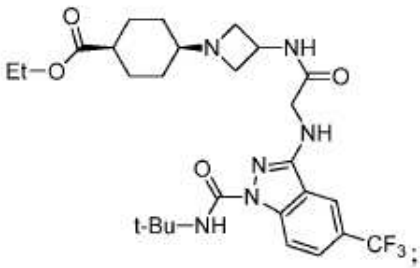


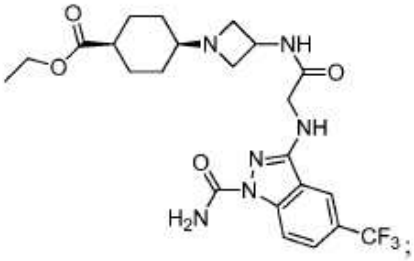


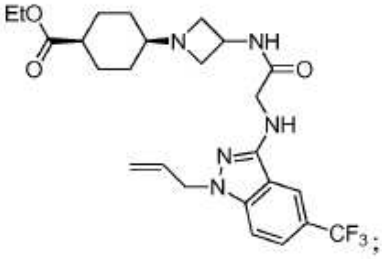


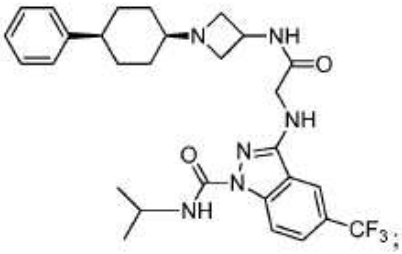


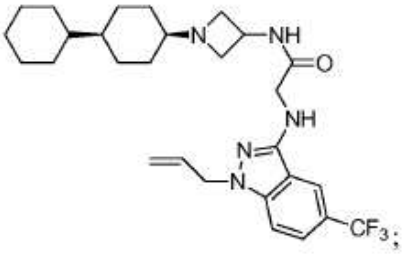


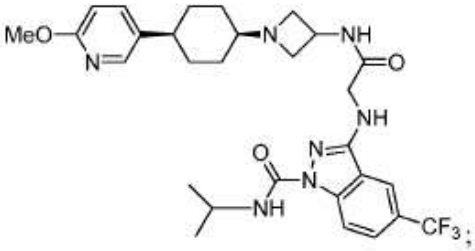


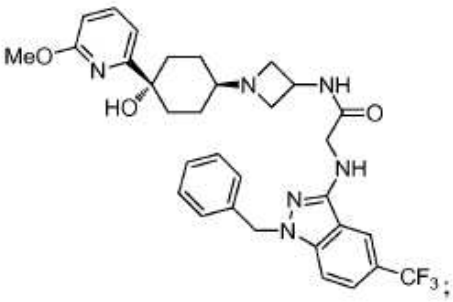


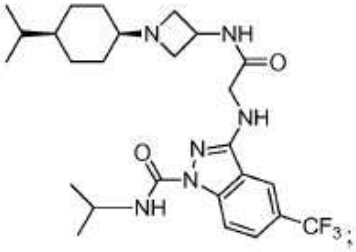


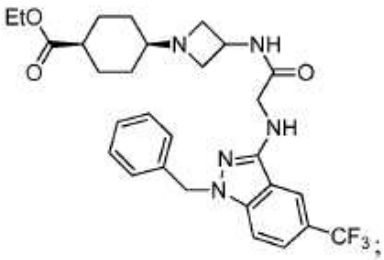


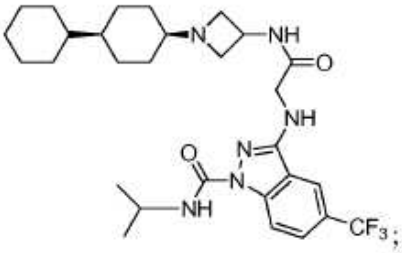


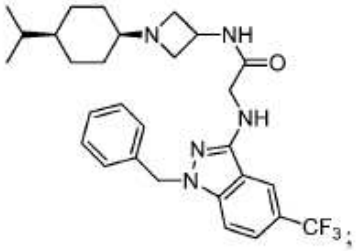


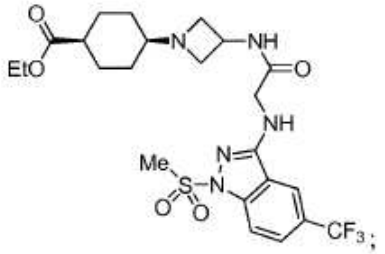


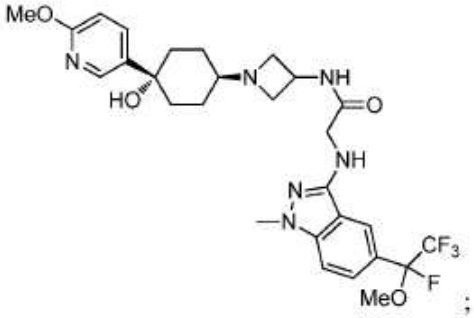


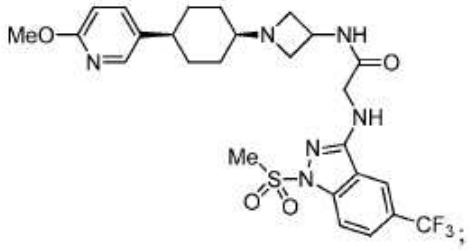


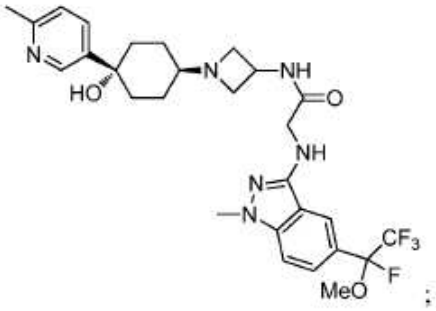


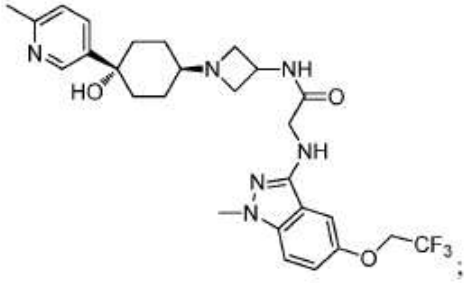






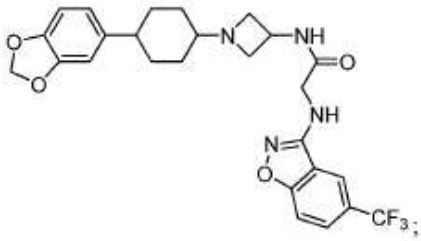


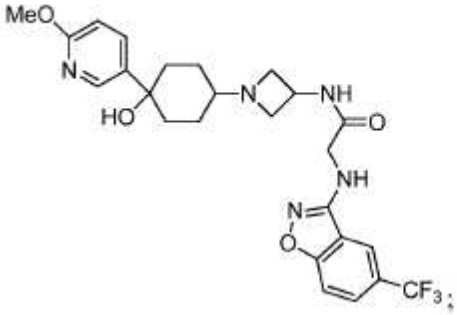


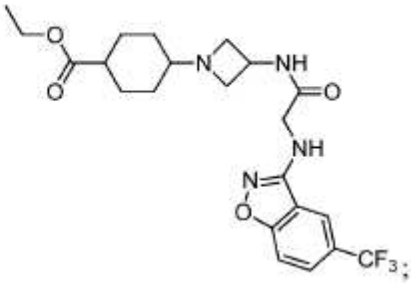


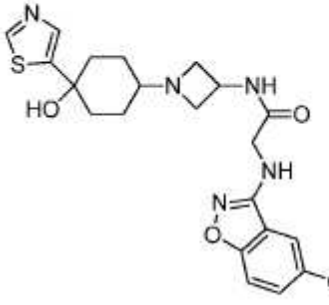
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

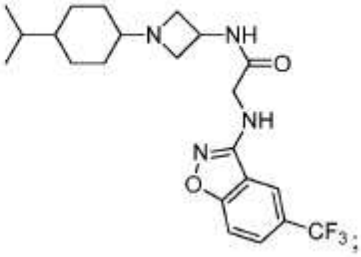
En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

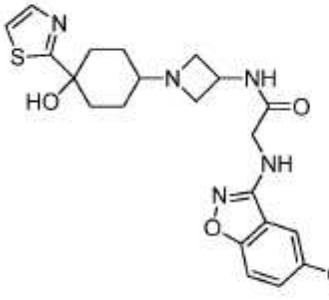


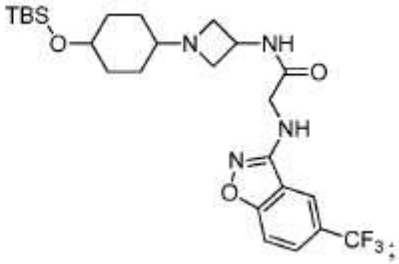


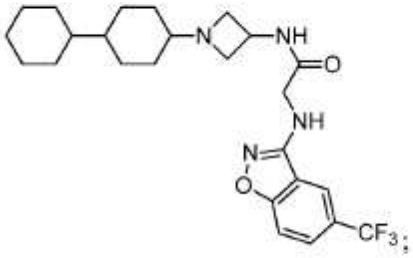


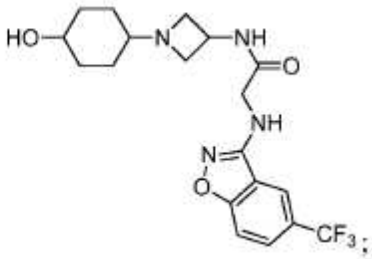


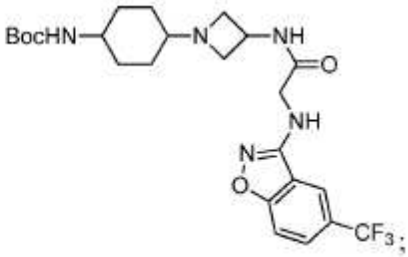


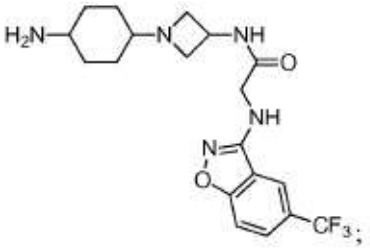


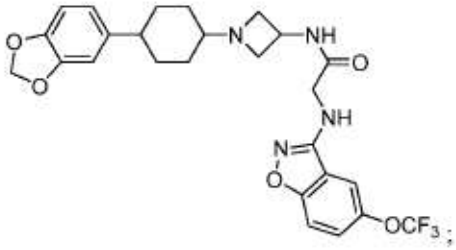


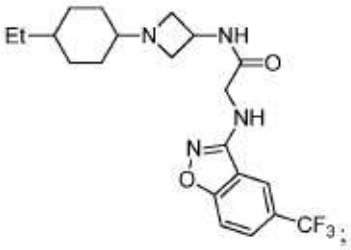


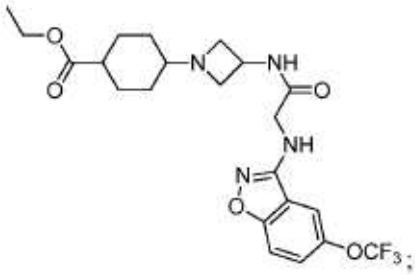


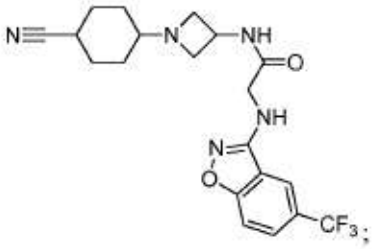


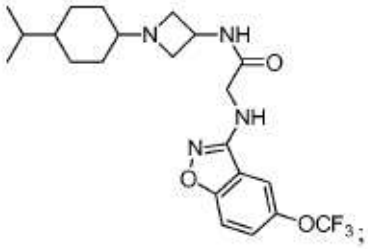


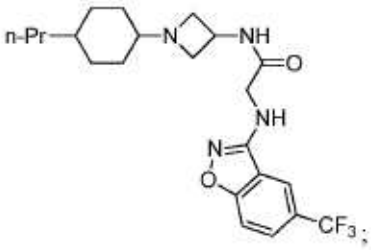






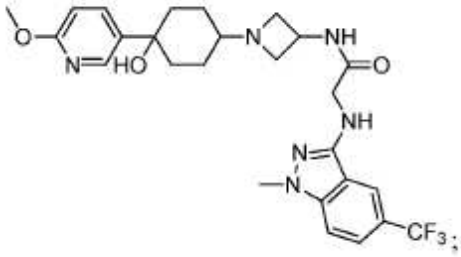


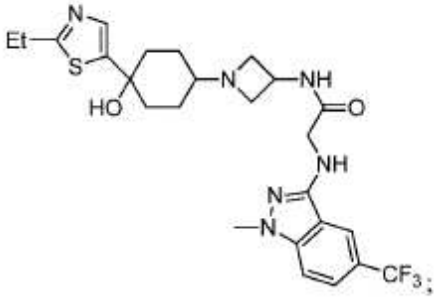


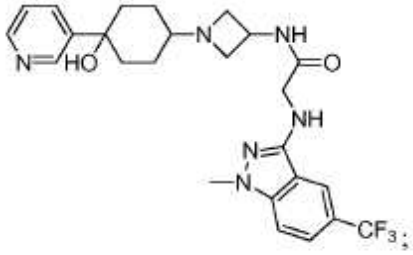


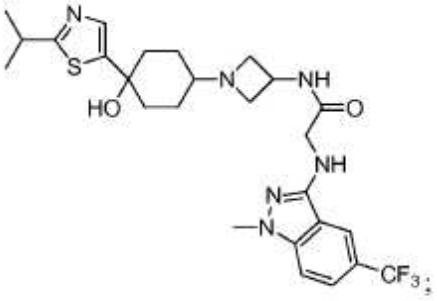
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

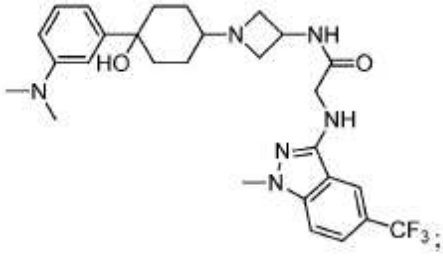
En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

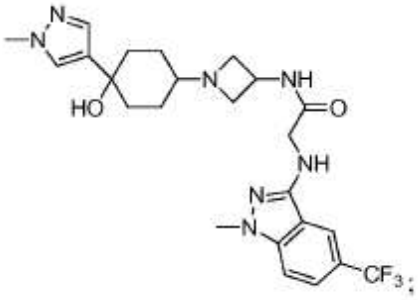


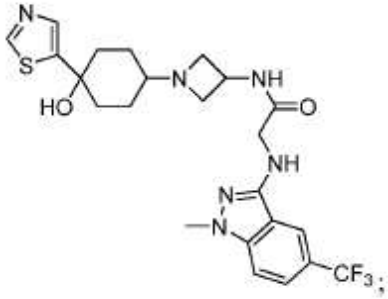


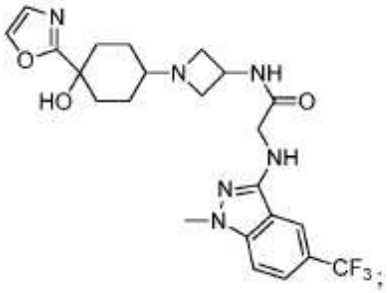


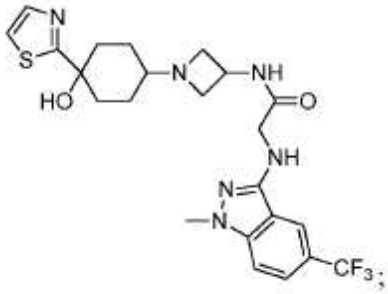


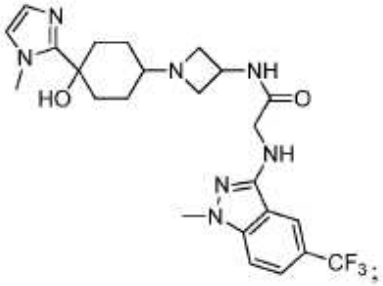


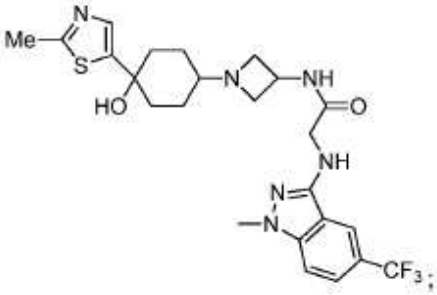


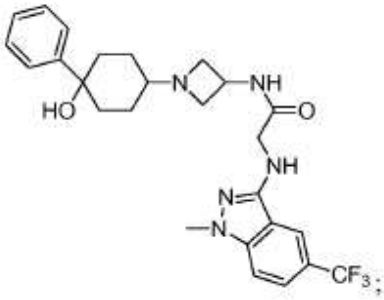


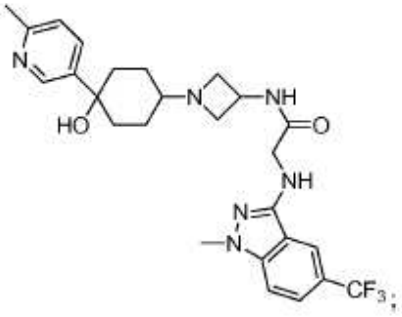


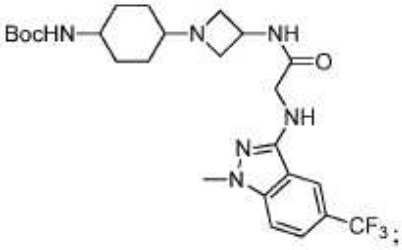


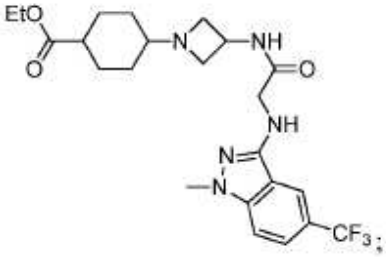


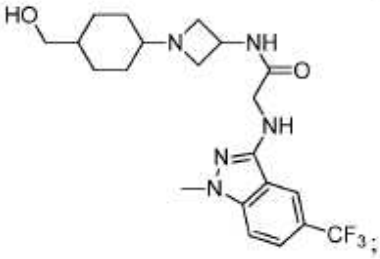


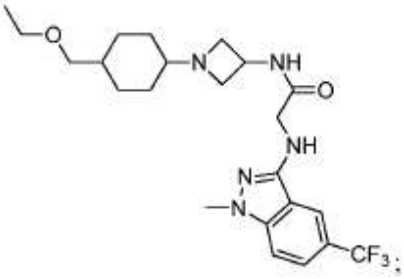


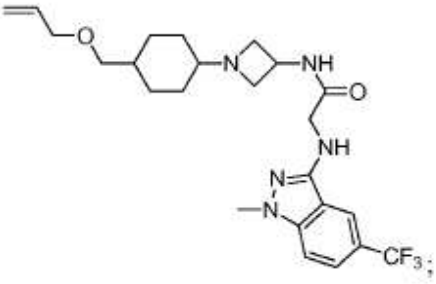


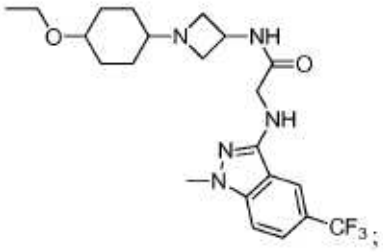


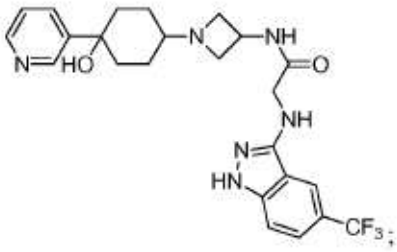


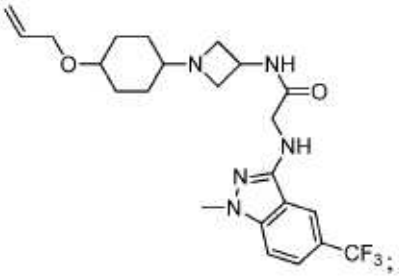


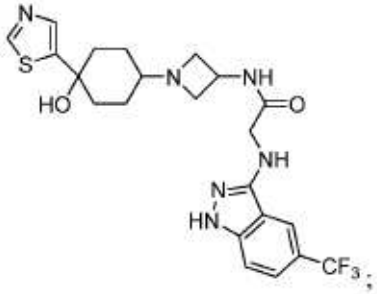


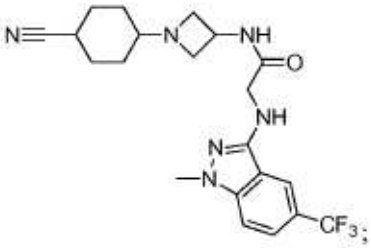


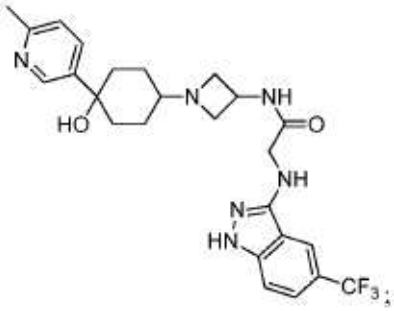


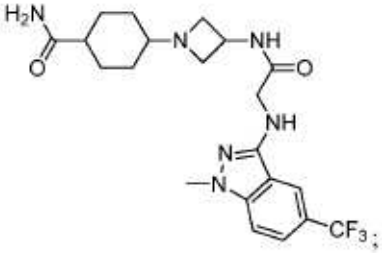


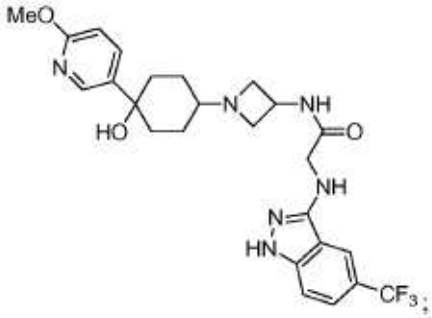


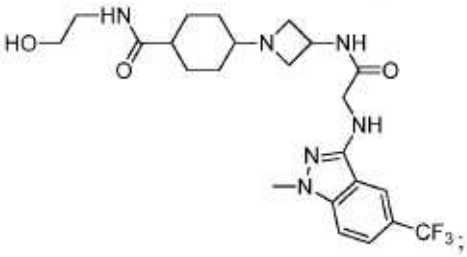


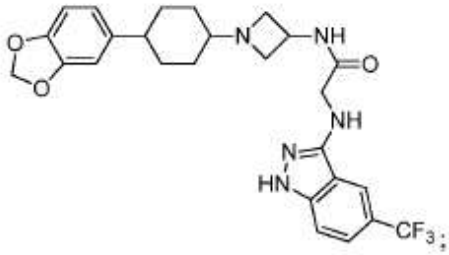


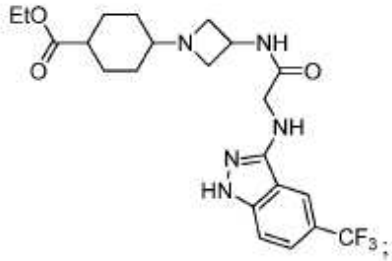


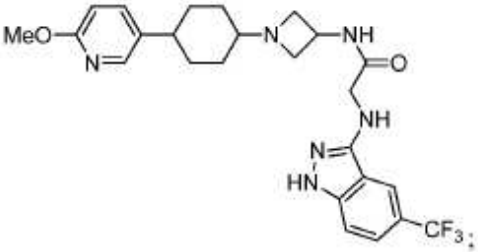


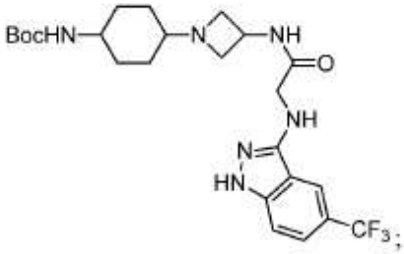


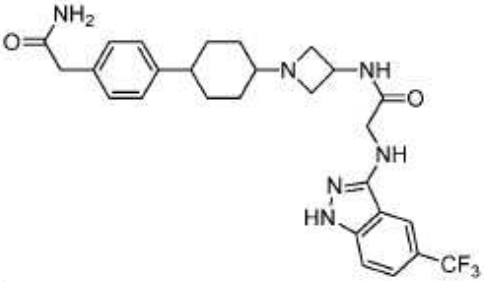


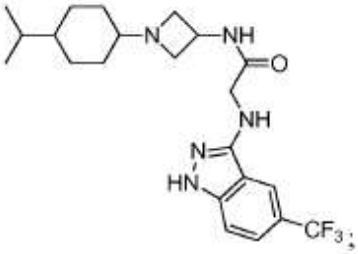




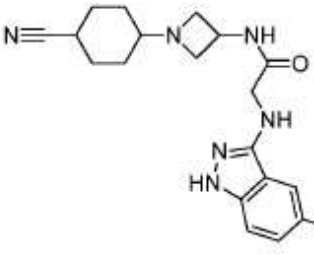


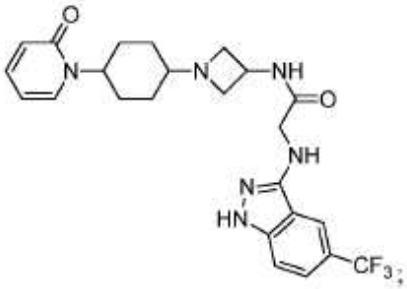


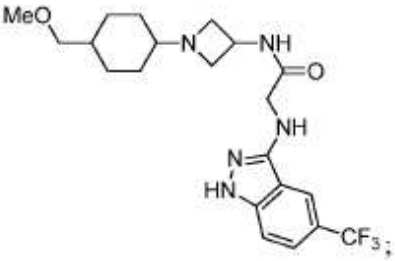


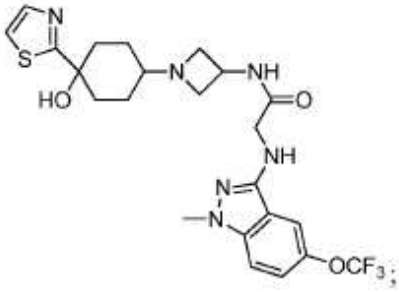


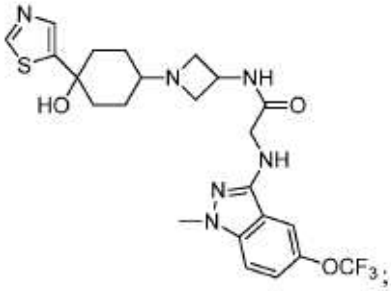
;

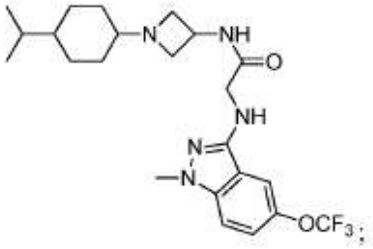


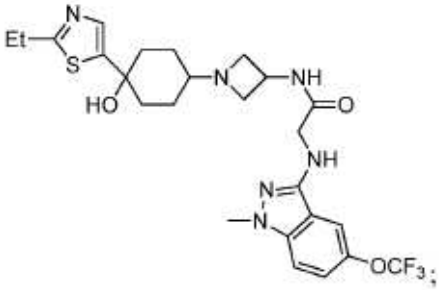


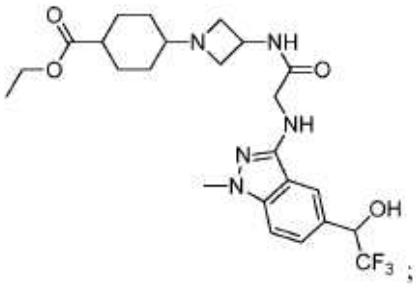


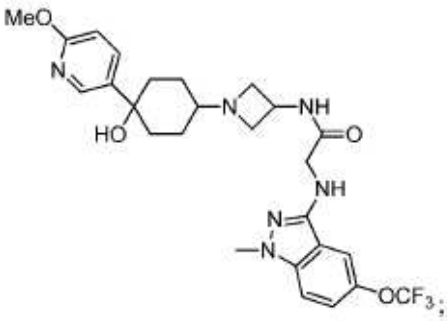


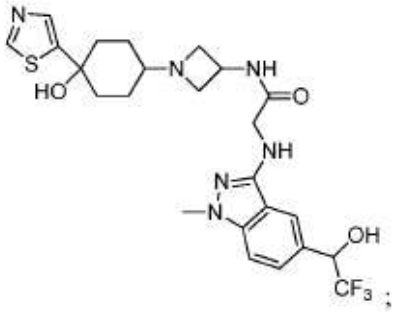


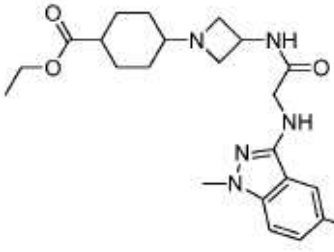


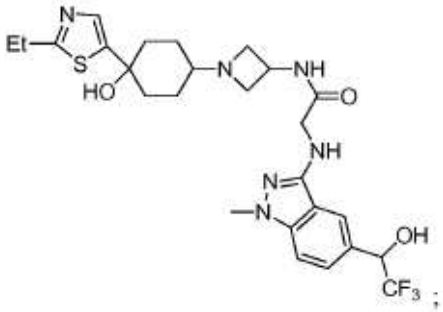


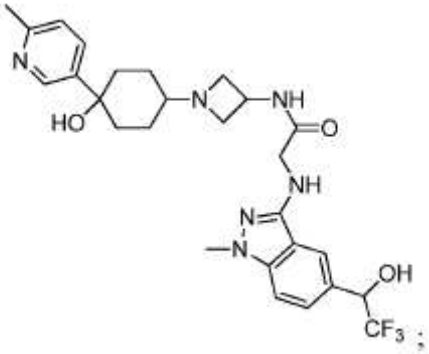


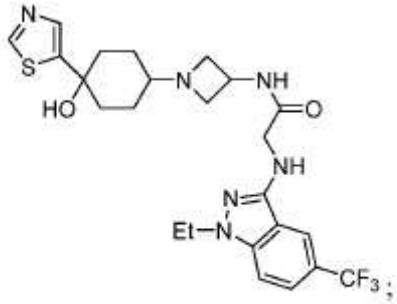


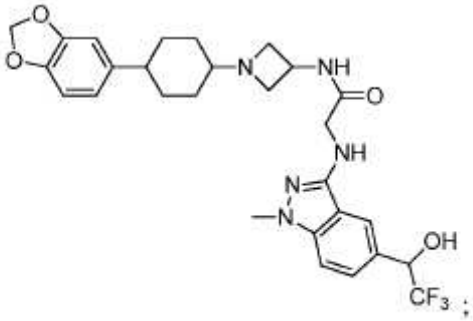


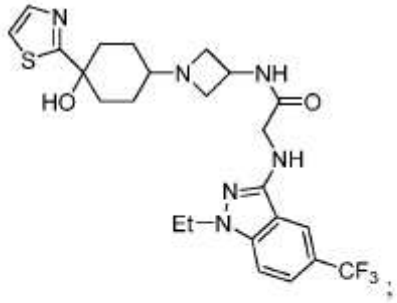


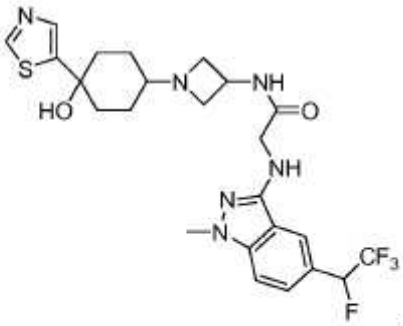


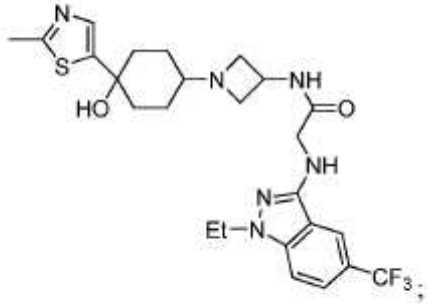


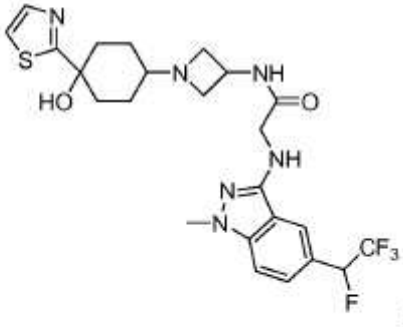


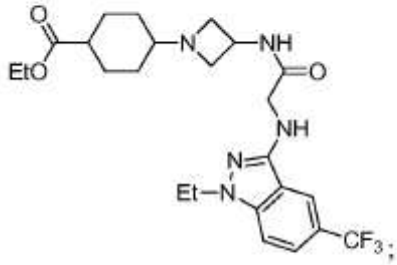


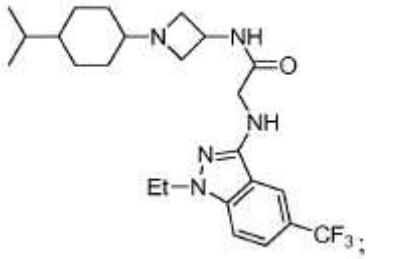


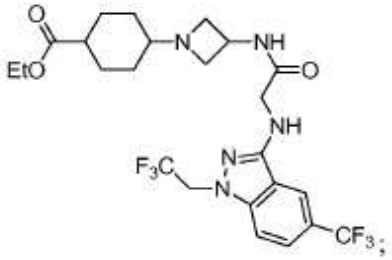


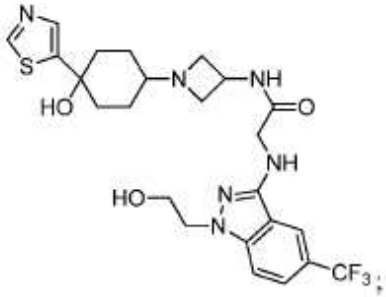


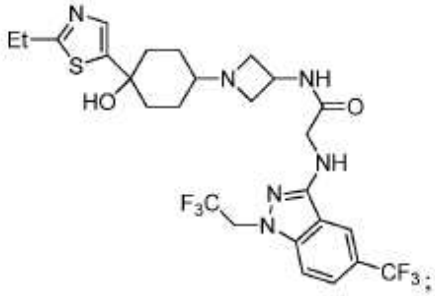


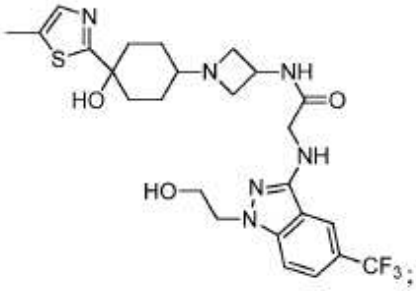


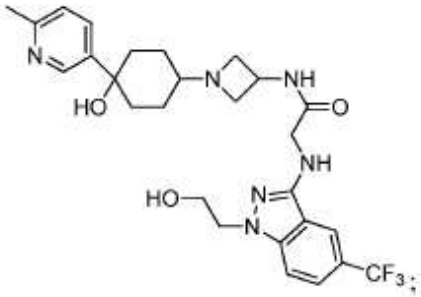


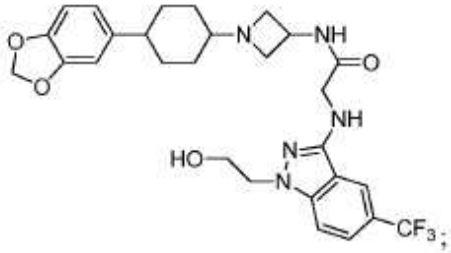


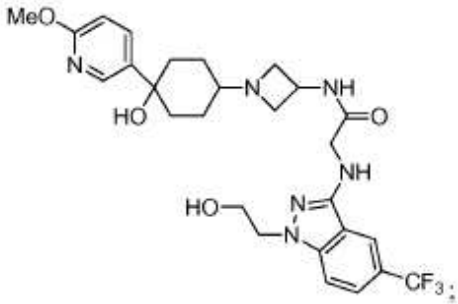


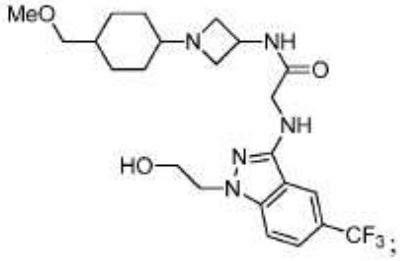


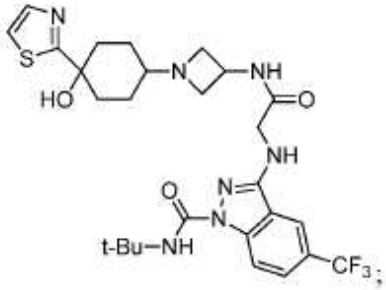


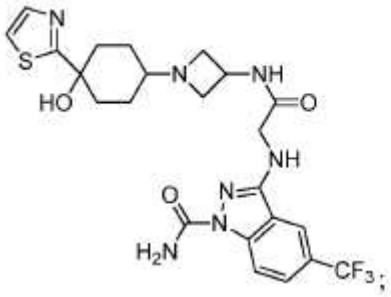


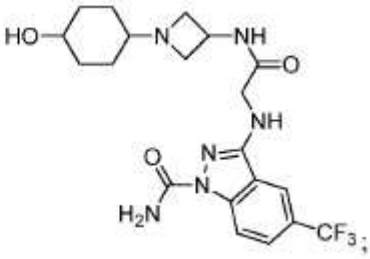


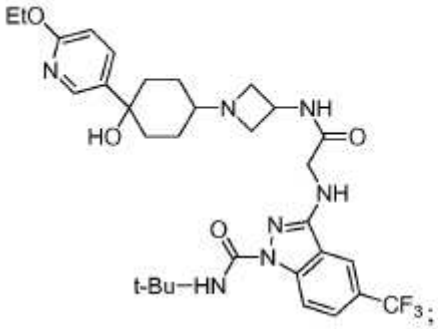


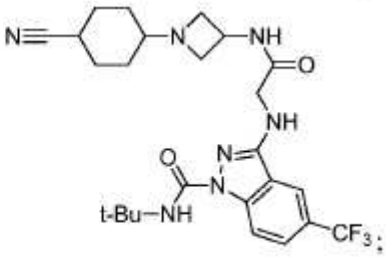


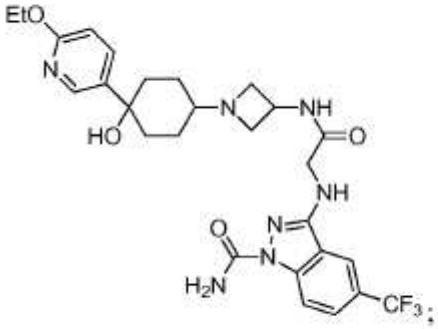


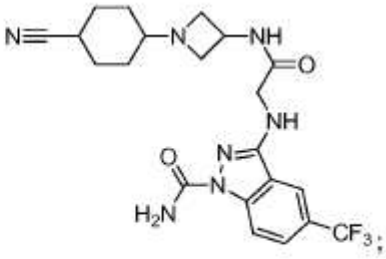


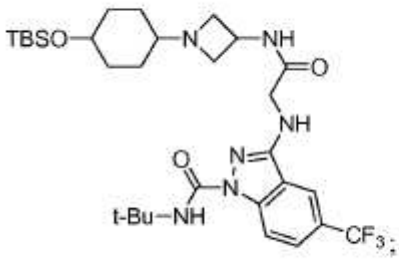


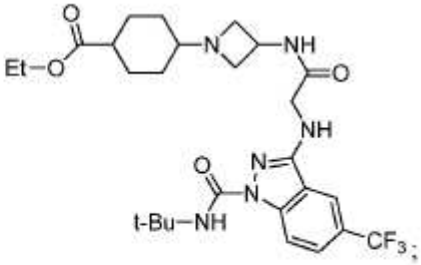


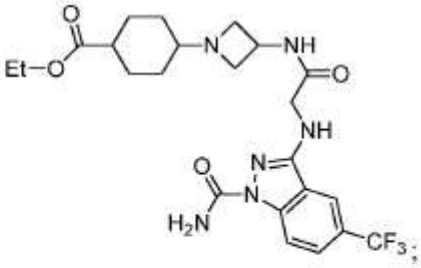


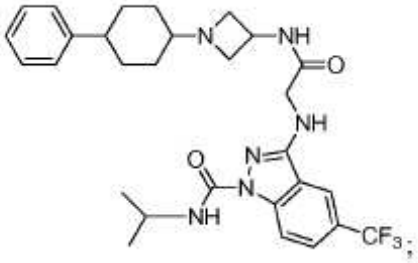


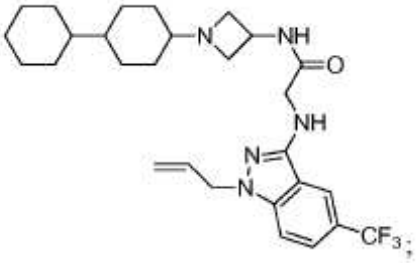


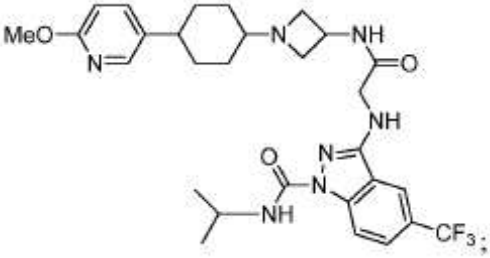


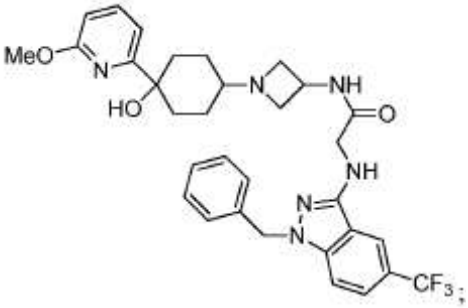


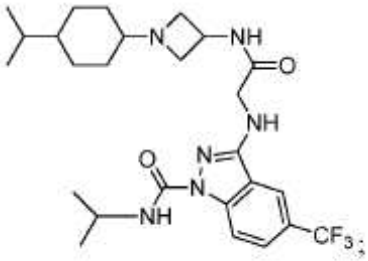


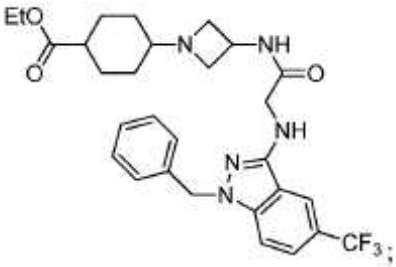


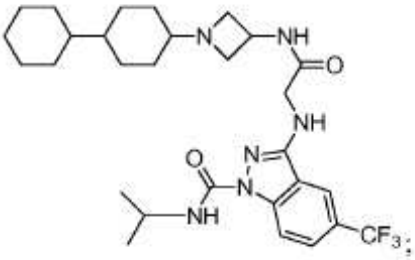


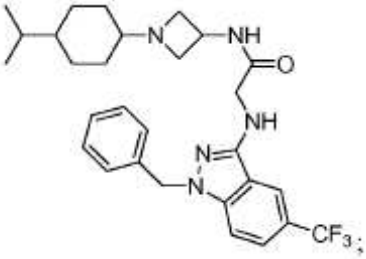


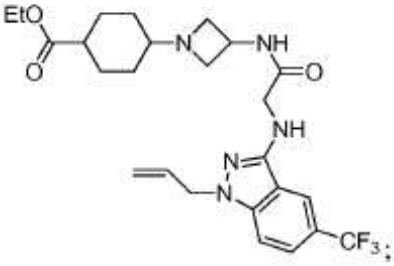


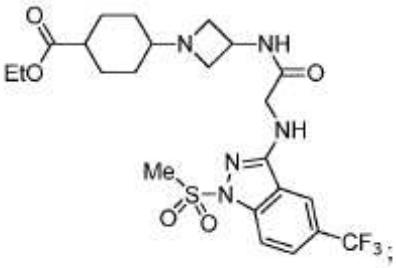


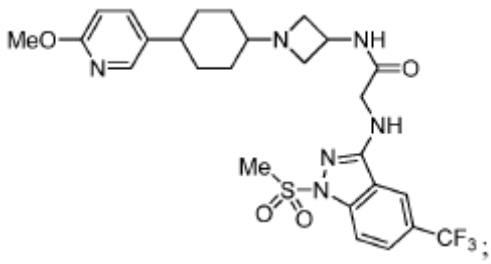


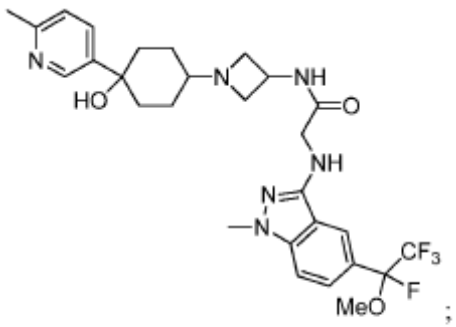


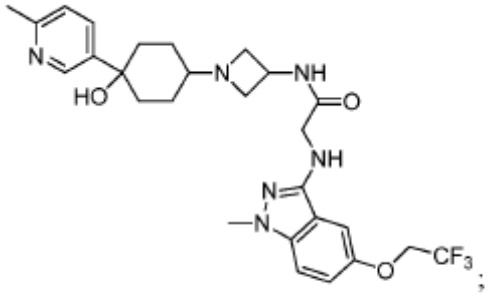


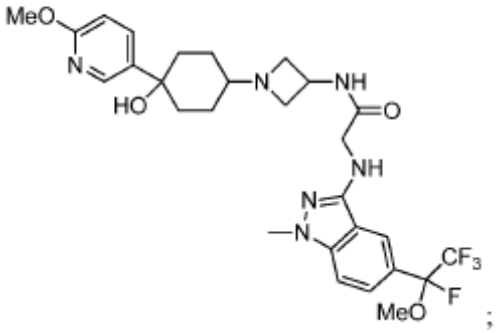












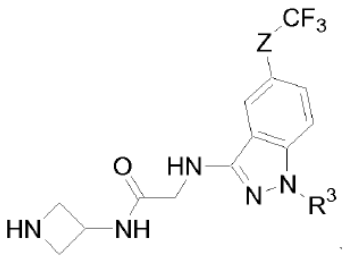
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

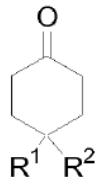
En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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 (IX)

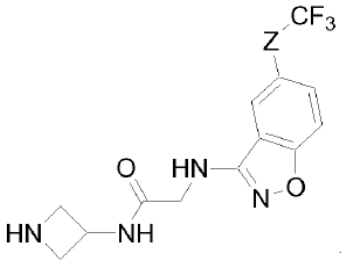


con un compuesto de Fórmula (X)

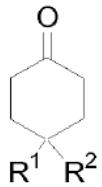


en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I). En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto preparado mediante el proceso descrito anteriormente.

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 (XX)



con un compuesto de Fórmula (X)



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 preparado mediante el proceso descrito anteriormente.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 en el que el síndrome, enfermedad o trastorno está asociado con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o es una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) 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 insulinorresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, 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 gingival, la miocardiopatía diastólica, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardiaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, la glomerulonefritis, los tumores sólidos y los cánceres, la leucemia linfoide crónica, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) 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 I, la diabetes de tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, la insulinorresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la diabetes de tipo II, la obesidad y el asma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), que es el isómero menos polar de cualquiera de los Ejemplos nº 1-106.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), que es el isómero menos polar del Ejemplo nº 20.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto preparado mediante el proceso según cualquiera de los Ejemplos desde el Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 106.

DEFINICIONES

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

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, alquenilo, alquinilo, 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.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical anillo 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, 2*H*-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1*H*-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 sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, en los que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

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

Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. La formas salinas 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 cuando se eluyen compuestos a través de un medio de separación del tipo de gel de sílice, los compuestos menos polares eluyen antes que los compuestos más polares. Por lo tanto, la expresión "isómero menos polar", se refiere al isómero que eluye primero desde un medio de separación del tipo de gel de sílice.

ABREVIATURAS

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

BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
DIPEA	diisopropiletilamina
HOBt	hidroxibenzotriazol
IPA	alcohol isopropílico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamina de litio
Me	metilo
NMP	N-metilpirrolidina
OAc	acetato
$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph	fenilo
iPr	isopropilo
PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
TA o ta	temperatura ambiente
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilato

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

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH_3, NH_4OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-t-butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato sódico, sodio-2-etilhexanoato (SEH), hidróxido sódico, trietanolamina o zinc.

MÉTODOS DE USO

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 que comprende administrar a un sujeto

que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo.

Los ejemplos de síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 para el que son útiles los compuestos de Fórmula (I) incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjertos de órganos, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinorresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, 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 gingival, la miocardiopatía diastólica, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, el aneurisma aórtico abdominal, la esclerosis múltiple, la glomerulonefritis, los tumores sólidos y los cánceres, la leucemia linfoide crónica, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y los trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el accidente cerebrovascular isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico.

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) o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante un tratamiento o al mismo tiempo en forma de combinación. Debe entenderse que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéuticos 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 la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico, u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, enfermedad o trastorno que se está tratando.

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 ajustan a estas categorías): anterior (51%), intermedia (13%), posterior (20%) o panuveítis (16%) y, según el curso de la enfermedad, como aguda (16%), recurrente (26%) o crónica (58%). Las personas con uveítis anterior (19%) con el tiempo desarrollan lesiones irreparables en la visión a pesar del tratamiento agresivo, tales 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 un 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) del cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos a los linfocitos T. HLA-B27 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 éstas 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, incluidos la edad, el peso, la dieta del sujeto y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Por lo tanto, las dosis anteriormente indicadas son ejemplos del

caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales que ameriten intervalos de dosificación mayores o menores, y tales pertenecen al alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, 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) incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales 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 de magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales diciclohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno 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 en agua, soluciones de carbohidratos isotónicos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

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

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales se pretende que queden 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 los enlaces de hidrógeno. En determinados casos el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto en fase de solución como 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 que se describe en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los mismos, que obviamente queda incluido dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se describe en los Ejemplos o la Fórmula (I) para su uso como medicamento.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en los Ejemplos de Fórmula (I) para la preparación de 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 de 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 tengan al menos un centro quiral, podrán existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos posean dos o más centros quirales, podrán existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos quedan abarcados dentro del alcance de la presente invención.

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

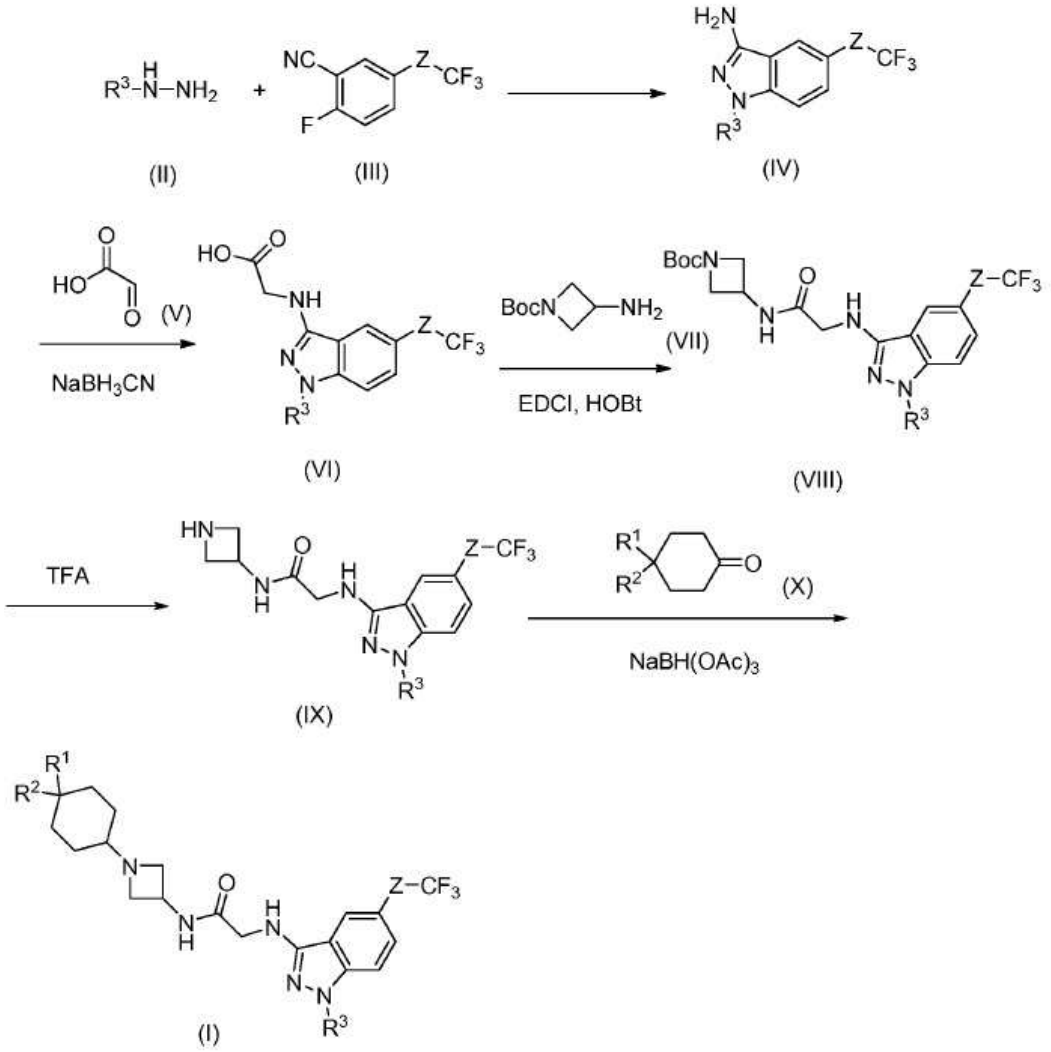
Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos 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.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

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 para 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

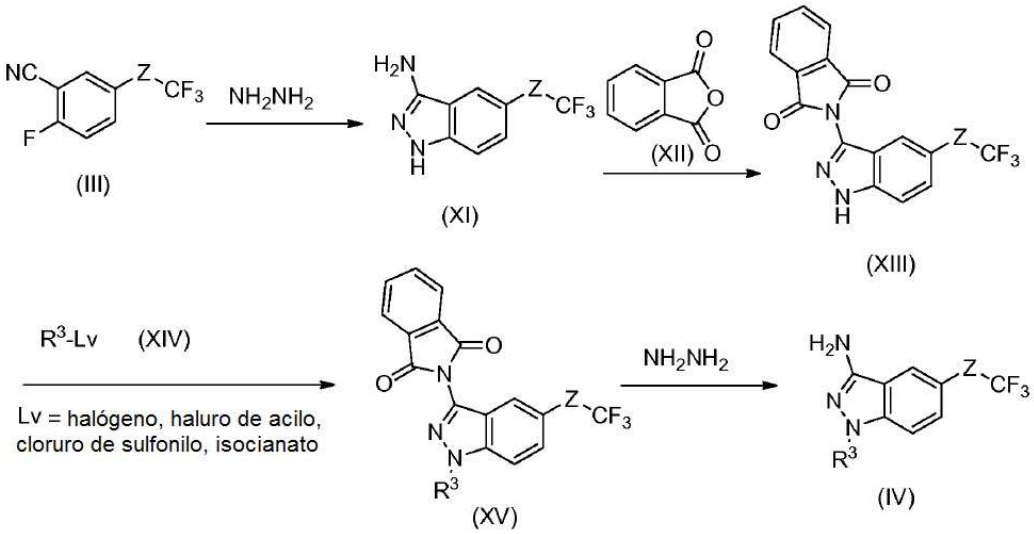


El Esquema 1 ilustra una ruta de síntesis que conduce a compuestos de Fórmula (I). Se hace reaccionar hidrazina (II), disponible en el mercado, con un fluorobenzonitrilo (III) adecuadamente sustituido, en un disolvente orgánico tal como IPA, n-BuOH o t-BuOH, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 150°C, para producir el correspondiente amino-indazol (IV). El amino-indazol (IV) se hace reaccionar con ácido glioxílico (V), en presencia de un reactivo reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, en un disolvente orgánico, tal como MeOH, EtOH o IPA con una cantidad catalítica de ácido tal como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, a una temperatura en el intervalo comprendido entre 25°C y aproximadamente 60°C, para producir el correspondiente ácido (VI).

El ácido (VI) se hace reaccionar con la amina (VII), 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 azetidina (VIII). La azetidina (VIII) 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 (IX). La amina (IX) se hace reaccionar con una cetona (X) adecuadamente sustituida, en presencia de un reactivo reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, en una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (I).

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (IV) pueden prepararse según el proceso esbozado en el Esquema 2.

Esquema 2

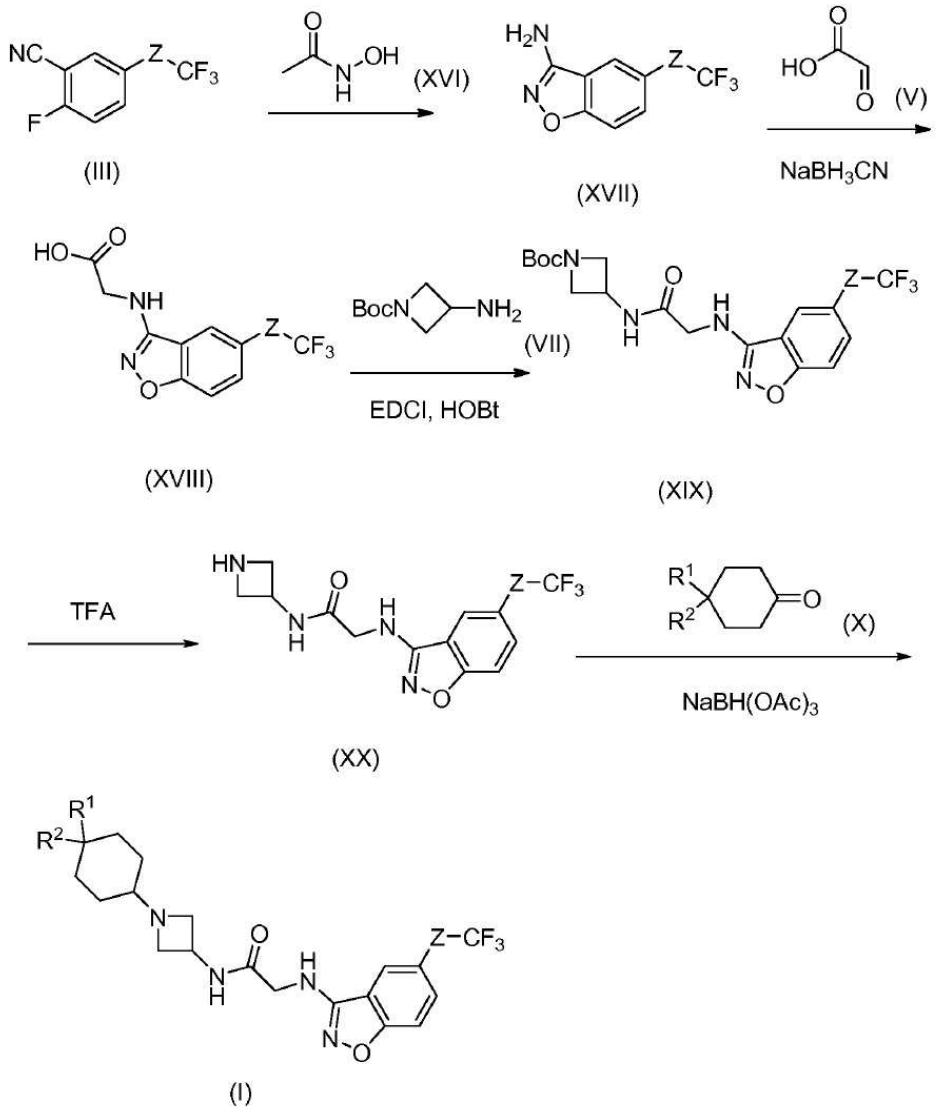


Se hace reaccionar hidrazina disponible en el mercado con un fluorobenzonitrilo (III) adecuadamente sustituido, en un disolvente orgánico tal como IPA, n-BuOH o t-BuOH, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 150°C, para producir el correspondiente amino-indazol (XI). El amino-indazol (XI) se hace reaccionar con isobenzofuran-1,3-diona (XII) disponible en el mercado, en un disolvente orgánico tal como tolueno, xileno o clorobenceno, o sin disolvente (puro), a una temperatura en el intervalo comprendido entre 110°C y aproximadamente 180°C, para producir el correspondiente indazol (XIII). El indazol (XIII) se hace reaccionar con un reactivo (XIV) disponible en el mercado, en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o piridina, en un disolvente orgánico tal como DCM, diclorometano o DMF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente indazol (XV).

El indazol (XV) se trata con hidrazina en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano o diclorometano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente indazol (IV).

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 3.

Esquema 3



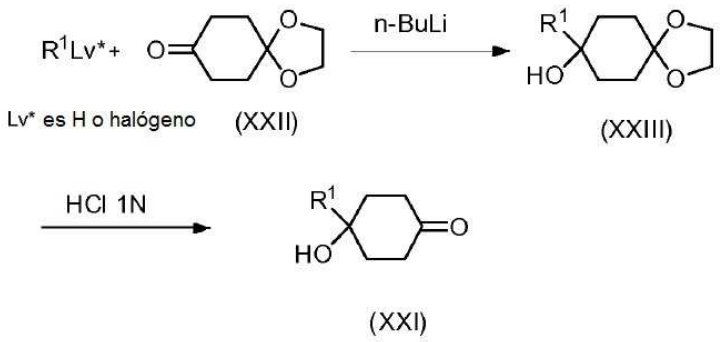
Se hace reaccionar N-hidroxi-acetamida (XVI), disponible en el mercado, con un fluorobenzonitrilo (III) adecuadamente sustituido, en presencia de una base orgánica tal como t-BuOK, t-BuONa o n-BuOK, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO o NMP, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, para producir el correspondiente amino-benzoisoxazol (XVII). El amino-bezoisoxazol (XVII) se hace reaccionar con ácido glioxílico (V), en presencia de un reactivo reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, en un disolvente orgánico tal como MeOH, EtOH o IPA con una cantidad catalítica de ácido tal como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, a una temperatura en el intervalo comprendido entre 25°C y aproximadamente 60°C, para producir el correspondiente ácido (XVIII). El ácido (XVIII) se hace reaccionar con amina (VII) 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 azetidina (XIX).

La azetidina (XIX) 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 (XX). La amina (XX) se hace reaccionar con una cetona (X) adecuadamente sustituida, en presencia de un reactivo reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, en una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina con o sin tamices

moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (I).

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

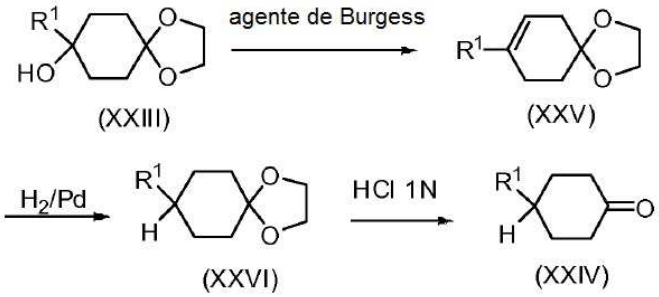
Esquema 4



Se hace reaccionar haluro de arilo disponible en el mercado o arilalcano R^1Lv^* (donde R^1 es como se define en la Fórmula (I), y Lv* es H o un halógeno), con una cetona (XXII) disponible en el mercado en presencia de un agente organometálico tal como n-BuLi, i-PrMgBr o i-PrMgCl, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 0°C, para producir el correspondiente cetal (XXIII). El cetal (XXIII) 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 (XXI).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden derivarse de la cetona (XXIV). La preparación de (XXIV) se esboza en el Esquema 5.

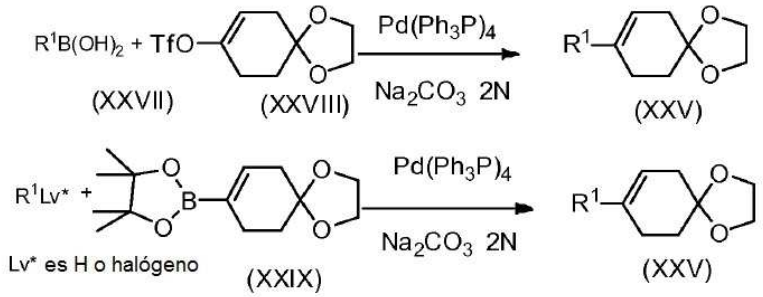
Esquema 5



El cetal (XXIII) 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 (XXV). El alqueno (XXV) se trata con hidrógeno gaseoso a una presión de 5 psi a 50 psi catalizado por 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 (XXVI). El alcano (XXVI) se trata con 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 (XXIV).

Como alternativa, el compuesto (XXV) puede prepararse según el proceso esbozado en el Esquema 6.

Esquema 6



Se hace reaccionar ácido aril borónico (XXVII) disponible en el mercado, (donde R^1 es como se ha definido en la Fórmula (I)) con triflato de vinilo (XXIII) 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 (XXV).

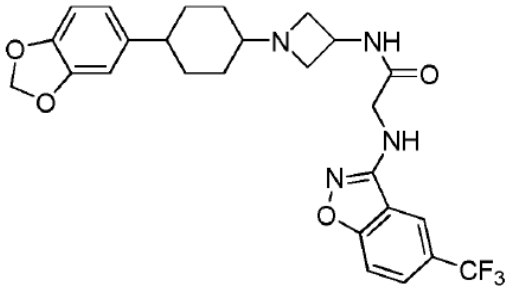
Como alternativa, se hace reaccionar arilo disponible en el mercado o haluro de heteroarilo R^1Lv* con éster vinilborónico (XXIX) preparado según Birch, A.M. *et. al*., sol. Int. PCT 2006, WO 2006064189, en presencia de un catalizador tal como $Pd(Ph_3P)_4$, $PdCl_2(Ph_3P)_2$ o $PdCl_2$(dppf) y una base tal como 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 (XXV).

EJEMPLOS

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 para los expertos en la materia. Los siguientes ejemplos sólo pretenden representar ejemplos de la invención.

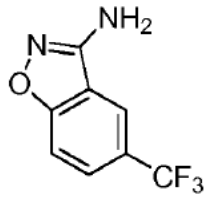
Ejemplo 1

N-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

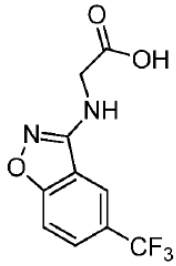
5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



Se calentaron a 80°C, durante la noche, 2-fluoro-5-trifluoro-benzonitrilo (Matrix, 5 g, 26,4 mmol), N-hidroxi-acetamida (Aldrich, 2,9 g, 39,7 mmol) y K_2CO_3 (5,48 g, 39,7 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el material bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,1 g, 76,7%).
MS: 203 (MH^+).

Etapa B

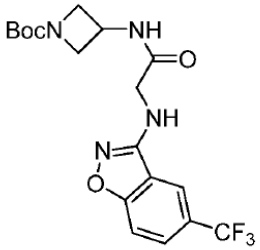
Ácido (5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acético



Se trataron 5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamina (2,5 g, 12,4 mmol) y ácido glioxílico monohidratado (Aldrich, 1,14 g, 12,4 mmol) en MeOH (10 ml), con unas gotas de AcOH y se calentaron a 80°C durante 30 min. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió en una porción $NaBCNH_3$ (Aldrich, 1,17 g, 18,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre éter y NaOH 1 N. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco.
MS: 261 (MH^+).

Etapa C

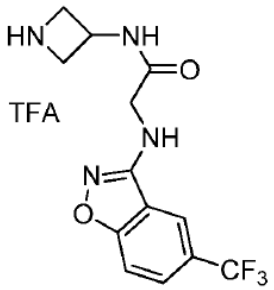
Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico



Se agitaron a temperatura ambiente, durante 4 horas, ácido (5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acético (2,6 g, 9,99 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico (1,72 g, 9,99 mmol), EDCI (2,3 g, 12,0 mmol), HOBt (1,62 g, 12,0 mmol) en DCM (20 ml). A continuación, la reacción se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el material bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca.
MS: 415 (MH^+).

Etapa D

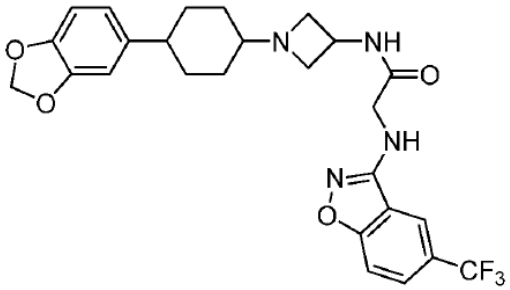
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora, éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (500 mg, 1,21 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml). El disolvente se eliminó y a continuación se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.
MS: 315 (MH^+).

Etapa E

N-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



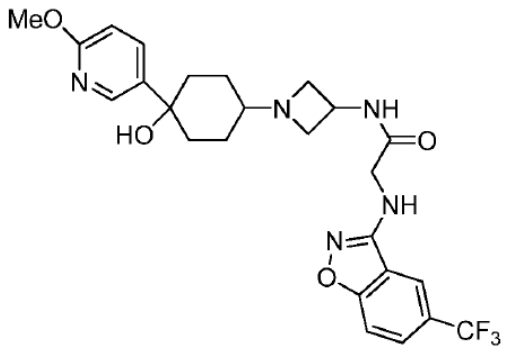
A una solución de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (100 mg, 0,318 mmol) y 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexanona (69 mg, 0,318 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (55 µl, 0,382 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 30 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (81 mg, 0,382 mmol) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se disolvió en solución de DCM/IPA (3:1) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc (A) y NH_3 7N en MeOH (B) (del 100% de A al 10% de B en A) para dar los productos anteriores como sólidos blancos.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 - 6,85 (m, 3H), 6,33 - 6,50 (m, 1H), 5,90 (br. s., 2H), 5,42 - 5,53 (m, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 4,51 - 4,64 (m, 1H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 2,80 - 2,96 (m, 2H), 2,43 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,32 (br. s., 1H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 1,95 -

2,06 (m, 1H), 1,72 - 1,85 (m, 3H), 1,70 (br. s., 2H), 1,64 (br. s., 3H), 1,42 - 1,57 (m, 5H), 1,31 (br. s., 3H), 1,25 (br. s., 4H).

Ejemplo 2

N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

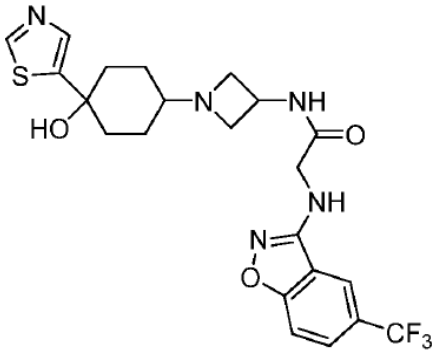


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 - 7,89 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,26 - 3,37 (m, 3H), 2,99 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,33 - 2,43 (m, 1H), 2,20 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 2H), 1,56 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,33 - 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 3

N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

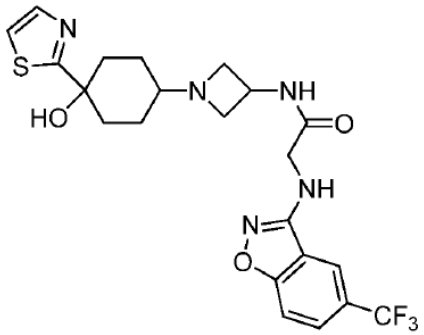


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 (br. s., 1H), 1,85 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 4

N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

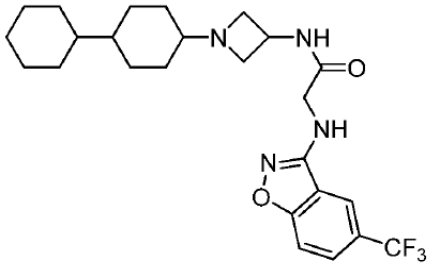


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (m, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 5

N-(1-biciclohexil-4-il-azetidin-3-il)-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

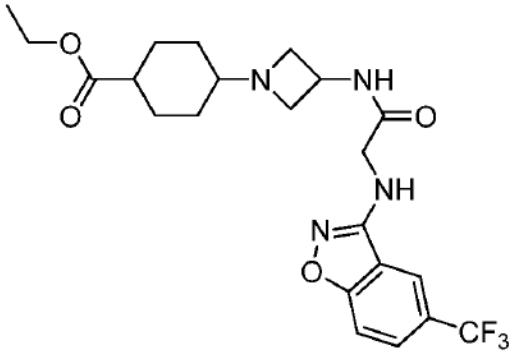


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y biciclohexil-4-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,23 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,58 - 3,72 (m, 3H), 2,92 - 3,06 (m, 2H), 1,84 (d, J = 10,9 Hz, 3H), 1,59 - 1,79 (m, 10H), 1,16 - 1,30 (m, 5H), 0,91 - 1,06 (m, 9H).

Ejemplo 6

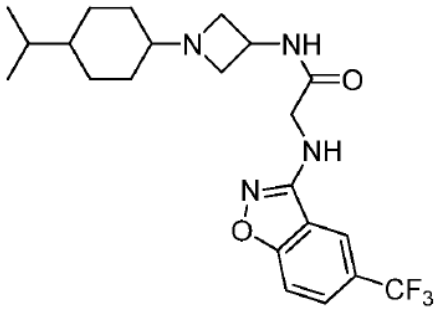
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,48 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H), 1,97 - 2,11 (m, 2H), 1,46 - 1,67 (m, 5H), 1,20 - 1,38 (m, 6H).

Ejemplo 7

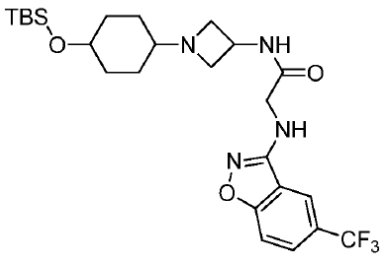
N-[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-isopropil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,23 (s, 1H), 7,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,53 - 3,76 (m, 2H), 3,34 (s, 22H), 2,92 (s, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 1,49 (br. s., 6H), 1,42 (br. s., 4H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (br. s., 2H), 0,88 (s, 8H).

Ejemplo 8

N-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

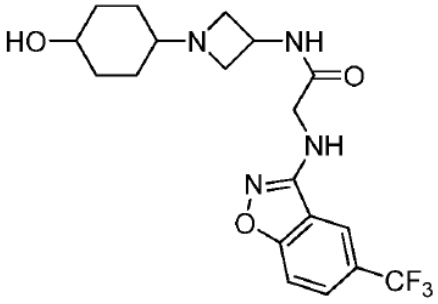


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,87 (s, 1 H), 7,69 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,91 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,71 - 3,91 (m, 1 H), 3,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,99 (dd, J = 5,4, 8,0 Hz, 2 H), 1,96 (td, J = 4,0, 8,3 Hz, 3 H), 1,66 (dd, J = 4,5, 9,3 Hz, 2 H), 1,20 - 1,50 (m, 7 H), 0,68 - 0,92 (m, 10 H), -0,13 - 0,14 (m, 7 H).

Ejemplo 9

N-[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

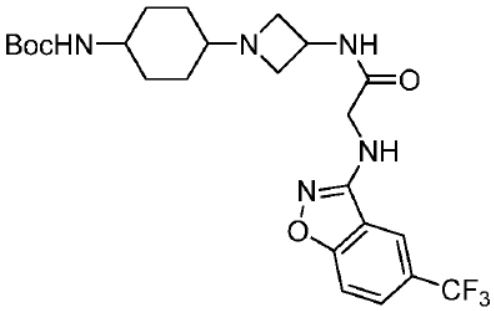


A una solución de N-{1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluoro-metil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 8, 20 mg, 0,033 mmol) en THF (2 ml) se añadió HCl 1 N (200 µl) y se agitó a TA durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N a pH = 10 y a continuación se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto del título.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400MHz, MeOH) δ: 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,57 (dd, J = 3,4, 5,7 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 5,61 (dd, J = 2,0, 6,1 Hz, 1 H), 5,54 (dd, J = 2,0, 6,1 Hz, 1 H), 5,40 (dd, J = 2,0, 5,8 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,12 - 4,21 (m, 5 H), 3,77 - 3,89 (m, 8 H), 2,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 1,93 - 2,04 (m, 4 H), 1,83 - 1,92 (m, 5 H), 1,73 - 1,82 (m, 7 H), 1,18 - 1,43 (m, 21 H), 0,80 - 0,98 (m, 17 H).

Ejemplo 10

Éster terc-butílico del ácido (4-{3-[2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil)-carbámico

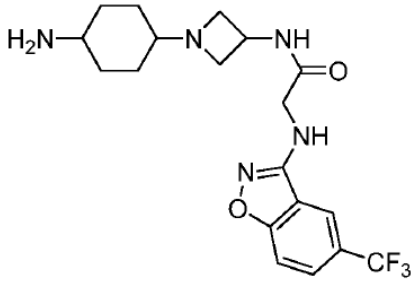


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,89 (s, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 5,88 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,47 - 4,60 (m, 1 H), 4,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,00 - 4,17 (m, 3 H), 3,59 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 3,02 (dd, J = 5,4, 8,0 Hz, 2 H), 1,91 - 2,03 (m, 5 H), 1,70 - 1,82 (m, 3 H), 1,40 - 1,49 (m, 14 H), 1,03 - 1,14 (m, 5 H).

Ejemplo 11

Sal de TFA de N-[1-(4-amino-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

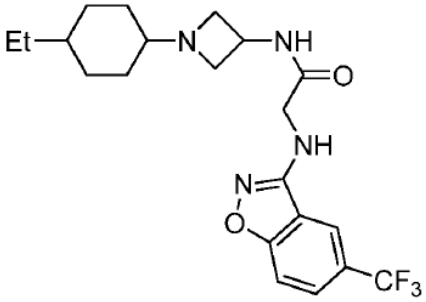


Se trató éster terc-butílico del ácido (4-{3-[2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil)-carbámico (preparado como en el Ejemplo 10, 50 mg), con TFA (100 µl) en DCM (2 l) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para dar el producto en forma de sal de TFA.

^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,21 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,36 (s, 4 H), 4,05 (s, 2 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 2,16 (d, J = 9,6 Hz, 4 H), 1,45 (br. s., 3 H), 1,28 (s, 4 H).

Ejemplo 12

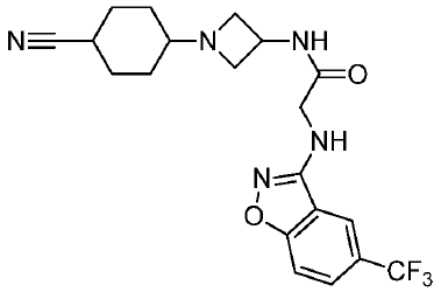
N-[1-(4-etil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-etil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,22 (s, 1 H), 7,78 - 7,92 (m, 1 H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,50 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,64 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,22 (br. s., 1 H), 1,40 - 1,50 (m, 7 H), 1,22 - 1,37 (m, 4 H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 4 H).

Ejemplo 13

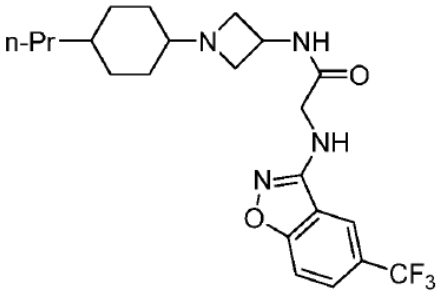
N-[1-(4-ciano-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-ciano-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
LC-MS: 422 (MH^+).

Ejemplo 14

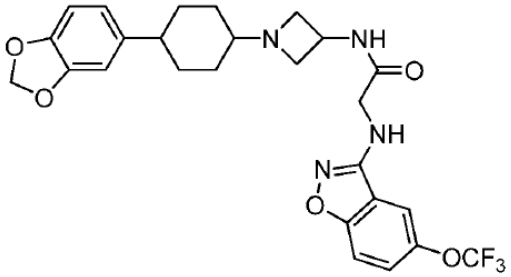
N-[1-(4-propil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de (N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-n-propil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
LC-MS: 439 (MH^+).

Ejemplo 15

N-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida

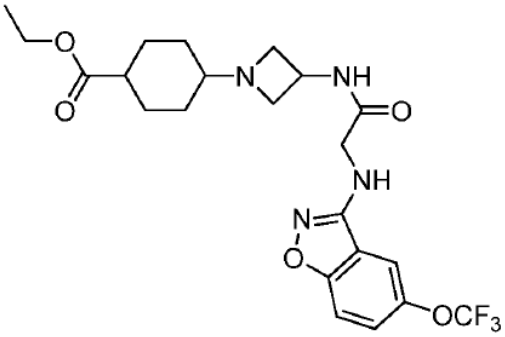


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,80 (s, 1 H), 7,51 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 5,89 (s, 2 H), 4,61 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,05 - 4,14 (m, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 2,00 - 2,06 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,76 - 1,89 (m, 3 H), 1,57 - 1,76 (m, 6 H).

Ejemplo 16

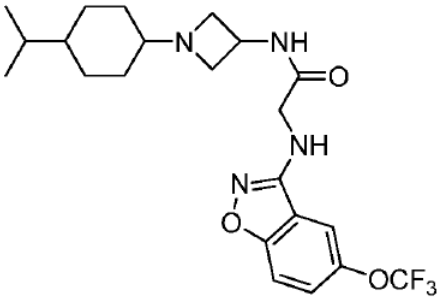
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(5-trifluorometoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexano carboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
MS: 485 (MH^+).

Ejemplo 17

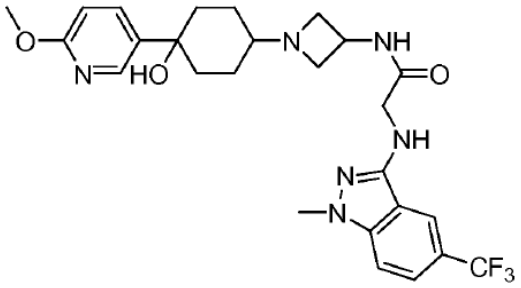
N-[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometoxi-benzo[d]isoxazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa D) y 4-isopropil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,78 (s, 1 H), 7,49 (s, 2 H), 4,50 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,57 - 3,71 (m, 2 H), 2,94 (dd, J = 7,1, 8,3 Hz, 2 H), 2,26 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 1,29 - 1,58 (m, 10 H), 1,01 - 1,15 (m, 1 H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 7 H).

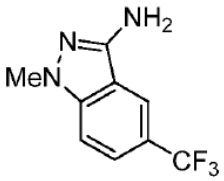
Ejemplo 18

N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

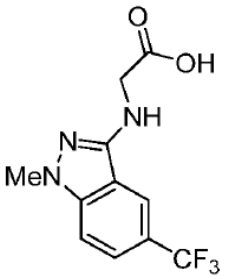
1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamina



Se calentaron a reflujo, durante 2 horas, 2-fluoro-5-trifluorometil-benzonitrilo (Matrix, 6,5 g, 34,4 mmol) y metilhidrazina (Aldrich, 2,72 ml, 51,6 mmol) en IPA (10 ml). El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.
MS: 216 (MH^+).

Etapa B

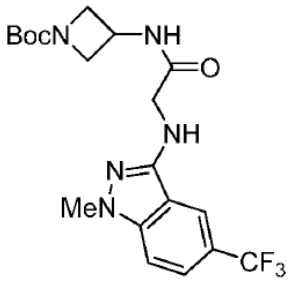
Ácido (1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acético



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la aminación reductora de 1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior) y ácido glioxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapa C

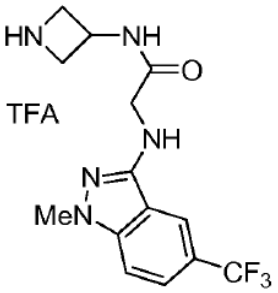
Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como una espuma blanca a partir del acoplamiento EDCI de ácido (1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acético (preparado como en la etapa anterior) y éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en la etapa C del Ejemplo 1.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,95 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Etapa D

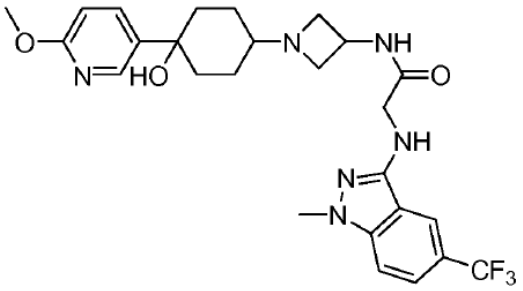
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de tratamiento con TFA de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1.
MS: 328 (MH^+).

Etapa E

N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida

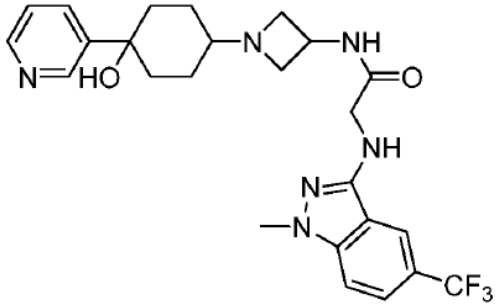


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (t, J

= 7,7 Hz, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 1,69 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,22 (br. s., 2H).

Ejemplo 19

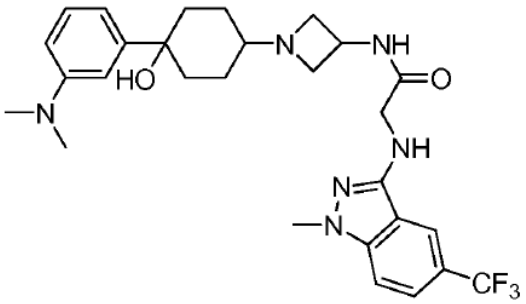
N-[1-(4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 20

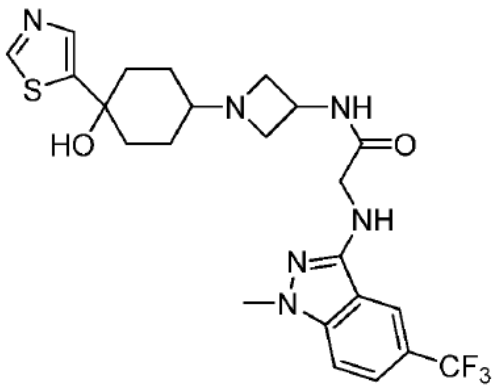
N-{1-[4-(3-dimetilamino-fenil)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-(3-dimetilamino-fenil)-4-hidroxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,96 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,94 (dq, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 1,88 (br. s., 1H), 1,79 (s, 4H), 1,57 - 1,76 (m, 2H), 1,32 - 1,43 (m, 2H), 1,17 - 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 21

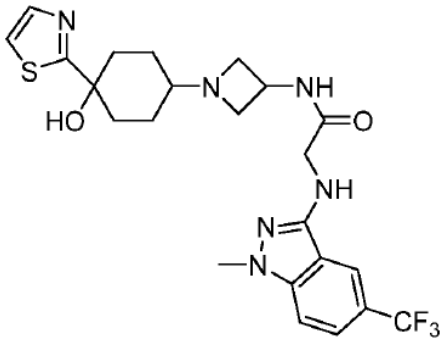
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,90 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 22

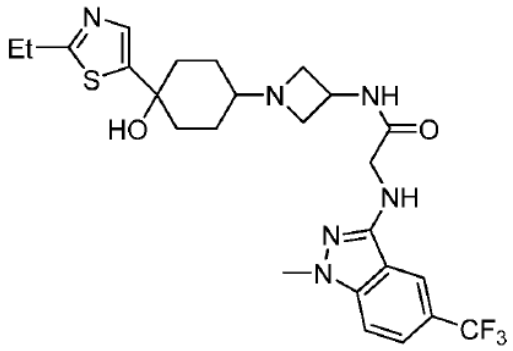
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,38 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 23

N-{1-[4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida

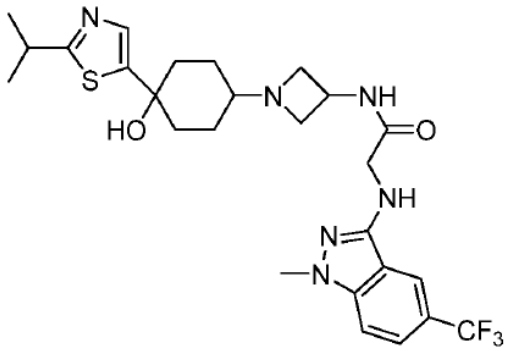


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,27 (s, 1H), 7,44 - 7,59 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,39 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50 - 3,59 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,85 (q, J = 7,6 Hz, 3H), 2,25 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 2,00 - 2,14 (m, 3H), 1,66 - 1,77 (m, 2H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 5H).

Ejemplo 24

N-{1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida

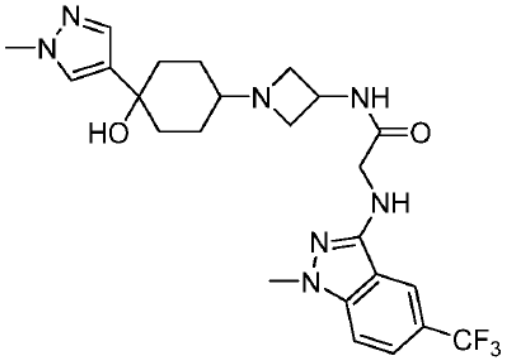


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-(2-isopropil-tiazol-5-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 25

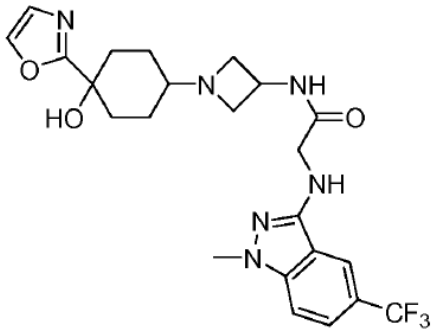
N-{1-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,10 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 26

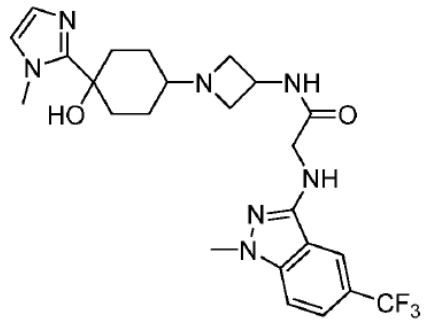
N-[1-(4-hidroxi-4-oxazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-oxazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

Ejemplo 27

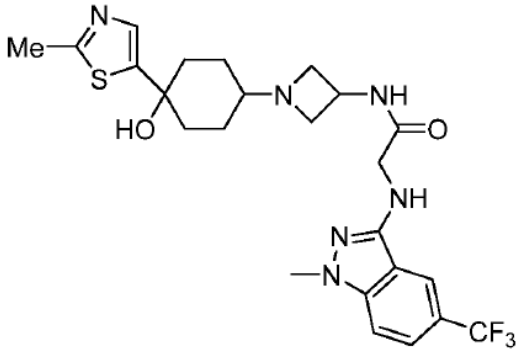
N-{1-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 28

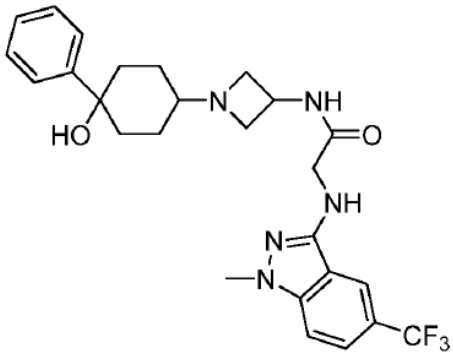
N-{1-[4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 29

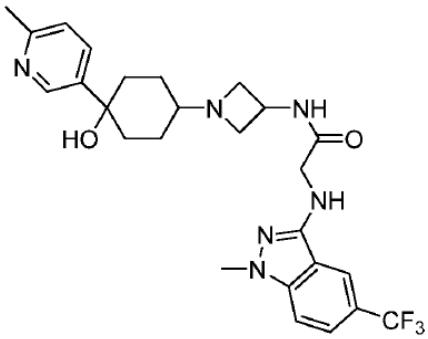
N-[1-(4-hidroxi-4-fenil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-fenil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,05 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 30

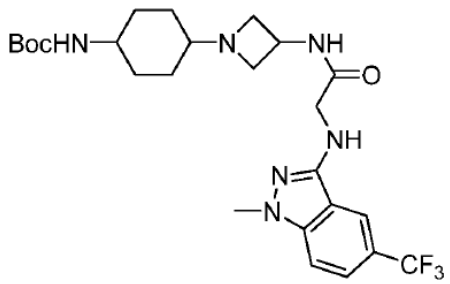
N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,00 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 31

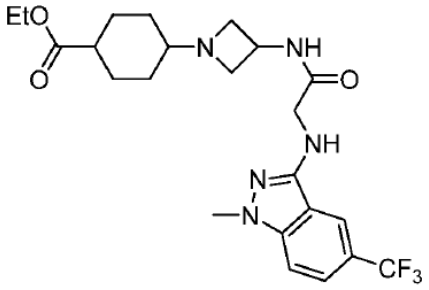
Éster terc-butílico de ácido (4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil)-carbámico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,25 (br, s, 1H), 4,95 (br, s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 32

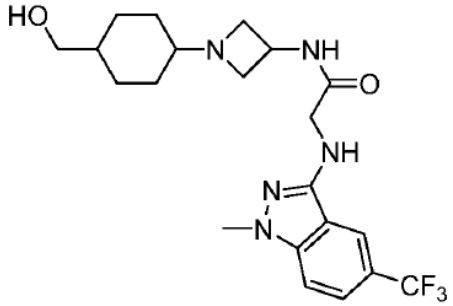
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 482 (MH^+).

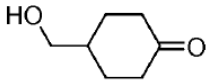
Ejemplo 33

N-[1-(4-hidroximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

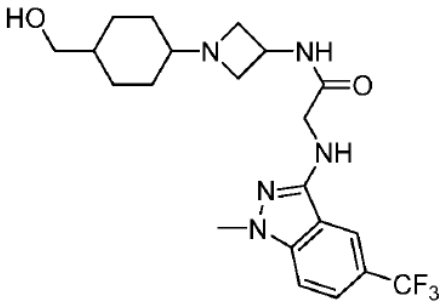
4-hidroximetil-ciclohexanona



Se calentó a reflujo, en un Dean-Stark, éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (Aldrich, 6,1 g, 35,8 mmol), etilenglicol (3,34 g, 53,8 mmol), pTSA (123 mg, 0,717 mmol) en tolueno (100 ml), hasta que dejó de apreciarse agua. La solución resultante se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico como un sólido incoloro. Se trató el éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (5,7 g, 26,6 mmol) en THF (15 ml) a 0°C, con LAH (1N en THF, 32 ml, 32 mmol), gota a gota, durante 30 min. A continuación, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se interrumpió con MeOH (~ 0,5 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite para dar (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol, que a continuación se trató con HCl 1N (5 ml) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y, a continuación, la solución se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el material bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,95 (s, 4H), 3,48 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

Etapa B

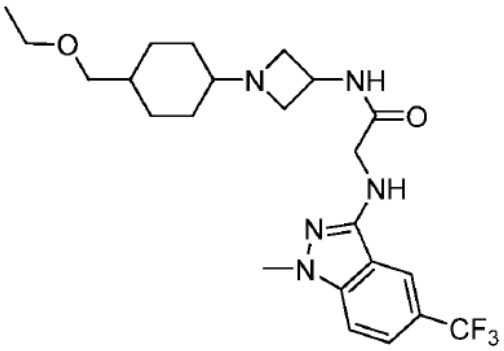
N-[1-(4-hidroximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-hidroximetil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,95 (M, 2H), 1,45 (M, 4H), 1,32 (M, 2H).

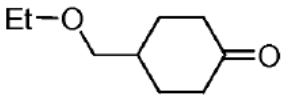
Ejemplo 34

N-[1-(4-etoximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

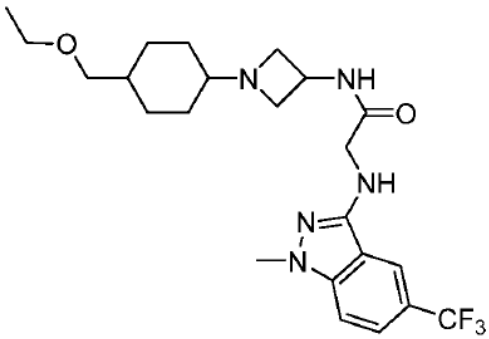
4-etoximetil-ciclohexanona



Se trató (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol (del Ejemplo 33, 765 mg, 4,44 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C, con NaH (Aldrich, 60% en aceite mineral, 355 mg, 8,88 mmol) seguido de EtI (Aldrich, 0,7 ml, 8,88 mmol). La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 60°C durante otros 30 minutos. A continuación, la solución se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de NH_4Cl. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el material bruto, que se trató con HCl 1N (2 ml) y acetona (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y, a continuación, la solución se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el material bruto, purificado mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 5:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Etapa B

N-[1-(4-etoximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida

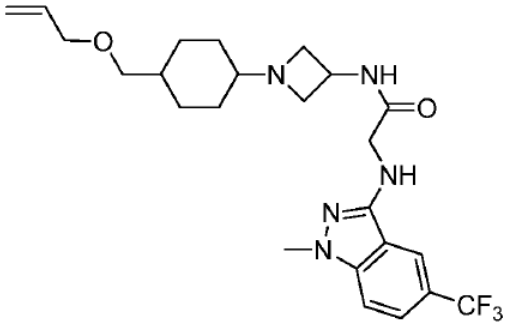


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-etoximetil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

MS: 468 (MH^+).

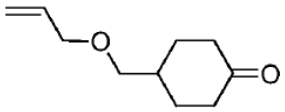
Ejemplo 35

N-[1-(4-aliloximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

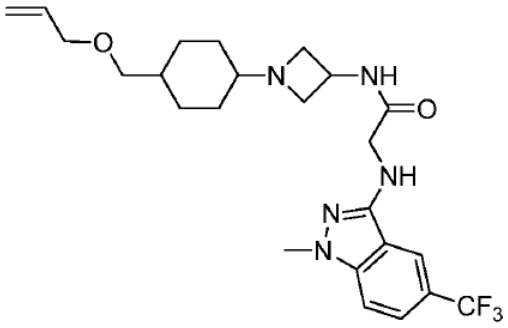
4-aliloximetil-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol y bromuro de alilo (Aldrich) seguido de desprotección utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,91 (m, 1H), 5,35 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,32 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,15 (m, 3H), 1,52 (m, 2H).

Etapa B

N-[1-(4-aliloximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



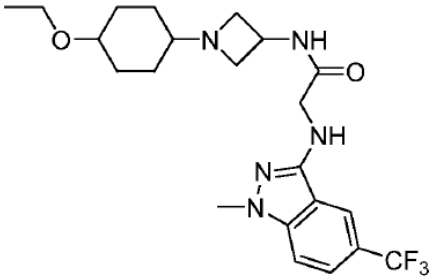
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-aliloximetil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, br, 1H), 7,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,27 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,10 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,48 (m, 7H).

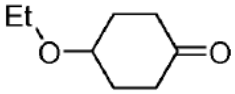
Ejemplo 36

N-[1-(4-etoxi-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

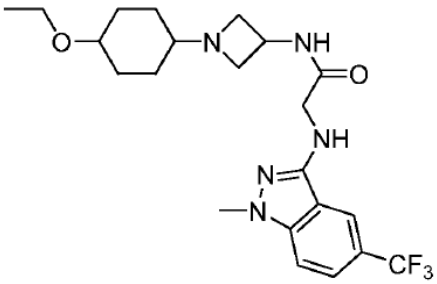
4-etoxi-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol y EtI (Aldrich) seguido de desprotección utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34.
MS: 143 (MH^+).

Etapa B

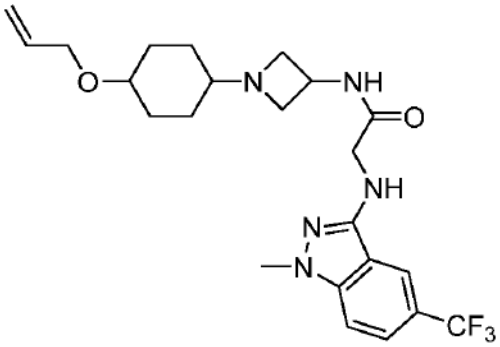
N-[1-(4-etoxi-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-etoxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,23 (t, J = 6,5 Hz, 3H).

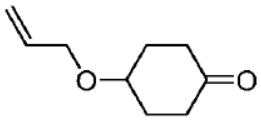
Ejemplo 37

N-[1-(4-aliloxi-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

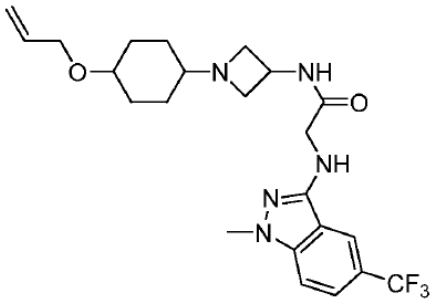
4-aliloxi-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol y bromuro de alilo (Aldrich) seguido de desprotección utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,95 (m, 1H), 5,38 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

Etapa B

N-[1-(4-aliloxi-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



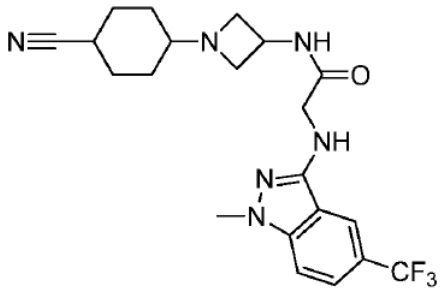
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-aliloxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,95 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,25 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 38

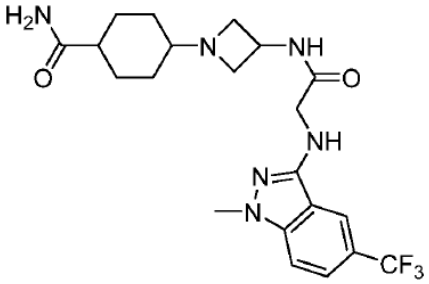
N-[1-(4-ciano-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 18, Etapa D) y 4-ciano-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,12 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,38 (m, 2H).

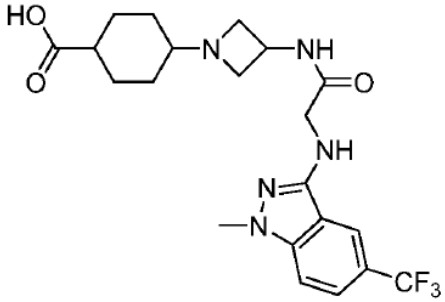
Ejemplo 39

Amida del ácido 4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Etapa A

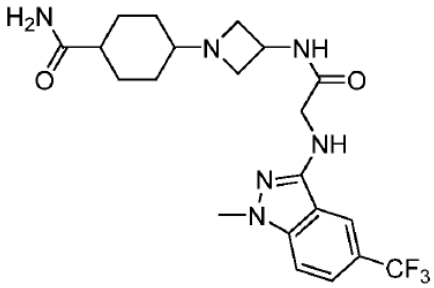
Ácido 4-{3-[2-(-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se trató éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-metil-5trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico (del Ejemplo 32, 350 mg, 0,773 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua destilada (2 ml), con hidróxido de litio monohidratado (87 mg, 1,93 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 5 y se extrajo tres veces con disolvente DCM:IPA (3:1). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.
MS: 454 (MH^+).

Etapa B

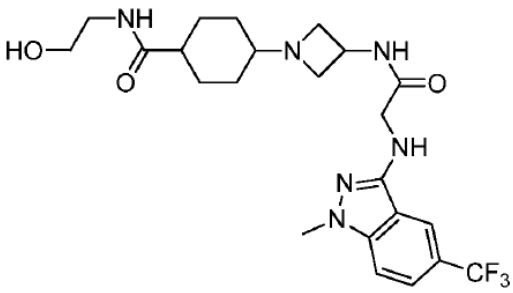
Amida del ácido 4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente, durante la noche, ácido 4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 100 mg, 0,22 mmol), EDCI (Aldrich, 65 mg, 0,33 mmol), HOBt (Aldrich, 45 mg, 0,33 mmol) y amoniaco en THF (1N, Aldrich, 0,5 ml) en DCM (5 ml). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente DCM:NH_3 7N en MeOH (10:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.
MS: 453 (MH^+).

Ejemplo 40

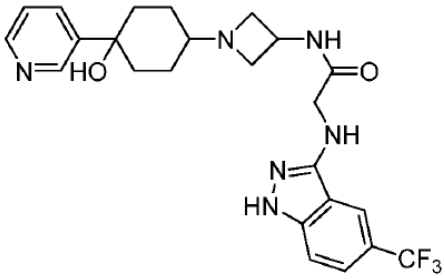
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir del acoplamiento EDCI de ácido 4-{3-[2-(1-metil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico (preparado como en el Ejemplo 39, Etapa A) y 2-aminoetanol utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 39.
MS: 497 (MH^+).

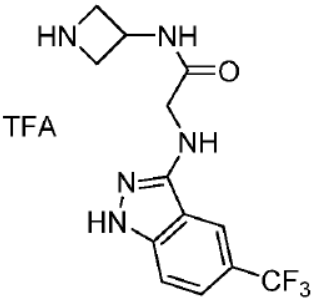
Ejemplo 41

N-[1-(4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

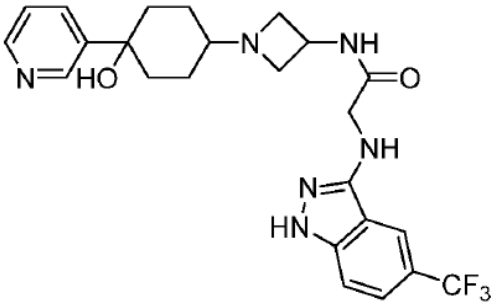
N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir de hidrazina y 2-fluoro-5-trifluorometil-benzonitrilo utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.
MS: 314 (MH^+).

Etapa B

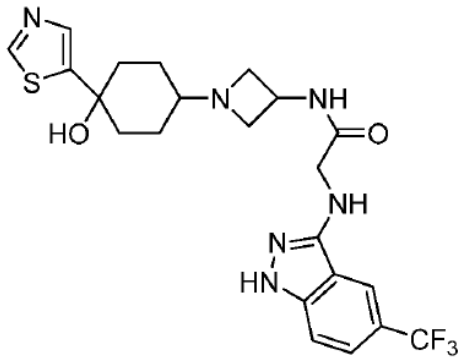
N-[1-(4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y 4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 42

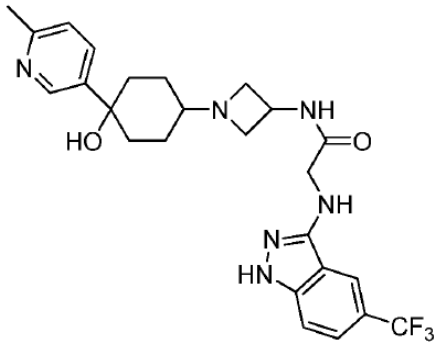
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,90 (s, 1H0, 8,15 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,15 (m, 1H0, 3,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 43

N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida

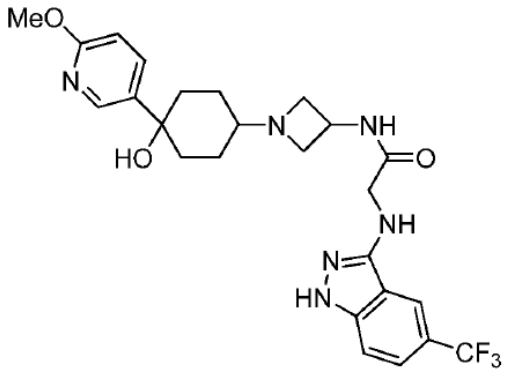


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 44

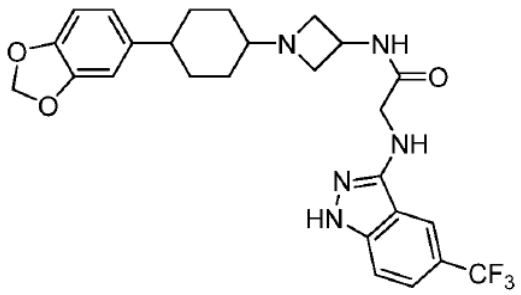
N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,25 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 45

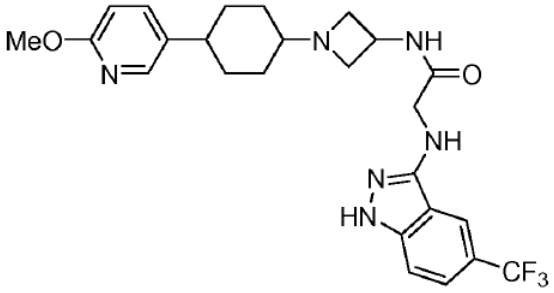
N-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 46

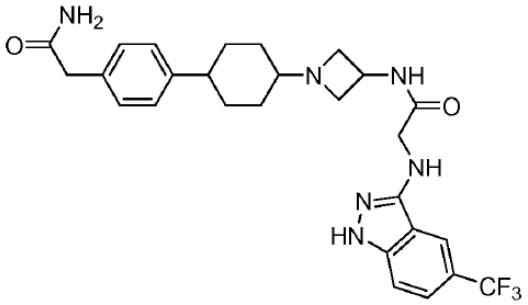
N-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 503 (MH^+).

Ejemplo 47

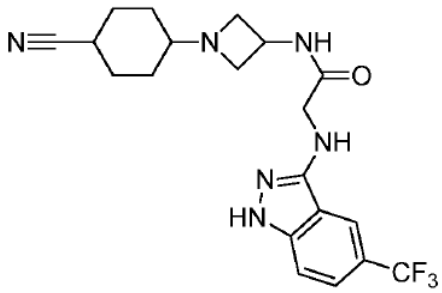
2-[4-(4-{3-[2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil)-fenil]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 2-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenil]-acetamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,55 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 48

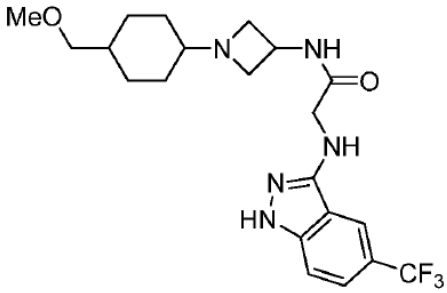
N-[1-(4-ciano-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-ciano-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 49

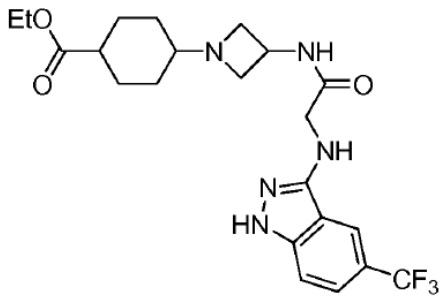
N-[1-(4-metoximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-metoximetil-ciclohexanona (siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, sustituyendo el yoduro de etilo por yoduro de metilo) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se aisló y se caracterizó mediante RMN.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 50

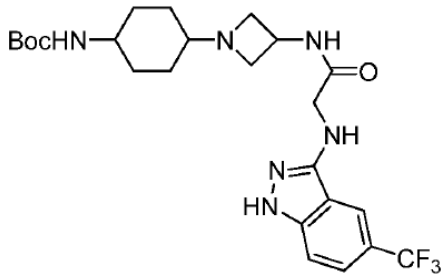
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,15 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,25 9t, J = 8,5 Hz, 3H).

Ejemplo 51

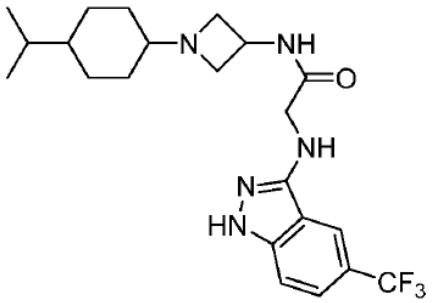
Éster terc-butílico del ácido (4-{3-[2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexil)-carbámico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,55 (br, s, 1H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 52

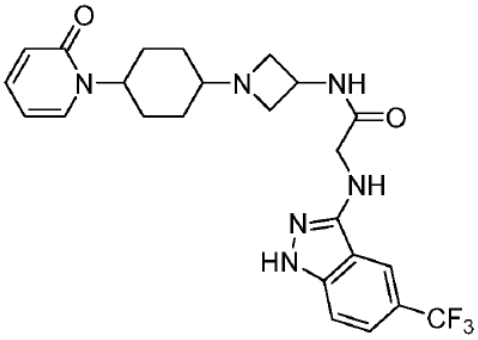
N-[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-isopropil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,16 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (, 2H), 3,78 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 3,15 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,15 (m, 1H), 0,90 (d, J = 8,5 Hz, 6H).

Ejemplo 53

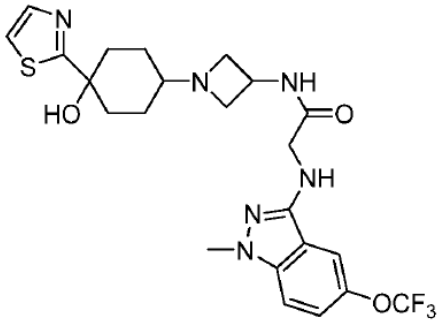
N-{1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida y 1-(4-oxo-ciclohexil)-1H-piridin-2-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
MS: 489 (MH^+).

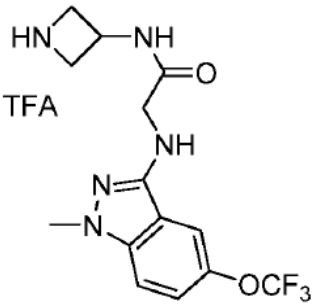
Ejemplo 54

N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Etapa A

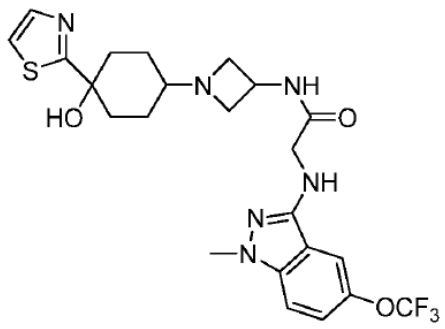
N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir de metilhidrazina y 2-fluoro-5-trifluorometoxi-benzonitrilo según los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.
MS: 344 (MH^+).

Etapa B

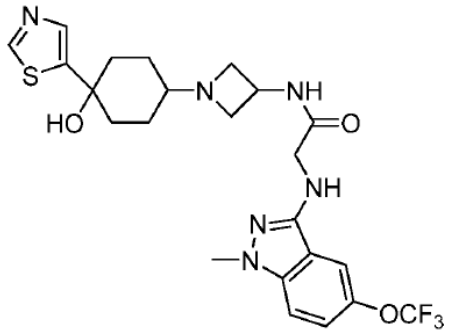
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 55

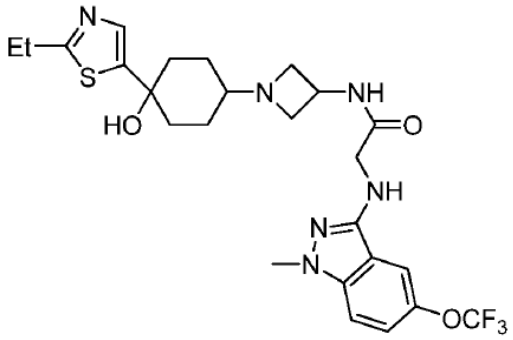
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 54, Etapa A) y 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, br, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 56

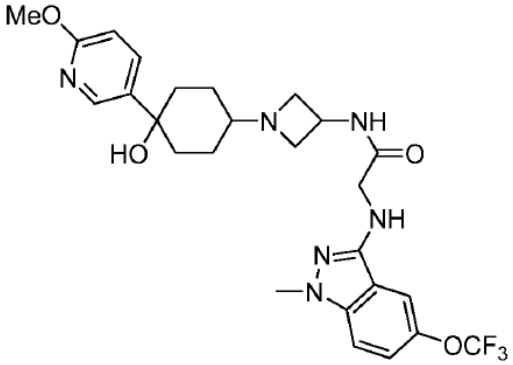
2-{1-[4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-ilamino}-N-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-il)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-(5-etil-tiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 4,45 - 4,53 (m, 1H), 4,39 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 2,99 (q, J = 7,4 Hz, 3H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 3H), 2,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,13 - 2,26 (m, 4H), 2,03 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,69 - 1,89 (m, 7H), 1,36 (td, J = 7,6, 3,8 Hz, 7H).

Ejemplo 57

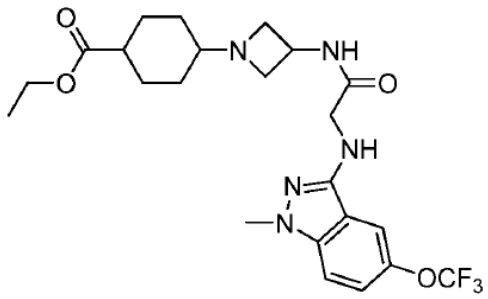
2-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilamino}-N-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-il)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,27 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,96 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,03 - 4,21 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,66 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,37 (br. s., 1H), 2,20 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 58

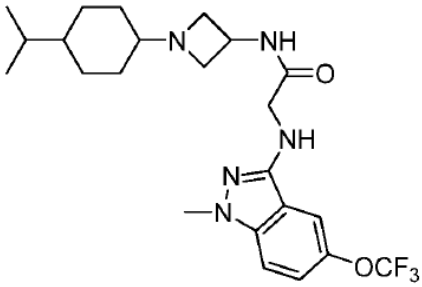
Éster etílico del ácido 4-(3-{[(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-metil]-amino}-azetidin-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,65 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,21 - 7,31 (m, 1H), 4,48 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56 - 3,69 (m, 3H), 3,28 - 3,38 (m, 3H), 2,94 - 3,03 (m, 2H), 2,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,46 - 2,57 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 2H), 2,03 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,94 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 - 1,64 (m, 6H), 1,23 - 1,29 (m, 5H).

Ejemplo 59

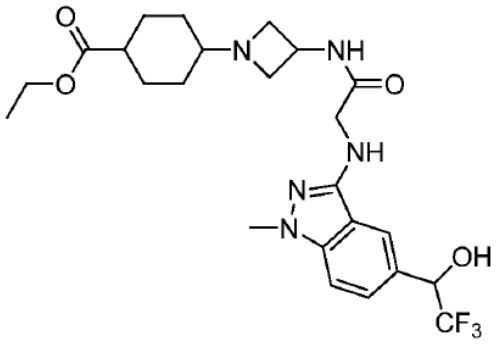
2-[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-ilamino]-N-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-il)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 41, Etapa A) y 4-isopropil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 1H), 4,46 - 4,58 (m, 1H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,51 - 3,70 (m, 4H), 2,94 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,25 (br. s., 2H), 1,94 (s, 2H), 1,31 - 1,60 (m, 16H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 11H).

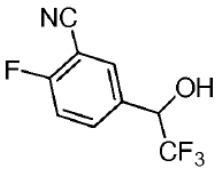
Ejemplo 60

Éster etílico del ácido 4-(3-{2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetilamino}-azetidin-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Etapa A

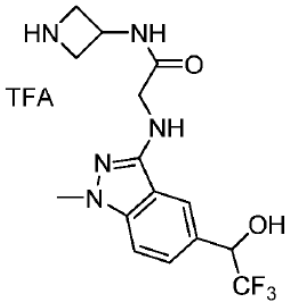
2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo



Se trataron 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (5 g, 33,5 mmol) y CsF (51 mg, 0,335 mmol) en THF (10 ml), con $TMSCF_3$ (4,77 g, 33,5 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se trató con HCl 4 N (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el material bruto, purificado mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 3:1) para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro (4,5 g, 61%).
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 6,0 Hz, 1H).

Etapa B

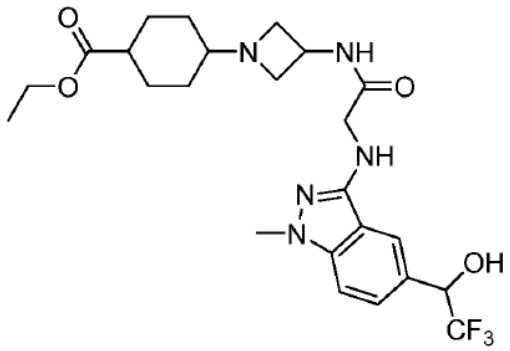
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir del material de partida hidrazina y 2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo siguiendo las secuencias descritas en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.
MS: 358 (MH^+).

Etapa C

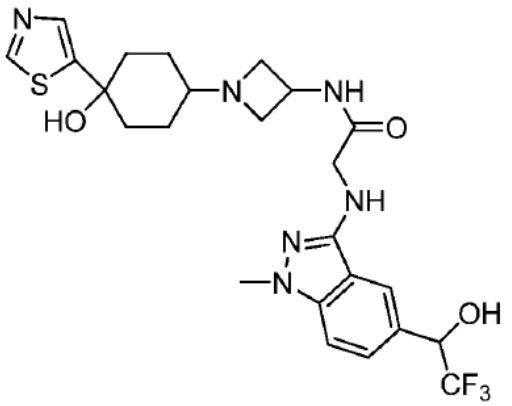
Éster etílico del ácido 4-(3-{2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetilamino}-azetidin-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,00 (qd, J = 7,1, 2,7 Hz, 5H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 2,77- 2,93 (m, 4H), 2,38 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,11 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,85 - 1,97 (m, 6H), 1,35 - 1,50 (m, 6H), 1,07 - 1,16 (m, 9H).

Ejemplo 61

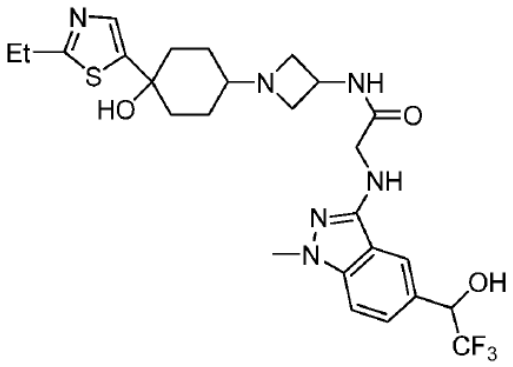
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 60, Etapa B) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 62

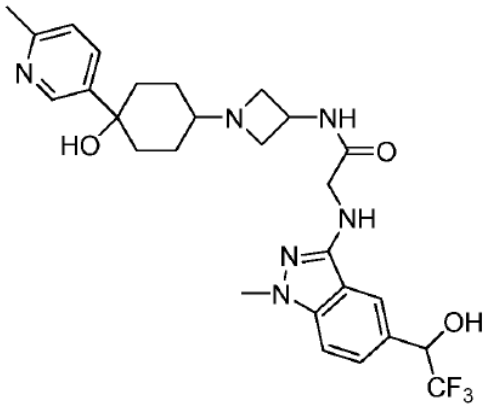
N-{1-[4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 60, Etapa B) y 4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

Ejemplo 63

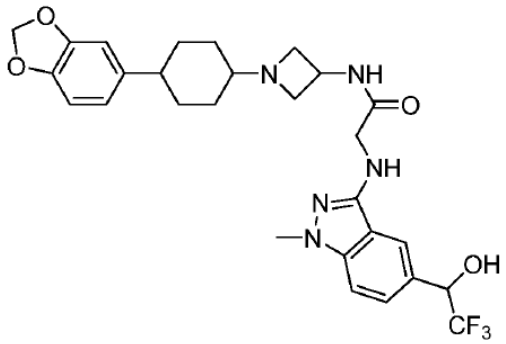
N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 60, Etapa B) y 4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 64

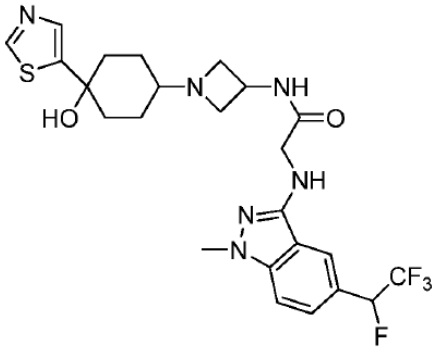
N-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 60, Etapa B) y 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,86 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,75 - 6,83 (m, 1 H), 6,60 - 6,74 (m, 2 H), 5,79 - 5,93 (m, 2 H), 5,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,03 - 4,17 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,69 (t, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,95 - 3,10 (m, 2 H), 2,42 (d, *J*= 7,3 Hz, 3 H), 1,95 (s, 4 H), 1,65 - 1,84 (m, 5 H), 1,47 - 1,62 (m, 6 H).

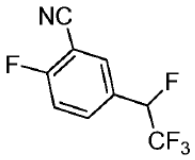
Ejemplo 65

N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Etapa A

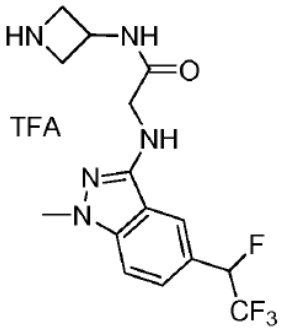
2-fluoro-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-benzonitrilo



Se trató 2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo (1 g, 4,56 mmol) en DCM (5 ml), con DAST (Aldrich, 1,12 ml, 9,13 mmol) a -78°C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el material bruto, purificado mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (1,01 g, 100%).
MS: 222 (MH^+).

Etapa B

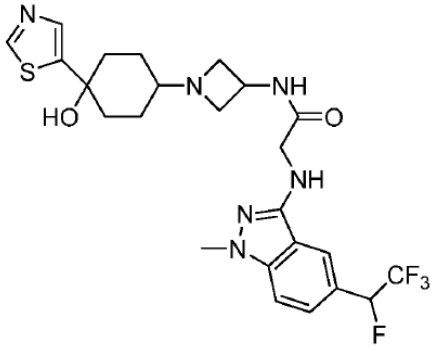
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir del material de partida hidrazina y 2-fluoro-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-benzonitrilo siguiendo las secuencias descritas en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.
MS: 360 (MH^+).

Etapa C

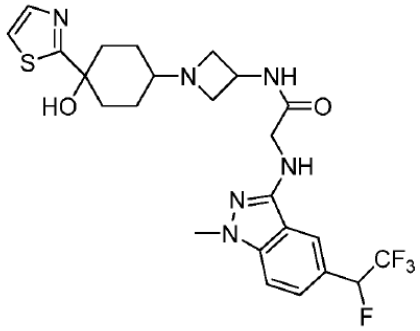
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (m, 0,5H), 6,95 (m, 0,5H), 4,52 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 66

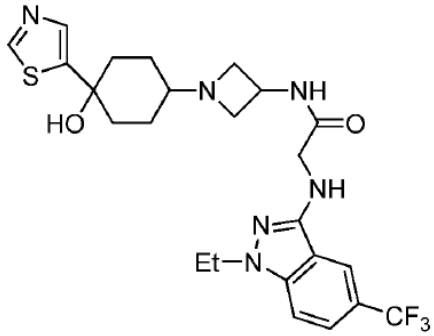
N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 65, Etapa B) y 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,01 (m, 0,5H), 6,92 (m, 0,5H), 4,53 (m, 1H), 4,02 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

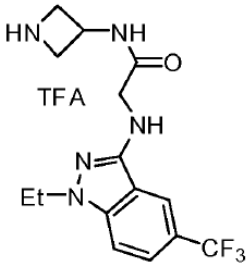
Ejemplo 67

2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Etapa A

Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida

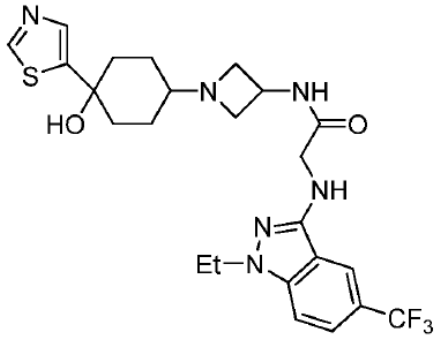


Se preparó el compuesto del título a partir de etilhidrazina y 2-fluoro-5-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-benzonitrilo siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.

MS: 342 (MH^+).

Etapa B

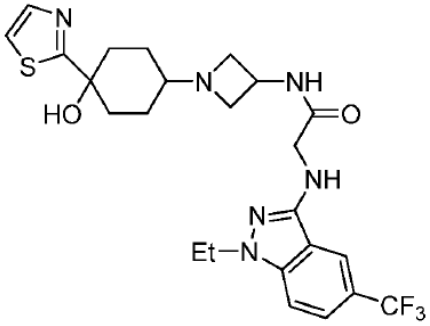
2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,65 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 68

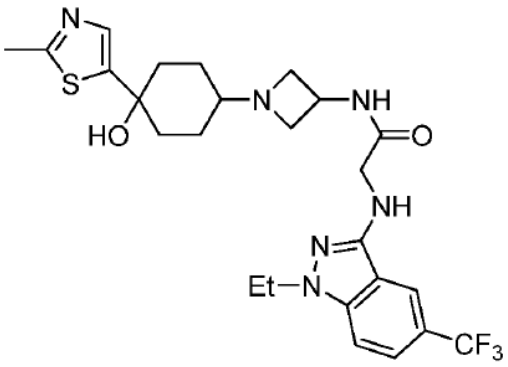
2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 67, Etapa A) y 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 69

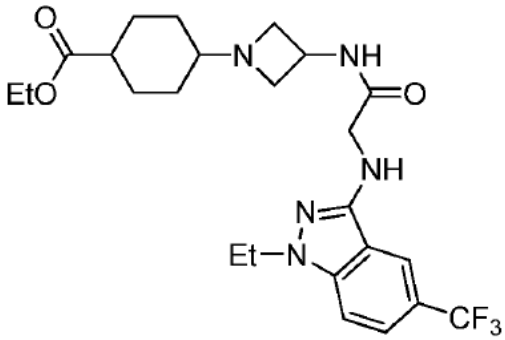
2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-{1-[4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 67, Etapa A) y 4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 70

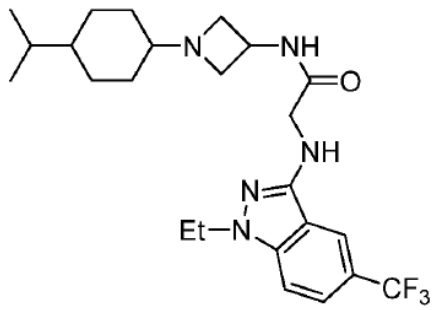
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 67, Etapa A) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,11 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,25 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 71

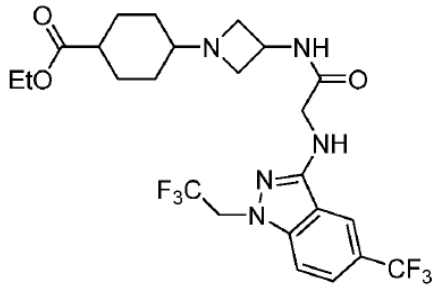
2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-etil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 67, Etapa A) y 4-isopropil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,25 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,40 (m, 8H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

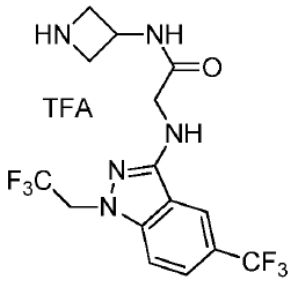
Ejemplo 72

Éster etílico del ácido 4-(3-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetilamino}-azetidin-1-il)-ciclohexano carboxílico



Etapa A

Sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)amino)acetamida

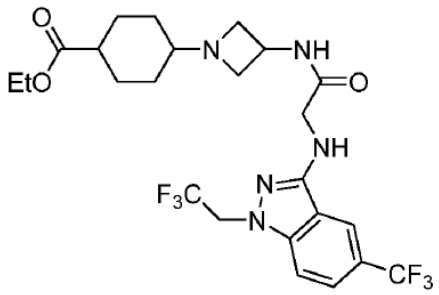


Se preparó el compuesto del título a partir del material de partida (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina y 2-fluoro-5-trifluorometil-benzonitrilo siguiendo las secuencias descritas en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.

MS: 382 (MH^+).

Etapa B

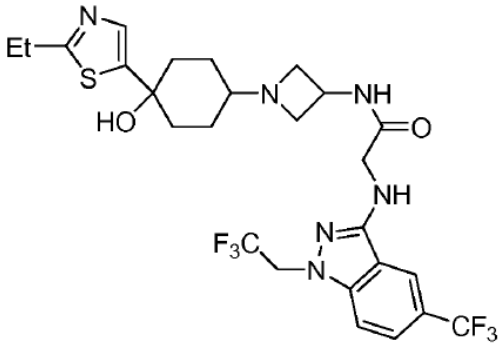
Éster etílico del ácido 4-(3-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetilamino}-azetidin-1-il)-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)amino)acetamida (preparada como en la etapa anterior) y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,12 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,28 (t, J = 9,5 Hz, 3H).

Ejemplo 73

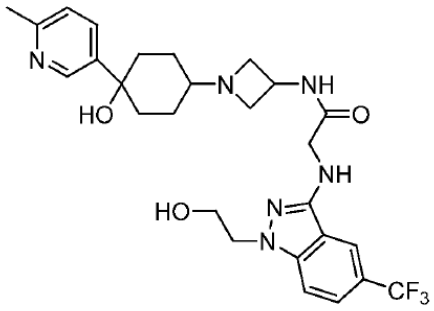
N-{1-[4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 72, Etapa A) y 4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 605 (MH^+).

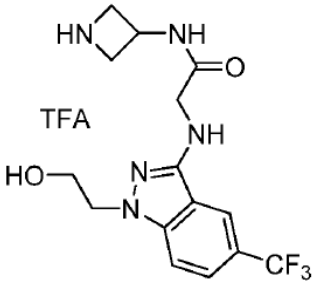
Ejemplo 74

2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida



Etapa A

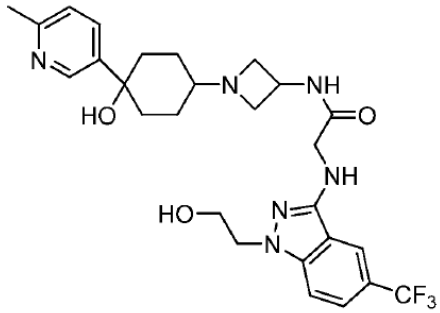
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir del material de partida 2-hidrazino-etanol y 2-fluoro-5-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo las secuencias descritas en el Ejemplo 18 (A a D) como un aceite incoloro.
MS: 358 (MH^+).

Etapa B

2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida

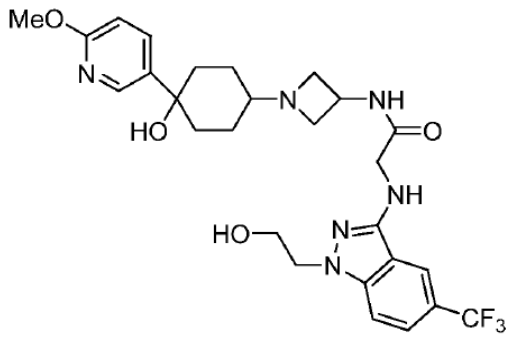


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en la etapa anterior) y 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.

^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,55 (d, *J*= 2,2 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 2,4, 8,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,39 (m, 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 1 H), 2,12 - 2,32 (m, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 1,76 - 1,89 (m, 1 H), 1,65 (dd, *J* = 3,4, 13,4 Hz, 2 H), 1,56 (d, *J* = 13,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 75

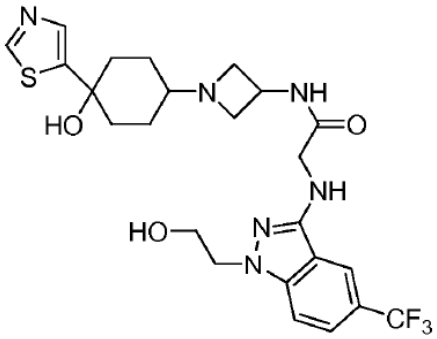
2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) y 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,30 (d, *J*= 2,2 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 - 7,77 (m, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,29 (d, *J*= 8,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J*= 8,6 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J*= 4,9 Hz, 1 H), 4,25 - 4,34 (m, 2 H), 3,98 - 4,08 (m, 3 H), 3,86 - 3,98 (m, 4 H), 2,10 - 2,27 (m, 2 H), 1,95 (td, *J* = 2,2, 12,8 Hz, 4 H), 1,75 - 1,91 (m, 4 H), 1,68 (br. s., 3 H), 1,54 (d, *J* = 16,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 76

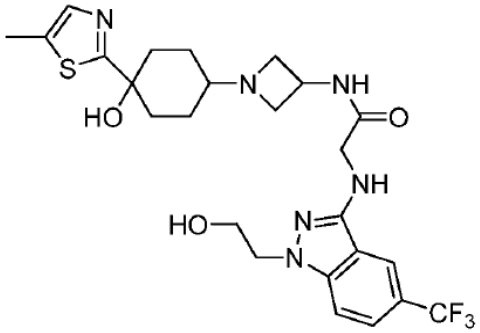
2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-N-[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) y 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 77

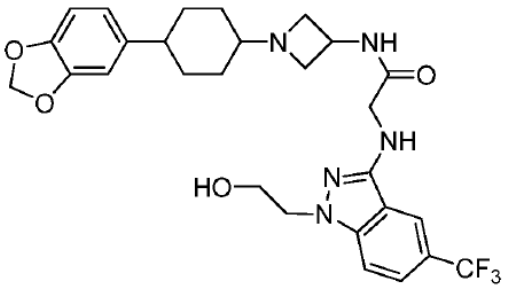
2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-N-{1-[4-hidroxi-4-(5-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) y 4-hidroxi-4-(5-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,48 9m, 1H), 4,31 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 78

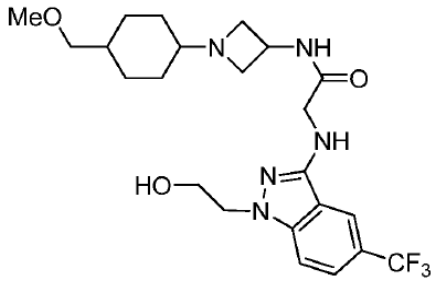
N-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexil)-azetidin-3-il]-2-1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) y 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 560 (MH^+).

Ejemplo 79

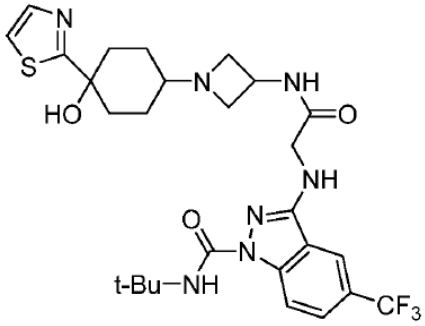
2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-N-[1-(4-metoximetil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-(2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) y 4-metoximetil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se aisló y se caracterizó mediante RMN.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,05 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (m, 6H0, 1,02 (m, 1H).

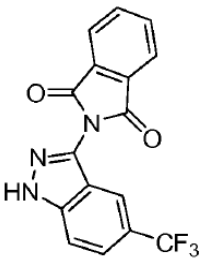
Ejemplo 80

Terc-butilamida del ácido 3-({[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Etapa A

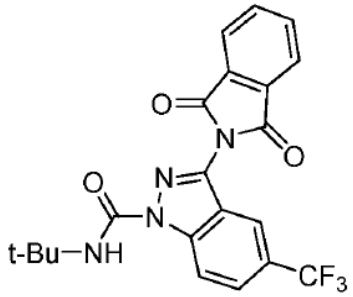
2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona



Se calentaron a 100°C, durante la noche, isobenzofuran-1,3-diona (4,24 g, 28,6 mmol) y 5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamina (5,76 g, 28,6 mmol) en dioxano (10 ml) en un tubo sellado. El disolvente se eliminó para dar el producto bruto.
MS: 332 (MH^+).

Etapa B

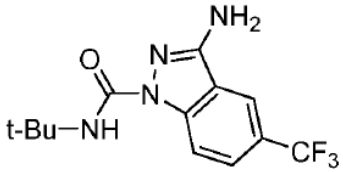
Terc-butilamida del ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se trató 2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,56 g, 4,71 mmol) en DMF (5 ml), con t-butil-isocianato (513 mg, 5,18 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el material bruto. La purificación mediante columna de gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 2:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

Etapa C

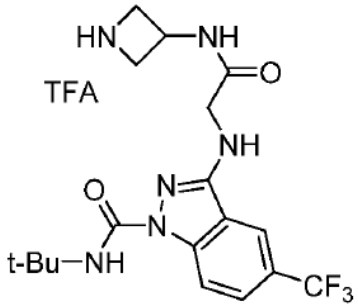
Terc-butilamida del ácido 3-amino-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se trató terc-butilamida del ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (1,41 g, 3,28 mmol) en THF (5 ml), con hidrazina (315 mg, 9,84 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexanos y acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.
MS: 301 (MH^+).

Etapa D

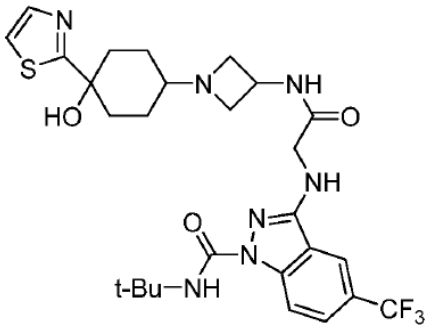
Sal de TFA de terc-butilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de la aminación reductora de terc-butilamida del ácido 3-amino-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico y ácido glioxílico, seguido de acoplamiento EDCI y desprotección con TFA como se describe en el Ejemplo 17 (B a D).
MS: 413 (MH^+).

Etapa E

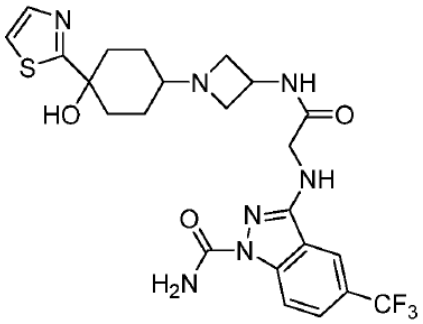
Terc-butilamida del ácido 3-({[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de terc-butilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico y 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,15 (s, br, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 81

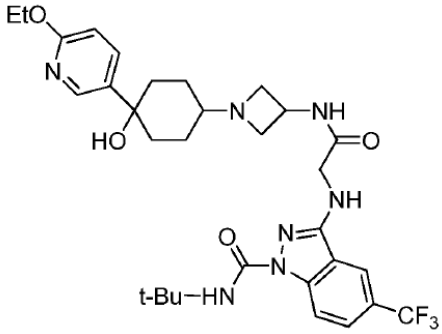
Amida del ácido 3-({[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se calentó a 80°C, durante 6 horas, terc-butilamida del ácido 3-({[1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 80, 150 mg, 0,25 mmol) en TFA (2 ml) en un tubo sellado. Se eliminó el TFA y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el material bruto, purificado mediante columna de gel de sílice (DCM: NH_3 7 N en MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 27%).
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,38 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 82

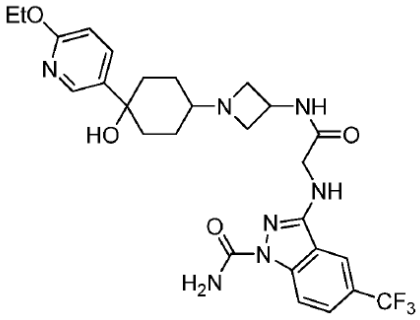
Terc-butilamida del ácido 3-[({1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de terc-butilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 81, Etapa D) y 4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxiciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,32 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 83

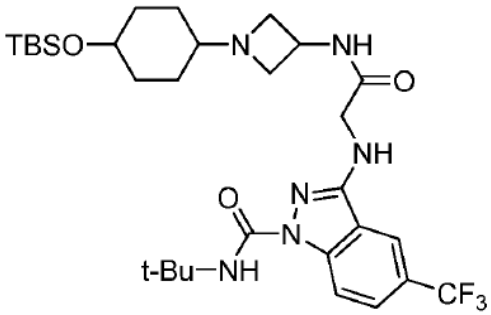
Amida del ácido 3-[({1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de terc-butilamida del ácido 3-[({1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 82) con TFA utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 81.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 84

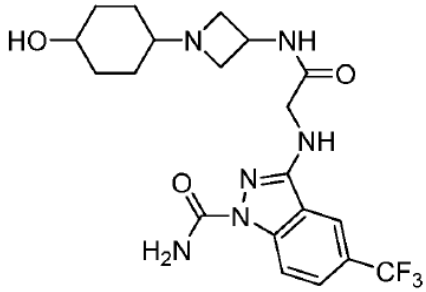
Terc-butilamida del ácido 3-[({1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de terc-butilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 81, Etapa D) y 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 625 (MH^+).

Ejemplo 85

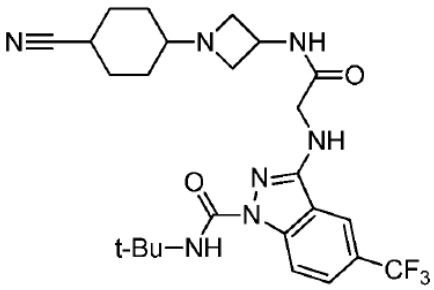
Amida del ácido 3-({[1-(4-hidroxi-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de terc-butilamida del ácido 3-[({1-[4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 84) con TFA utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 81.
MS: 455 (MH^+).

Ejemplo 86

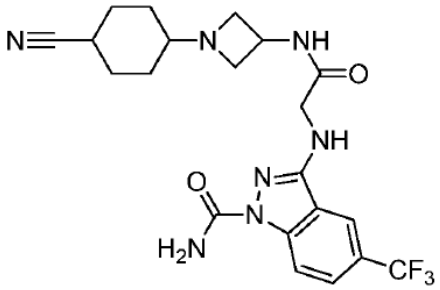
Terc-butilamida del ácido 3-({[1-(4-ciano-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de terc-butilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 81, Etapa D) y 4-ciano-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
MS: 520 (MH^+).

Ejemplo 87

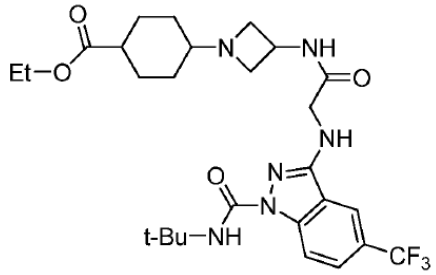
Amida del ácido 3-({[1-(4-ciano-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de terc-butilamida del ácido 3-({[1-(4-ciano-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 86) con TFA utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 81.
MS: 464 (MH^+).

Ejemplo 88

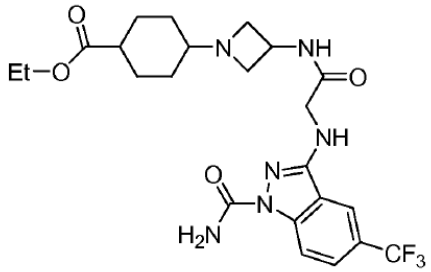
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-terc-butilcarbamoil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de terc-butilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 81, Etapa D) y ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
MS; 567 (MH^+).

Ejemplo 89

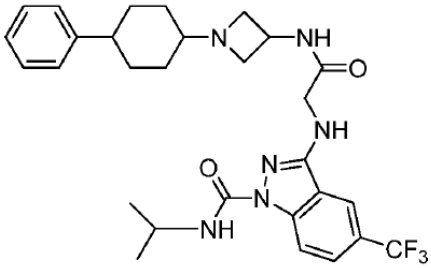
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-carbamoil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-terc-butilcarbamoil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico (preparado como en el Ejemplo 88) con TFA utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 81.
MS: 511 (MH^+).

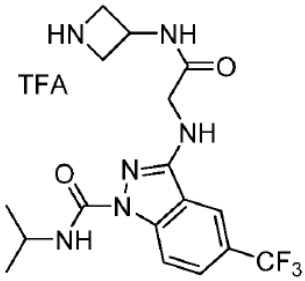
Ejemplo 90

Isopropilamida del ácido -({[1-(4-fenil-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Etapa A

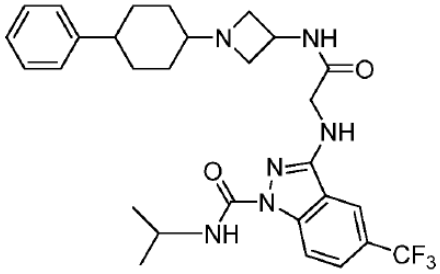
Isopropilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro según el procedimiento descrito en el Ejemplo 80 (A a D), sustituyendo el t-butil-isocianato por isopropil-isocianato.
MS: 399 (MH^+).

Etapa B

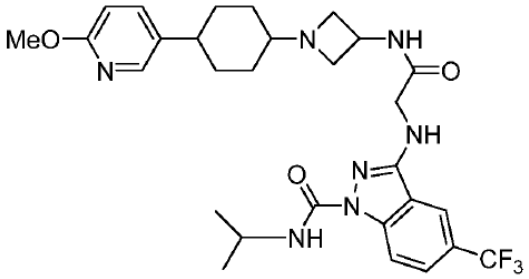
Isopropilamida del ácido 3-({[1-(4-fenil-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de isopropilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico y 4-fenil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,80 (br, s, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,28 (d, J = 5,5 Hz, 6H).

Ejemplo 91

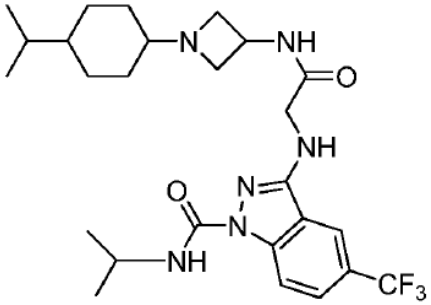
Isopropilamida del ácido 3-[({1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de isopropilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 90, Etapa A) y 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,32 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 4,5 Hz, 2H).

Ejemplo 92

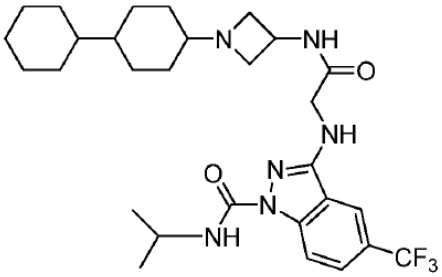
Isopropilamida del ácido 3-({[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil}-amino)-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de isopropilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 90, Etapa A) y 4-iso-propil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,10 (s, 1H0, 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 93

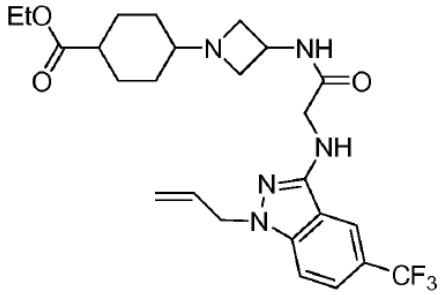
Isopropilamida del ácido 3-{[(1-biciclohexil-4-il-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil]-amino}-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de isopropilamida del ácido 3-[(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-amino]-5-trifluorometil-indazol-1-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 90, Etapa A) y biciclohexil-4-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,88 (br, s, 1H), 8,38 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,10 (br, s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 14H), 1,55 (m, 2H), 1,30 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 1,20 (m, 6H).

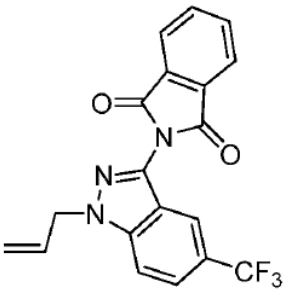
Ejemplo 94

Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexanocarboxílico



Etapa A

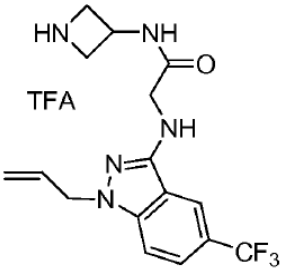
2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona



Se calentaron a reflujo, durante la noche, 2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (500 mg, 1,51 mmol), K_2CO_3 (313 mg, 2,26 mmol) y bromuro de alilo (365 mg, 3,02 mmol) en acetona (10 ml). La reacción se filtró, y el residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo 2:1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco.
MS: 372 (MH^+).

Etapa B

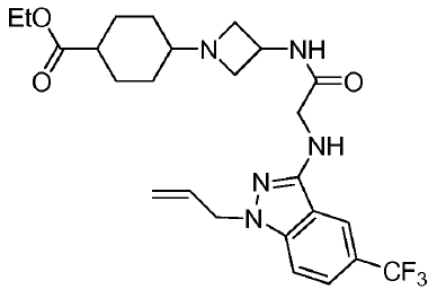
2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-azetidin-3-il-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro a partir de 2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona utilizando las secuencias descritas en el Ejemplo 80 (C-D).
MS: 354 (MH^+).

Etapa C

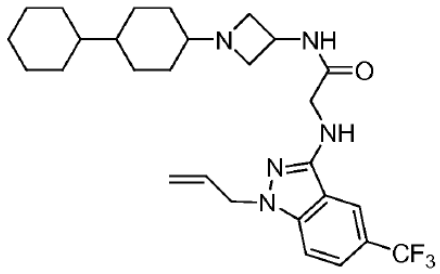
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de 2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-azetidin-3-il-acetamida y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H0, 7,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,05 (m, J = 11,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,12 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,30 (m, 2H), 1,25 (t, J = 8,5 Hz, 3H).

Ejemplo 95

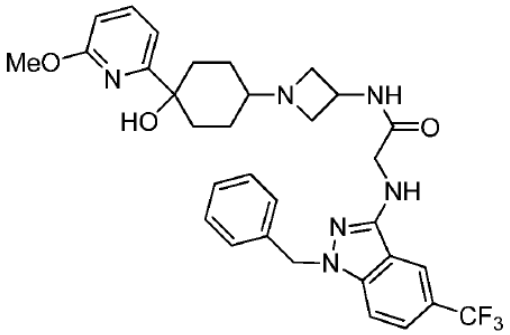
2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-(1-biciclohexil-4-il-azetidin-3-il)-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de 2-(1-alil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-azetidin-3-il-acetamida y biciclohexil-4-ona utilizando el procedimiento descrito en Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,50 - 0,90 (m, 14H).

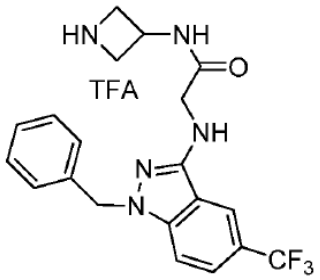
Ejemplo 96

2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida



Etapa A

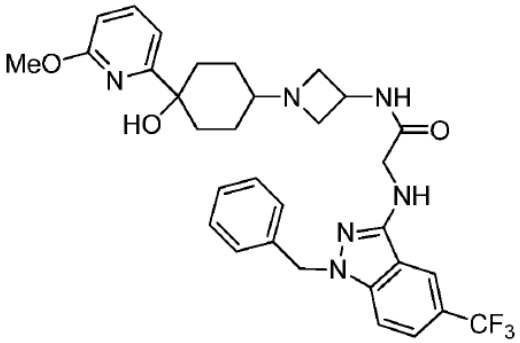
N-azetidin-3-il-2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona como producto intermedio utilizando las secuencias descritas en el Ejemplo 80 (A-D) como una aceite incoloro.
MS: 404 (MH^+).

Etapa B

2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida

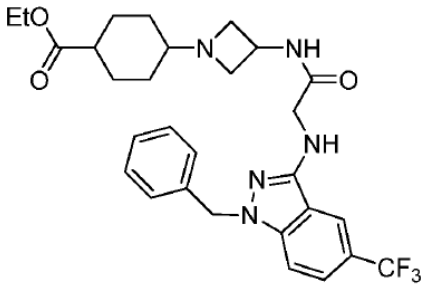


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida y 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,11 (s, 1H), 7,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (m, 3H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 97

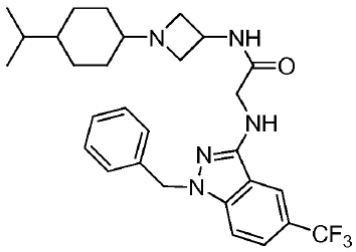
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,52 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,32 (m, 2H), 1,25 (t, J = 8,5 Hz, 3H).

Ejemplo 98

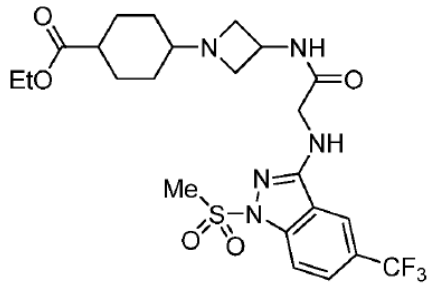
2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-[1-(4-isopropil-ciclohexil)-azetidin-3-il]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de N-azetidin-3-il-2-(1-bencil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida y 4-isopropil-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,15 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,35 (m, 8H), 1,10 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 2H).

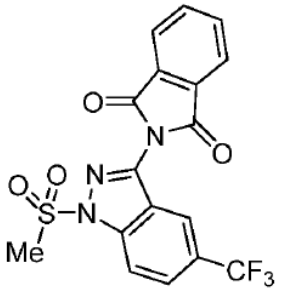
Ejemplo 99

Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Etapa A

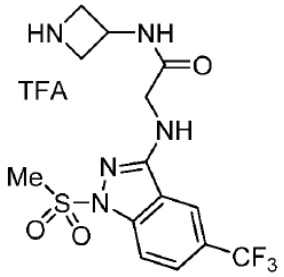
2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona



Se trató 2-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (350 mg, 1,06 mmol), TEA (0,3 ml, 2,12 mmol) en DCM (5 ml), con MsCl (182 mg, 1,59 mmol) a 0°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (305 mg, 69%).
MS: 410 (MH^+).

Etapa B

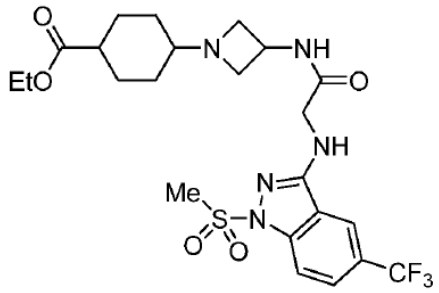
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona como producto intermedio utilizando las secuencias descritas en el Ejemplo 80 (A-D) como una aceite incoloro.
MS: 392 (MH^+).

Etapa C

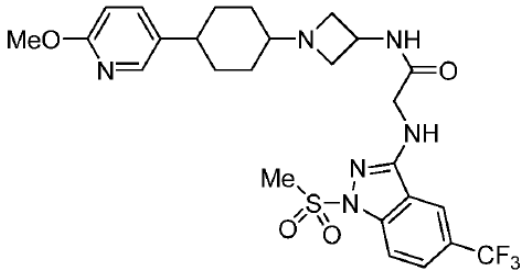
Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetilamino]-azetidin-1-il}-ciclohexano carboxílico



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida y éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 546 (MH^+).

Ejemplo 100

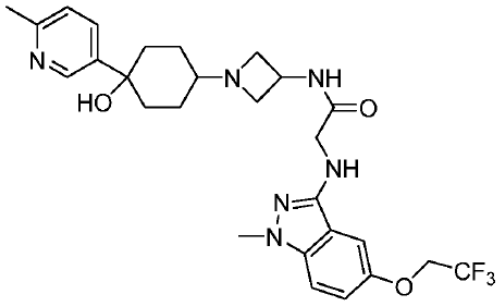
2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-N-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-(1-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamino)-acetamida y 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
MS: 581 (MH^+).

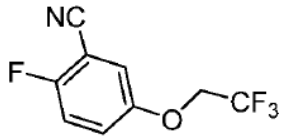
Ejemplo 101

N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida



Etapa A

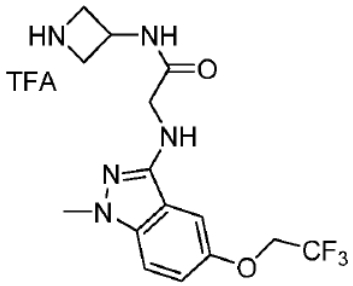
2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



A una solución de 2-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (Alfa Aesar, 137 mg, 1,0 mmol) se añadió 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (117 l, 1,2 mmol) y carbonato potásico (165 mg, 1,2 mmol) en DMF (20 ml) y se agitó a TA durante 24 horas. La reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con agua tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo 5:1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (105 mg, 48%).
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,26 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 6,8, 6,1 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 8,5 Hz, 2H).

Etapa B

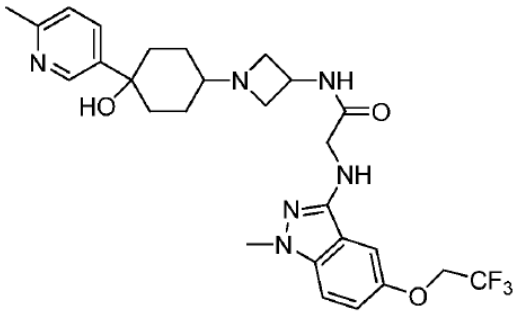
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo como producto intermedio utilizando las secuencias descritas en el Ejemplo 80 (A-D) como un aceite incoloro.
MS: 358 (MH^+).

Etapa C

N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida

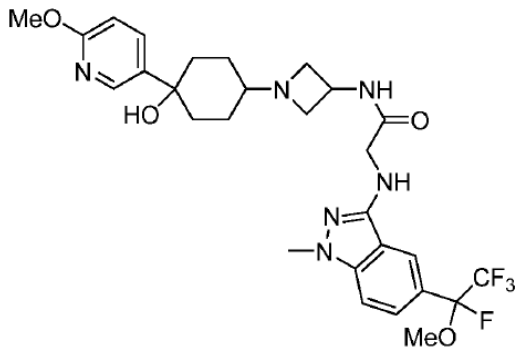


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida y 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, d_4-MeOH) δ: 8,54 - 8,62 (m, 2 H), 7,73 - 7,96 (m, 3 H), 7,49 - 7,62 (m, 2 H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,21 (dd, J = 2,6, 8,2 Hz, 1 H), 4,60 (q, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,48 (s, 1 H), 4,09 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,50 (s, 8 H), 2,11 - 2,28 (m, 5 H), 1,97 - 2,11 (m, 4 H), 1,74 - 1,92 (m, 4 H), 1,48 - 1,72 (m, 7 H), 1,34 - 1,48 (m, 2 H).

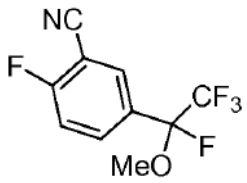
Ejemplo 102

N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Etapa A

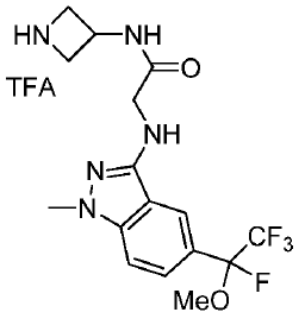
2-fluoro-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-benzonitrilo



Se trató 2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-benzonitrilo (1 g, 4,6 mmol) en DCM (20 ml), con reactivo de Dess-Martin (4,84 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto intermedio bruto, que a continuación se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con DAST (0,91 ml, 6,91 mmol) a -78°C durante 2 horas. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se repartió entre DCM y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del título como sólido incoloro (2 etapas ~ 31%).
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,21 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H).
MS: 252 (MH^+).

Etapa B

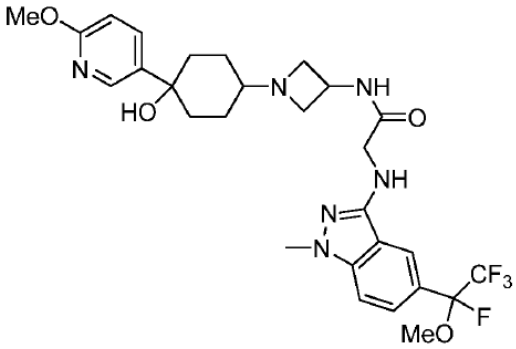
Sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluoro-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-benzonitrilo como producto intermedio utilizando las secuencias descritas en el Ejemplo 80 (A-D) como un aceite incoloro.
MS: 390 (MH^+).

Etapa C

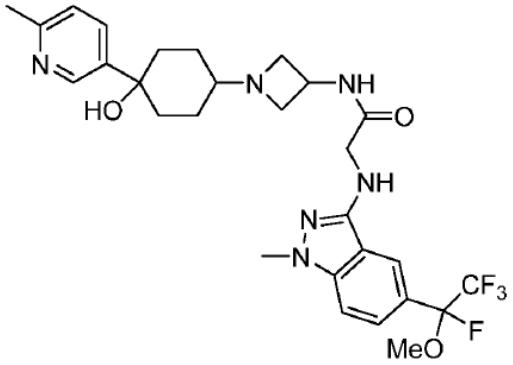
N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida y 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,29 (br. s., 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,72 (br. s., 2 H), 7,48 (s, 2 H), 7,26 - 7,36 (m, 10 H), 6,72 (s, 2 H), 4,65 (br. s., 1 H), 4,47 (s, 1 H), 3,92 (s, 6 H), 3,87 (s, 5 H), 3,62 (br. s., 3 H), 3,40 (s, 5 H), 2,86 (br. s., 3 H), 1,58 (br. s., 7 H), 1,41 (br. s., 4 H), 1,18 - 1,30 (m, 8 H).

Ejemplo 103

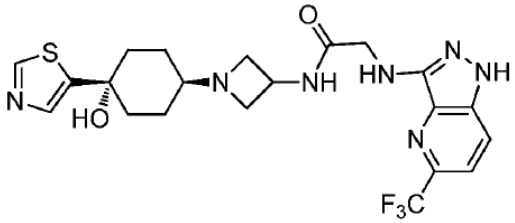
N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-il}-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la reacción de la sal de TFA de N-azetidin-3-il-2-[1-metil-5-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-metoxi-etil)-1H-indazol-3-ilamino]-acetamida y 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.
El isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice se ensayó *in vitro* como se describe en el Ejemplo 107.
LC-MS: 579 (MH^+).

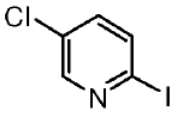
Ejemplo 104

N-(1-((1R,4R)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)amino)acetamida



Etapa A

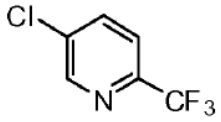
5-cloro-2-yodopiridina



Una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (1 g, 5,21 mmol, 1,00 equiv.) y NaI (2,3 g, 15,33 mmol, 3,00 equiv.) en CH_3CN (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se trató, gota a gota con agitación, con clorotrimetilsilano (570 mg, 5,23 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 50 ml de hidróxido sódico (aq., 2N). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40) para producir 5-cloro-2-yodopiridina como un sólido amarillo.

Etapa B

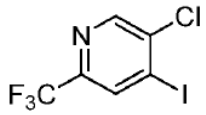
5-cloro-2-(trifluorometil)piridina



En un tubo sellado de 10 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de KF (53 mg, 0,91 mmol, 1,10 equiv.) en NMP (3 ml), CuI (175 mg, 0,92 mmol, 1,10 equiv.), trimetil(trifluorometil)silano (119 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv.) y 5-cloro-2-yodopiridina (preparada como en la etapa anterior, 200 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de amoniaco (12%). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir 5-cloro-2-(trifluorometil)piridina como un aceite amarillo.

Etapa C

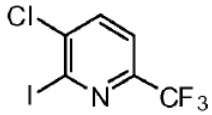
5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridina (preparada como en la etapa anterior, 5 g, 27,62 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió, gota a gota, con agitación, a -78°C, LDA (3 g, 28,04 mmol, 1,05 equiv., como una solución en THF). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se añadió, gota a gota, con agitación, a -78°C, una solución de I_2 (7,4 g, 29,13 mmol, 1,05 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a -78°C, se inactivó con 15 ml de $Na_2S_2O_3$ (1M) y se diluyó con 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3x50 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:1), produciendo 5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina como un sólido blanco.

Etapa D

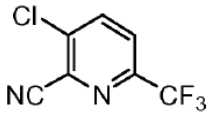
3-cloro-2-yodo-6-(trifluorometil)piridina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina (preparada como en la etapa anterior, 2 g, 6,51 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). Seguidamente se añadió, gota a gota, con agitación, a -78°C, LDA (730 mg, 6,82 mmol, 1,05 equiv., como una solución en THF). La solución resultante se agitó durante 2 horas a -78°C. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 5 ml de agua y se diluyó con 100 ml de DCM. La solución resultante se lavó con 50 ml de salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente, produciendo 3-cloro-2-yodo-6-(trifluorometil)piridina en forma de un sólido amarillo.

Etapa E

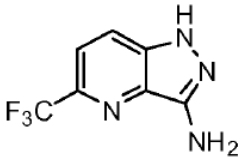
3-cloro-6-(trifluorometil)picolinonitrilo



En un tubo sellado de 10 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-cloro-2-yodo-6-(trifluorometil)piridina (preparada como en la etapa anterior, 4,0 g, 13,03 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (2 ml), $Zn(CN)_2$ (1,2 g, 10,34 mmol, 0,80 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,8 g, 0,69 mmol, 0,05 equiv.). La solución de reacción se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla resultante se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). El compuesto del título se obtuvo como aceite amarillo.

Etapa F

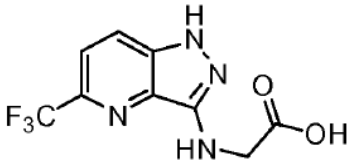
5-(trifluorometil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-amina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-cloro-6-(trifluorometil)picolinonitrilo (preparado como en la etapa anterior, 200 mg, 0,97 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (15 ml) y $NH_2NH_2.H_2O$ (145 mg, 2,90 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla resultante se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1) para dar 5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-amina como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 203 [M+H].

Etapa G

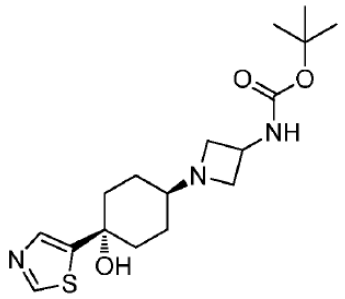
Ácido 2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)amino)acético



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-amina (preparada como en la etapa anterior, 50 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (10 ml), ácido 2-oxoacético (80% en agua) (27,6 mg, 0,37 mmol, 1,20 equiv.) y $NaBH_3CN$ (105 mg, 0,50 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentró a vacío para dar ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-ilamino)acético como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 261 $[M+H]^+$.

Etapa H

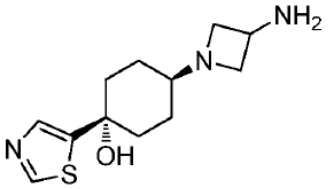
(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo



Se trató una solución de 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (412 mg, 2,09 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (30 mg, 2,09 mmol) en DCM (30 ml), con $NaBH(OAc)_3$ (1,33 g, 6,28 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, NH_3 7N-MeOH/acetato de etilo al 5%-20%), eluyendo el isómero del título antes que el isómero minoritario.
^{1}H RMN (ACETONITRILO-d_3) δ: 8,72 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,62 (br. s., 1H), 3,99 - 4,13 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,58 - 1,70 (m, 2H), 1,39 (s, 11H).

Etapa I

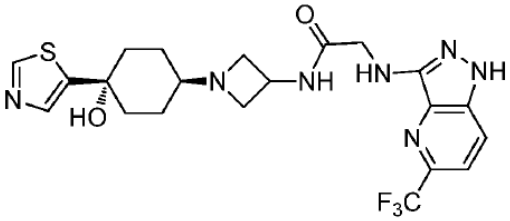
(1r,4r)-4-(3-aminoazetidin-1-il)-1-(tiazol-5-il)ciclohexanol



A una solución de (1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 366 mg, 1,04 mmol) en DCM seco (20 ml) se añadió TFA (1 ml, 13,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La trituración del residuo con éter, seguida de decantación del sobrenadante y secado del residuo a alto vacío, proporcionó el producto sal de bis-TFA como una espuma blanca.
MS: 254 (MH^+)

Etapa J

N-(1-((1R,4R)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)amino)acetamida

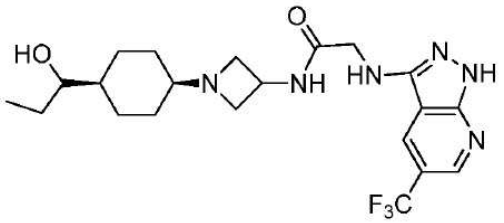


En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-ilamino)acético (preparado como en la etapa G, 50 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml), ácido 2,2,2-trifluoroacético de (1r,4r)-4-(3-aminoazetidin-1-il)-1-(tiazol-5-il)ciclohexanol (preparado como en la etapa anterior, 70,8 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.), EDCI (48 mg, 0,25 mmol, 1,30 equiv.), HOBt (34 mg, 0,25 mmol, 1,30 equiv.) y TEA (58 mg, 0,57 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con 100 ml de DCM, se lavó con 50 ml de salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-

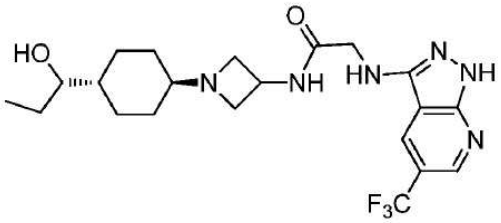
Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 5um, 19*100 mm; fase móvil, agua en NH_4HCO_3 al 0,05% y CH_3CN (del 5% hasta el 31,5% en 28 min., hasta el 100% en 2 min., hasta el 5% en 2 min;. Detector, UV 254 nm. El producto del título se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 496 $[M+H]^+$.
^{1}H RMN (300MHz, CD_3OD) 88,897(s,1H), 7,936-7,906 (d, *J*=9Hz,1H), 7,819 (s,1H), 7,727-7,697 (d,*J*=9Hz,1H), 4,504-4,458 (t, *J*=6,9Hz,1H), 4,084 (s, 2H), 3,652-3,601 (t, 2H), 3,012-2,962 (t, 2H), 2,334-2,174 (m, 3H), 1,879-1,718 (m, 4H), 1,346-1,315 (t, *J*=3Hz, 2H).

Ejemplos 105 y 106

N-(1-((1R,4S)-4-((S)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4R)-4-((R)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida



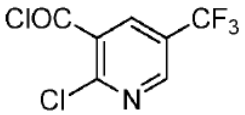
Ejemplo 105



Ejemplo 106

Etapa A

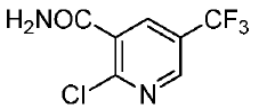
Cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinoilo



A una suspensión de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (1,147 g, 4,83 mmol) en DCM (20 ml) se añadió, gota a gota con agitación, cloruro de oxalilo (630 µl, 7,35 mmol). Se añadió una gota de DMF y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. La concentración de la mezcla de reacción a vacío dio como resultado el compuesto del título como un aceite marrón.
^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,58 (d, 1H).

Etapa B

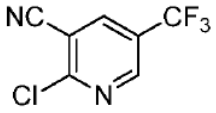
2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinamida



Se trató una solución enfriada en hielo de amoniaco en agua con una solución de cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinoílo (preparado como en la etapa anterior, 1,18 g, 4,8 mmol) en dioxano. Después de agitar a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora, se disolvió el precipitado resultante en acetato de etilo y el extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a vacío seguida de secado a alto vacío proporcionó el producto como un sólido blanco.
^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,46 - 6,96 (br s, 1H), 6,13 (br s, 1H).

Etapa C

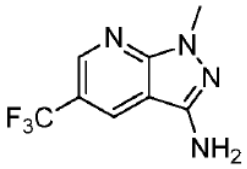
2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo



A una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinamida (preparada como en la etapa anterior, 788 mg, 3,51 mmol) en DCM seco, se añadió TEA (1,1 ml, 7,89 mmol). Después de enfriar a 0°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, anhídrido trifluoroacético (0,54 ml, 3,88 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas a 0°C, se introdujeron DCM (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) para proporcionar el producto como un sólido de color tostado.
^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, 1H).

Etapa D

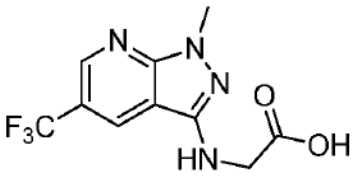
1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (preparado como en la etapa anterior, 342 mg, 1,65 mmol) en etanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se trató con $MeNH_2NH_2$ (100 µl, 2,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (1:1), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.
^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,24 (br. s., 2H), 3,97 (s, 3H); LC-MS (ES, *m/z*) 217 $[M+H]^+$.

Etapa E

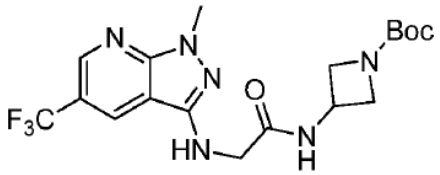
Ácido 2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acético



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (preparada como en la etapa anterior, 284 mg, 1,31 mmol) en MeOH (20 ml), ácido 2-oxoacético (184 mg, 1,577 mmol) y $NaBH_3CN$ (86 mg, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo.
^{1}H RMN (MeOD) δ: 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); LC-MS (ES, *m/z*) 275 $[M+H]^+$.

Etapa F

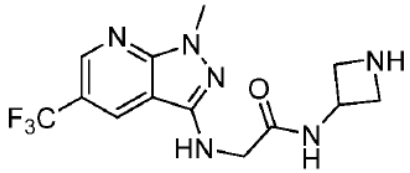
3-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó ácido 2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acético (preparado como en la etapa anterior, 134 mg, 0,49 mmol) seguido de DCM (20 ml), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,60 mmol), EDCI (104 mg, 0,54 mmol) y HOBt (75 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-20%) para proporcionar el compuesto del título con una pureza suficiente para llevar a cabo la siguiente etapa.

Etapa G

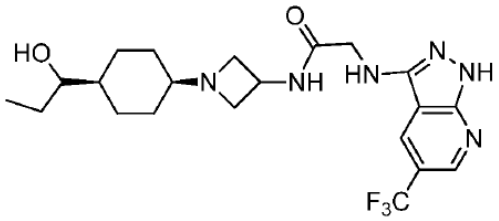
N-(azetidin-3-il)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida

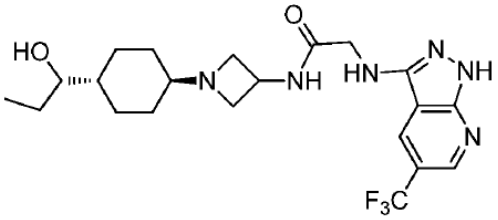


A un matraz de fondo redondo de 50 ml, que contenía 3-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 67 mg, 0,156 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (0,02 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentró a vacío. El secado del residuo a alto vacío dio como resultado N-(azetidin-3-il)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida como una goma amarilla (sal de TFA). LC-MS (ES, *m/z*) 329 $[M+H]^+$.

Etapa H

N-(1-((1R,4S)-4-((S)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4R)-4-((R)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida





En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que contenía N-(azetidin-3-il)-2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)acetamida (preparada como en la etapa anterior, 79 mg, 0,118 mmol) se añadió 4-(1-hidroxipropil)ciclohexanona (29 mg, 0,186 mmol), TEA (0,02 ml, 0,143 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (75 mg, 0,354 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a vacío. Se añadió al residuo una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La concentración de la capa orgánica seguida de la purificación del residuo (gel de sílice, NH_3 7N-MeOH/acetato de etilo al 0%-10%) produjo los isómeros cis (el primero en eluir) y trans (el segundo en eluir).
LC-MS (ES, *m/z*) 455 $[M+H]^+$.

Cis:

^{1}H RMN (MeOH) δ: 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 4,45 - 4,53 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,57 - 3,67 (m, 3H), 2,90 - 2,99 (m, 2H), 2,19 - 2,35 (m, 1H), 1,21 - 1,67 (m, 17H), 0,89 - 0,98 (m, 4H).

Trans:

^{1}H RMN (MeOH) δ: 8,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 - 3,69 (m, 4H), 3,12 - 3,23 (m, 1H), 2,87 - 3,04 (m, 3H), 2,22 - 2,33 (m, 1H), 1,78 - 1,91 (m, 2H), 1,24 (s, 22H), 0,94 (m, 8H).

Ejemplo 107: 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 Roswell Park Memorial Institute - medio de crecimiento de cultivo celular) complementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5% a 37°C. La densidad celular se mantuvo entre $0{,}5x10^6$ células/ml.

Las células THP-1 se incubaron con 0,5 nM de MCP-1 marcada con ^{125}I (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) en presencia de concentraciones variables de MCP-1 no marcada (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) o compuesto de ensayo durante 2 horas a 30°C en una placa de 96 pocillos. A continuación, se recogieron las células sobre una placa de filtro, se secaron, y se añadieron a cada pocillo 20 µl de Microscint 20. El recuento de placas se realizó en un TopCount NXT, contador de centelleo y luminiscencia Microplate Scintillation & Luminescence Counter (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 CI_{50} para la inhibición de la unión de MCP-1 a CCR2 obtenidos para los compuestos de ensayo de la invención. Cuando no se obtuvo un valor de CI_{50} para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona a una concentración de ensayo de 25 µM.

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

Ejemplo	Unión a CCR2 (nM)
1	36
2	23
3	31
4	31
5	330
6	29
7	170
8	7.700
9	770
10	750
11	2.900
12	390
13	450
14	360
15	10
16	71
17	750
18	9,4
19	56
20	4,8
21	28
22	13
23	180
24	5,3
25	200
26	146
27	1.400
28	19

29	19
30	7,5
31	76
32	13
33	44
34	27
35	23
36	228
37	136
38	150
39	380
40	300
41	31
42	16
43	5,8
44	16
45	6,6
46	13
47	12
48	430
49	sin datos
50	27
51	87
52	370
53	63
54	35
55	42
56	27
57	60
58	45
59	340
60	2.090
61	1.700
62	1.500
63	3.400
64	300
65	100
66	37
67	8,4
68	51
69	8,6
70	15
71	730
72	230
73	160
74	55
75	32
76	29
77	31
78	21
79	sin datos
80	75
81	29
82	34
83	22
84	870
85	530
86	750
87	520
88	360

89	56
90	29
91	14
92	1.600
93	3.100
94	53
95	3.600
96	270
97	170
98	5.900
99	230
100	3.700
101	1.100
102	33
103	22
104	230
105	330
106	330

Ejemplo 108: Animales.

Se generan 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 confirma 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 alojan 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 tienen libre acceso al agua y a los alimentos. Los procedimientos experimentales se llevan a cabo según las normas institucionales para el cuidado de los animales y están aprobados por el comité institucional para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

Ejemplo 109: 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 asa eventrada MCP-1 humana sintética (1 mg/100 ml de PBS estéril) o PBS en solitario. Se coloca un nudo de sutura en el mesenterio para marcar el 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 Hanker-Yates para detectar las células inmunitarias que contienen mieloperoxidasa. A 10 mpk, por vía oral, dos veces al día, un compuesto se considera eficaz si la inhibición de la migración celular alcanza el 30% en comparación con los animales tratados con vehículo.

Ejemplo 110: 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 los ratones tratados con antagonista de CCR2 con los ratones tratados con vehículo.

Ejemplo 111: 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 anestésica (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 112: Insulinorresistencia y obesidad inducida por una dieta rica en grasas en ratones.

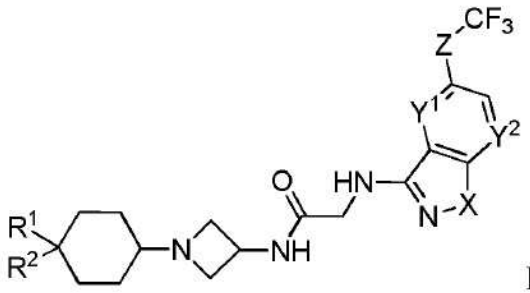
Se induce obesidad mediante una dieta rica en grasas que obtiene aproximadamente un 60% de calorías a partir de lípidos (D-12492; Research Diets Inc.) en los animales durante 10-24 semanas a la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, se alimenta a los animales con una dieta granulada convencional, 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 CO_2. 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 113: 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 i.p. 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 de 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 cytospin 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

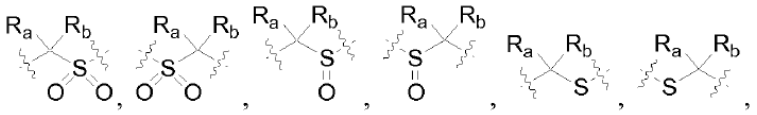
1. Compuesto de Fórmula (I)

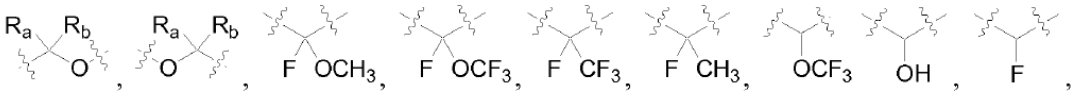


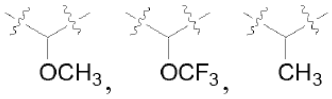
Fórmula (I)

en el que:

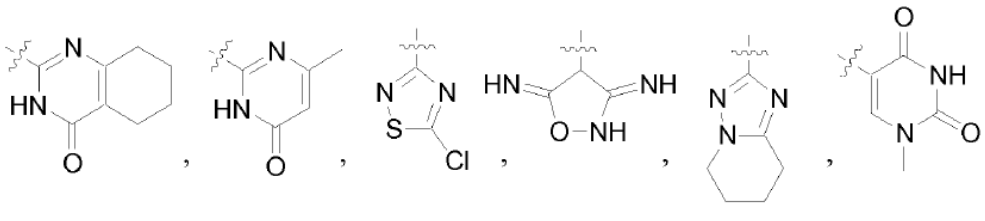
X es O o NR^3;
en el que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2heteroarilo, CH_2heterociclilo, CH_2cicloalquilo, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$; en el que dicho heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F, OCH_3, CH_3 y OH;
Y^1 e Y^2 son CH o N, siempre que ni Y^1 ni Y^2 sea N;
Z es O, CH_2, S, S(O), SO_2,







o un enlace directo; en el que R_a y R_b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, OH, F, CH_3, CF_3, OCF_3 y OCH_3;
R^1 es



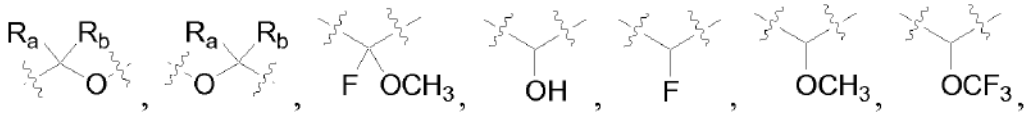
piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo,

[1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, NHBOC o piridonilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, benzooxazolilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$ o piridonilo, puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en: $CH_2C(O)NH_2$, alcoxi $C_{(1-4)}$, Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3, OCH_2Ph, F, CN, Cl, OCF_3, CF_3, CH_2CN, alquilo $C_{(1-4)}$, CH_2CF_3, N(alquilo $C_{(1-4)})_2$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, $Si(CH_3)_3$, -C≡CH SCH_3, $S(O)CH_3$, SO_2CH_3, pirrolidinilo, OH, NH_2, NHCN, CO_2H, $CONH_2$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, $N(SO_2CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, $NHC(O)CF_3$, NHalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCO_2H$, $NHCO_2$alquilo $C_{(1-4)}$, NHCOalquilo $C_{(1-4)}$, $NHCONH_2$, NHCONHalquilo $C_{(1-4)}$ y Br;
R^2 es F, NH_2, H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

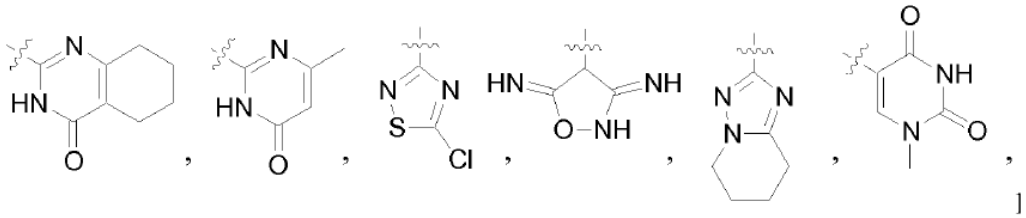
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
Y^1 e Y^2 son CH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

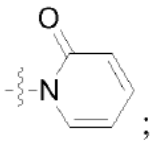
X es O o NR^3;
en el que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquenilo $C_{(2-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2piridilo, CH_2pirrolilo, CH_2pirimidilo, CH_2piridazilo, CH_2imidazolilo, CH_2oxazolilo, CH_2isoxazolilo, CH_2furanilo o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$;
Z es O, CH_2,



o un enlace directo; en el que R_a y R_b están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, OH, F y OCH_3;
R^1 es



piridilo, pirimidilo, pirazolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$, alquilo $C_{(1-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2 o NHBOC, o

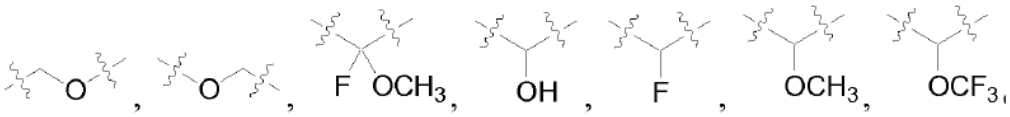


en el que dicho piridilo, pirimidilo, pirazolilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, fenilo, cicloalquilo $C_{(4-7)}$ o alquilo $C_{(1-6)}$, puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente

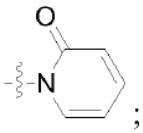
seleccionado del grupo que consiste en: Ocicloalquilo $C_{(3-6)}$, OCH_2CF_3, OCH_2Ph, alquilo $C_{(1-3)}$, OH, alcoxi $C_{(1-3)}$, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$ o $CH_2C(O)NH_2$;
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

X es O o NR^3;
en el que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, alquenilo $C_{(2-6)}$, C(O)alquilo $C_{(1-6)}$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, $SONH_2$, CH_2Ph, CH_2piridilo, CH_2pirrolilo, CH_2pirimidilo, CH_2piridazilo o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$;
Z es O, CH_2,



o un enlace directo;
R^1 es piridilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, fenilo, cicloalquilo $C_{(5-6)}$, alquilo $C_{(2-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, NHBOC, o

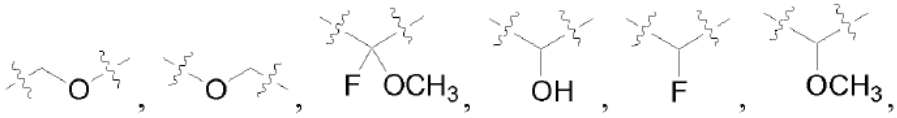


;

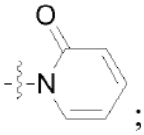
en el que dicho piridilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, fenilo o cicloalquilo $C_{(5-6)}$ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: alquilo $C_{(1-3)}$, alcoxi $C_{(1-3)}$, $N(CH_3)_2$ o $CH_2C(O)NH_2$;
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que:

X es O o NR^3;
en el que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-6)}$, CH_2CF_3, alquilo $C_{(1-6)}OH$, $CH_2CH{=}CH_2$, $CONH_2$, CONHalquilo $C_{(1-6)}$, CH_2Ph, CH_2piridilo o SO_2alquilo $C_{(1-2)}$;
Z es O, CH_2,



o un enlace directo;
R^1 es pirid-3-ilo, pirid-5-ilo, pirid-6-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fenilo, ciclohexilo, alquilo $C_{(2-6)}$, alquilo $C_{(1-4)}OH$, CH_2Oalquenilo $C_{(3-6)}$, CH_2Oalquilo $C_{(1-4)}$, $CH_2C(O)NH_2$, CO_2alquilo $C_{(1-4)}$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, Oalquilo $C_{(1-4)}$, Oalquenilo $C_{(3-6)}$, NH_2, NHBOC, o

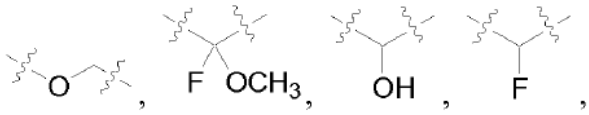


;

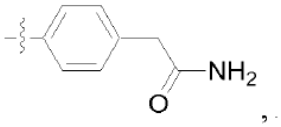
en el que dicho pirid-3-ilo, pirid-5-ilo, pirid-6-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirazol-4-ilo, oxazol 2-ilo, imidazol-2-ilo, fenilo o ciclohexilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: alquilo $C_{(1-3)}$, alcoxi $C_{(1-3)}$, $N(CH_3)_2$ o $CH_2C(O)NH_2$;
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5 en el que:

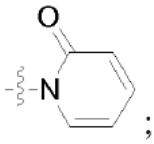
X es O o NR^3;
en el que R^3 es: H, alquilo $C_{(1-3)}$, CH_2CF_3, CH_2CH_2OH, $CH_2CH{=}CH_2$, $CONH_2$, $CONHC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, CH_2Ph o SO_2CH_3;
Z es O,



o un enlace directo;
R^1 es pirid-3-ilo, 2-metoxi-pirid-5-ilo, 2-metoxi-pirid-6-ilo, 2-etoxi-pirid-5-ilo, 2-metil-pirid-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 2-etil-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-tiazol-5-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 5-metil-tiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, *N*-1-metil-pirazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, *N*-metil-imidazol-2-ilo, fenilo,

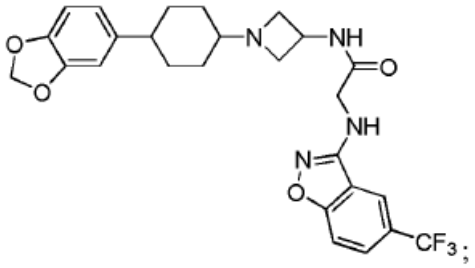


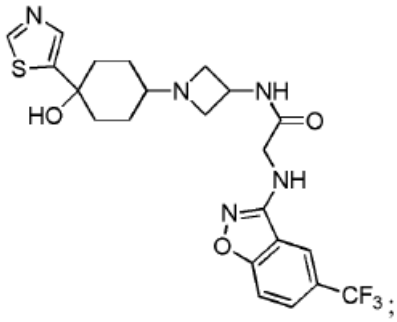
N,N-dimetilamino-fen-3-ilo, ciclohexilo, alquilo $C_{(2-3)}$, CH_2OH, $CH_2OCH_2CH{=}CH_2$, $CH_2OCH_2CH_3$, CH_2OCH_3, $CH_2C(O)NH_2$, $CO_2CH_2CH_3$, -CN, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2CH_2OH$, OTBS, OH, OCH_2CH_3, $OCH_2CH{=}CH_2$, NH_2, NHBOC, o

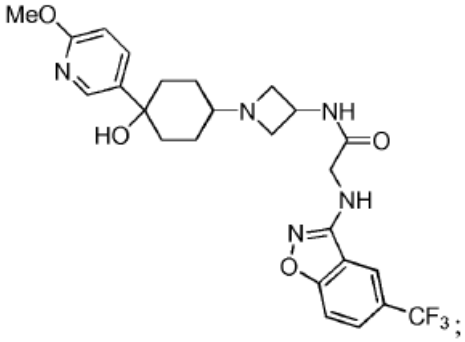


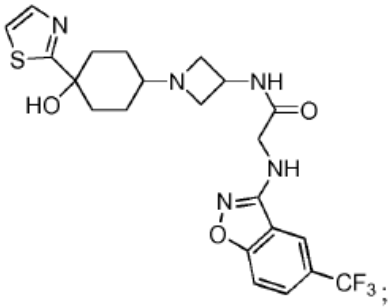
R^2 es H u OH;
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

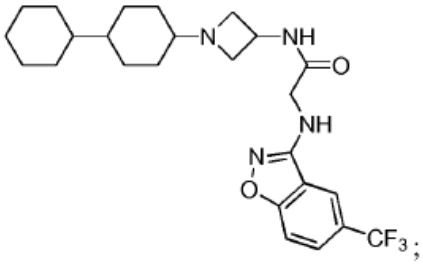
7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

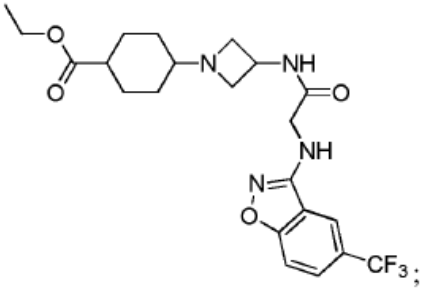


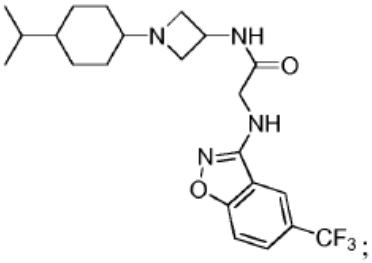


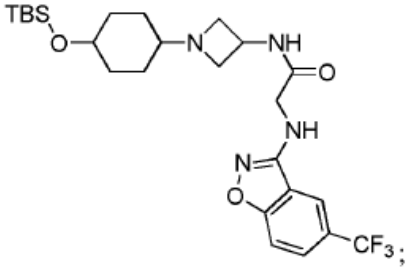


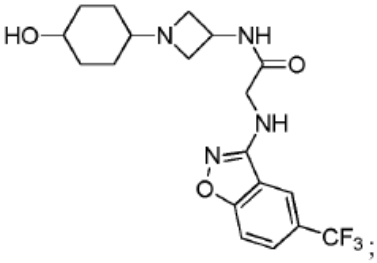


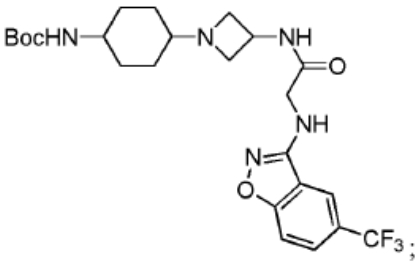


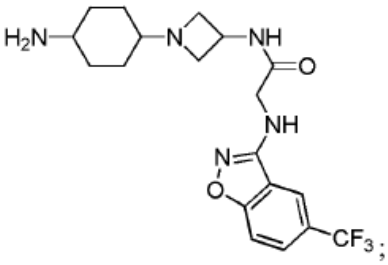


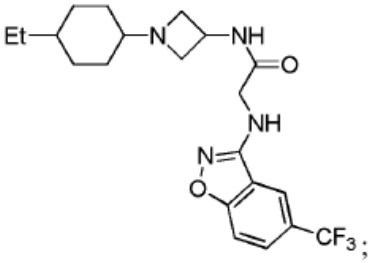


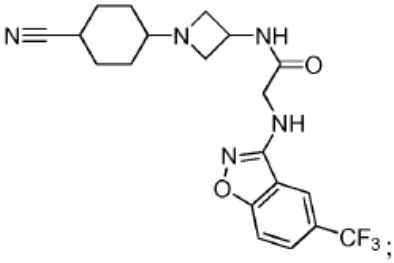


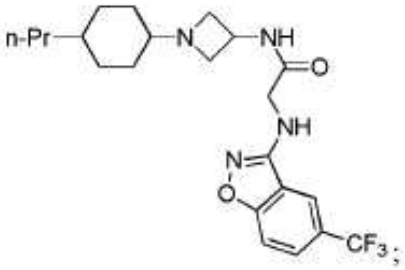


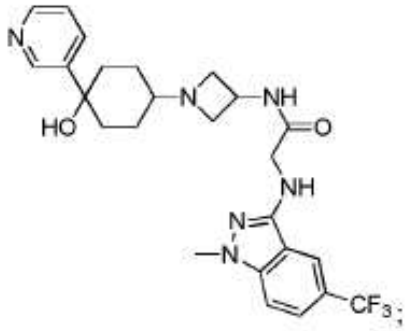


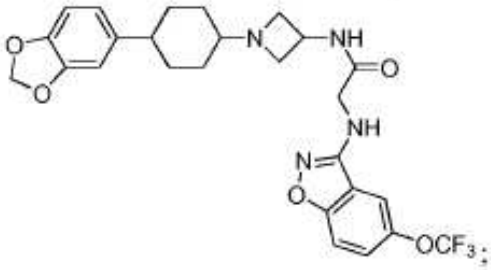


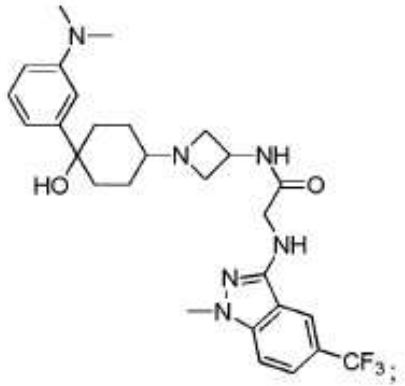


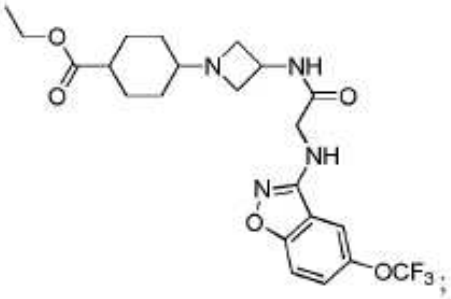


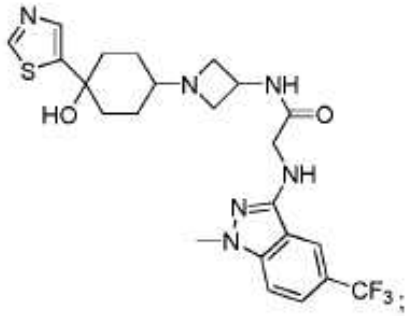


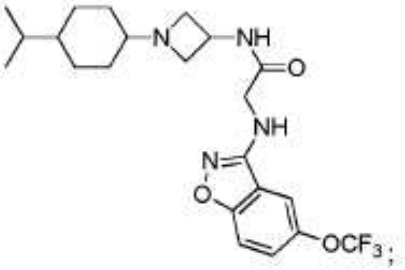


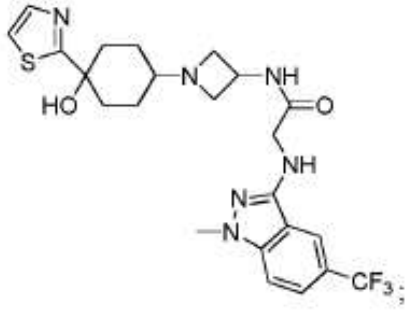


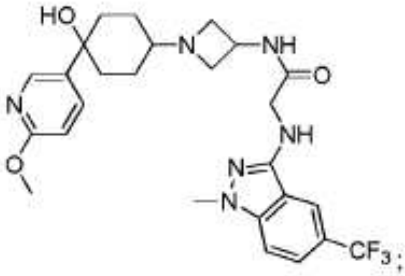


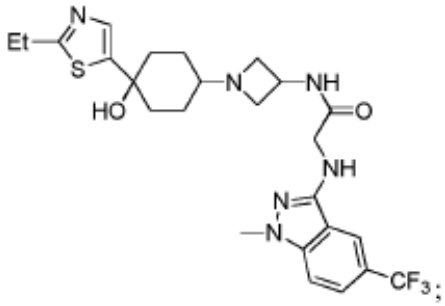


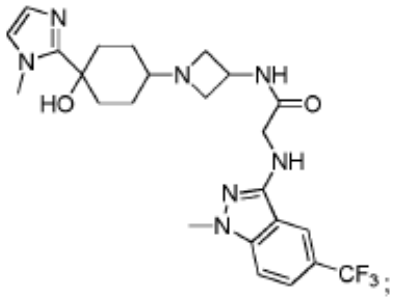


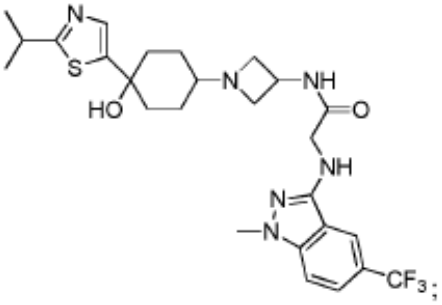


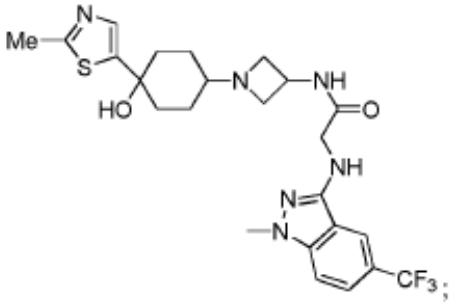


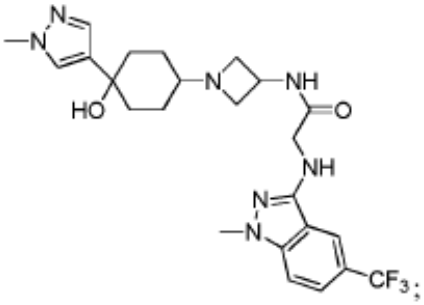


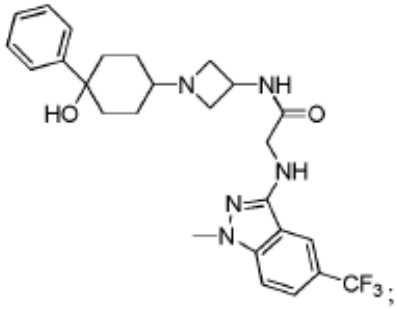


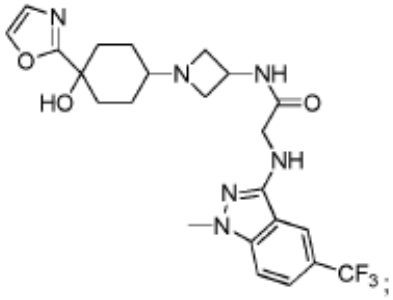


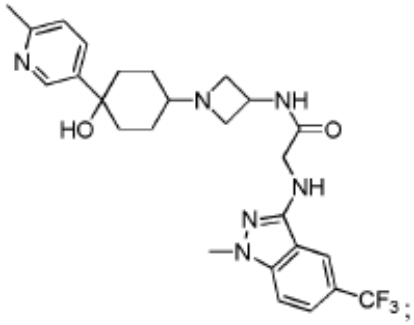


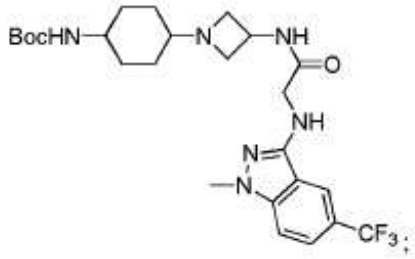


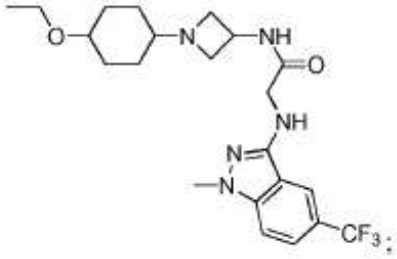


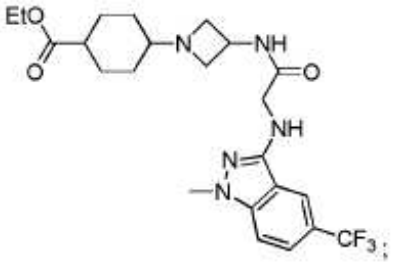


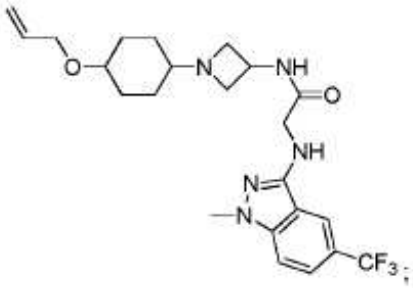


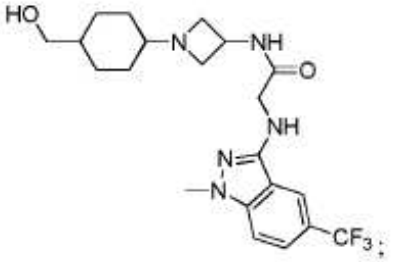


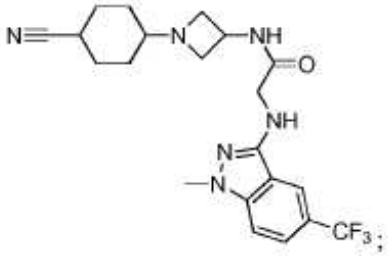


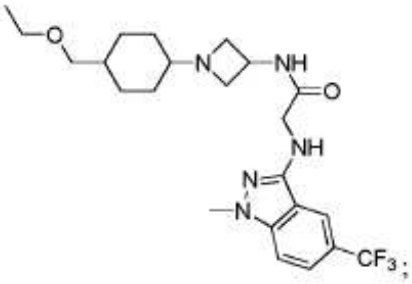


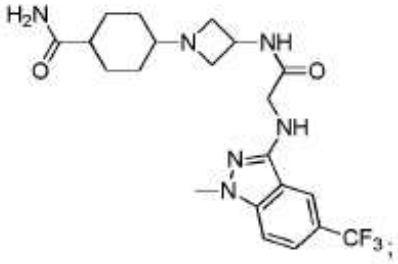


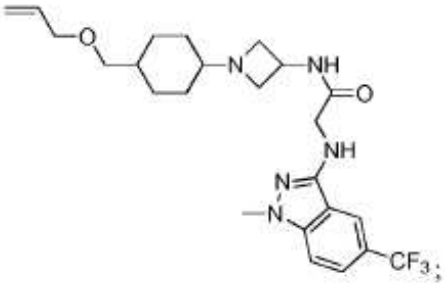


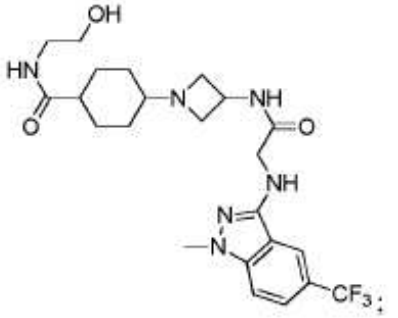


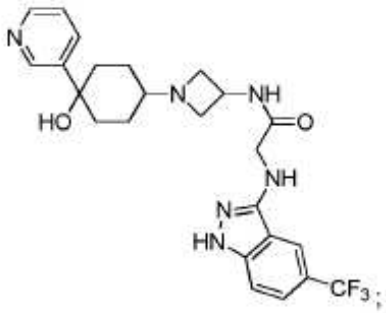


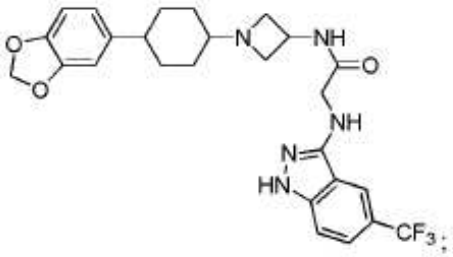


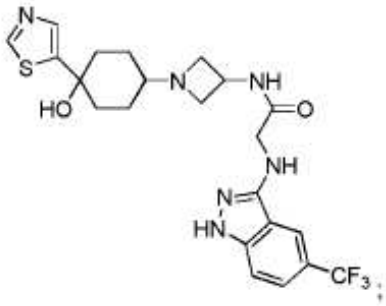


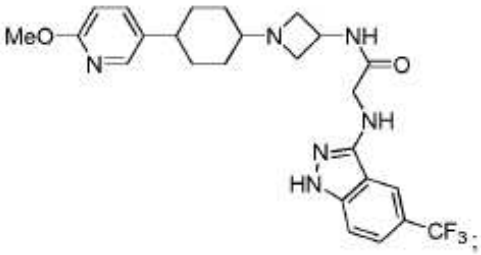


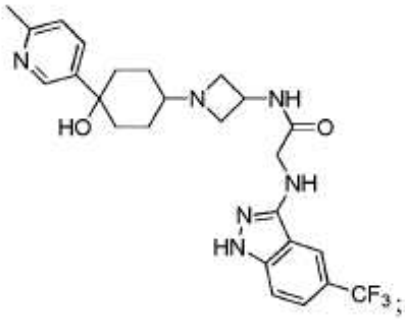


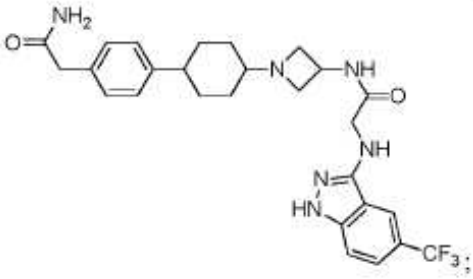


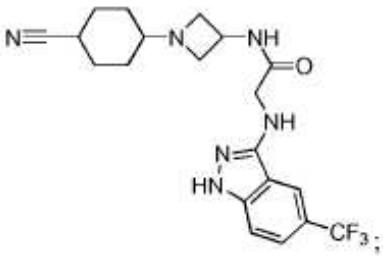


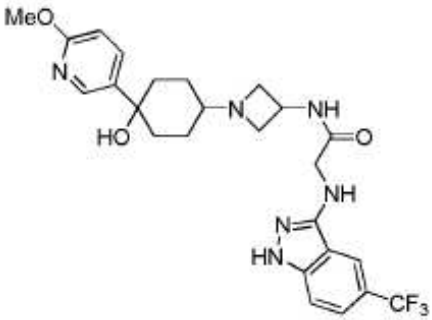


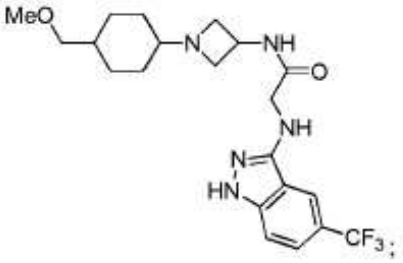




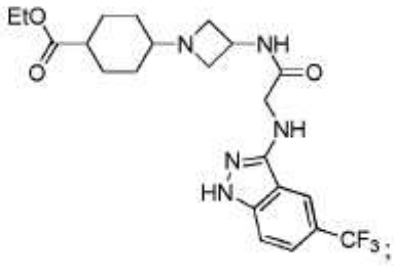


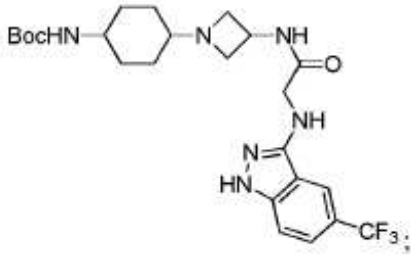


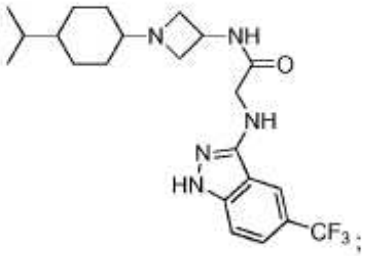


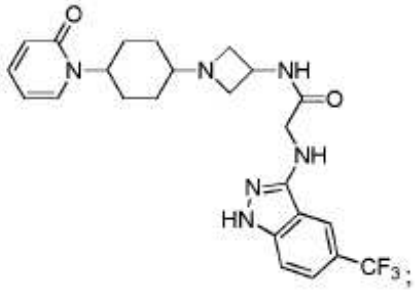


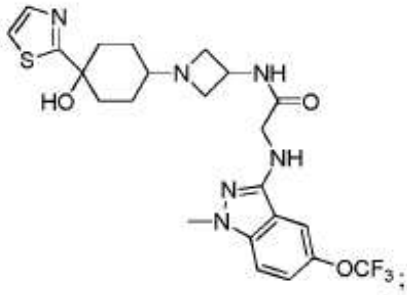
;

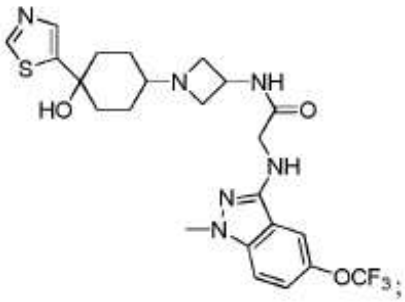


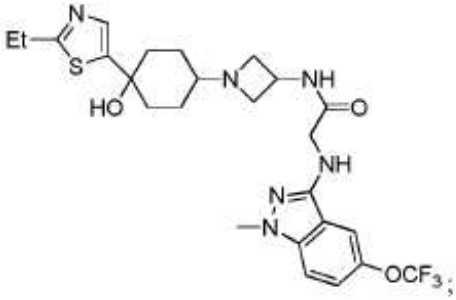


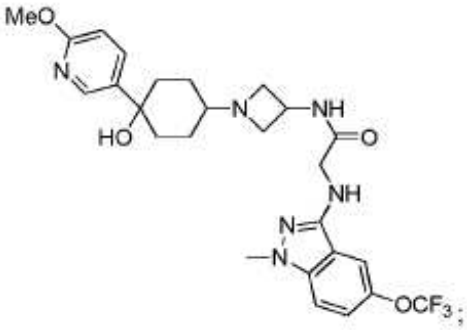


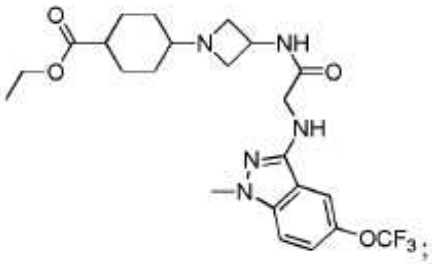


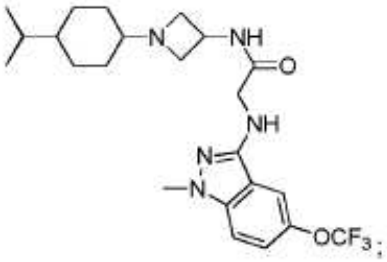


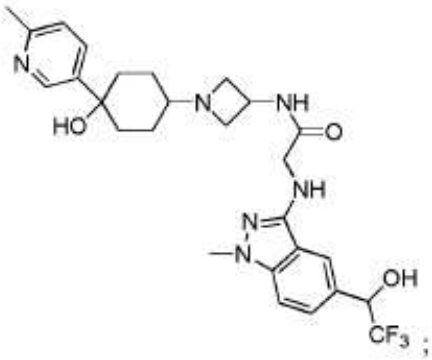


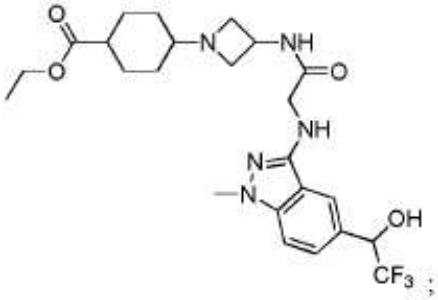


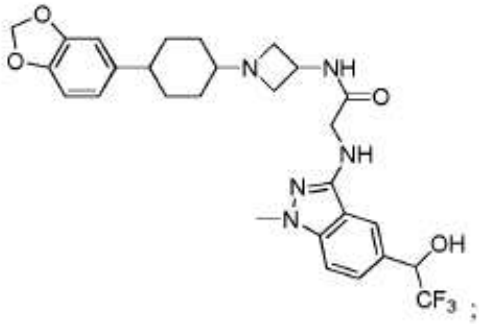


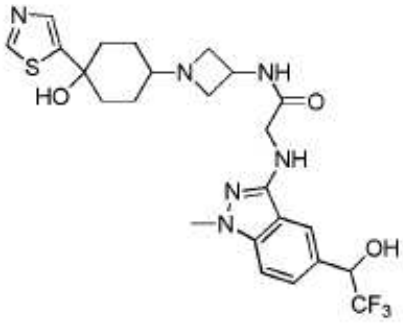


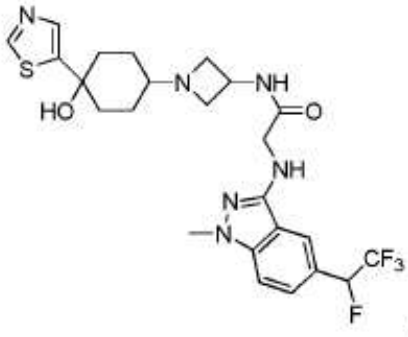


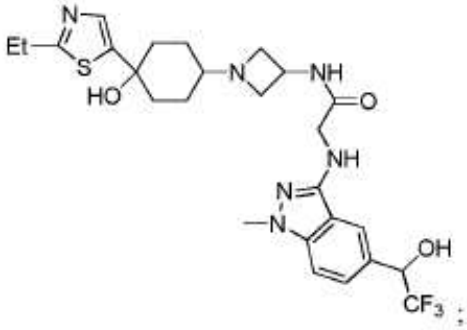


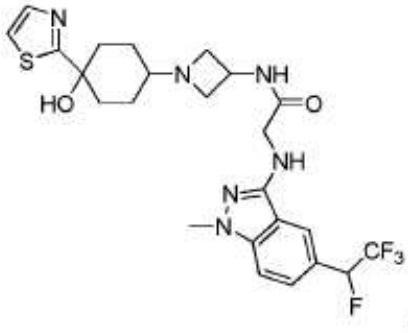


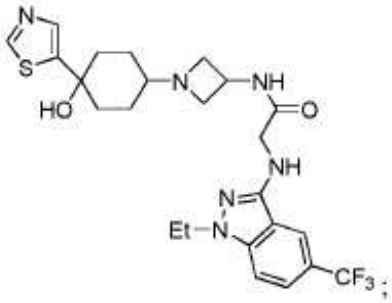


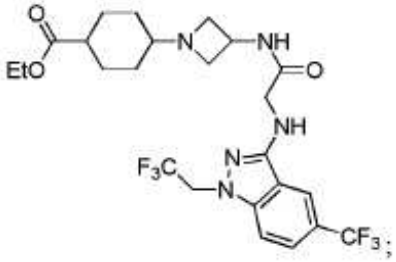


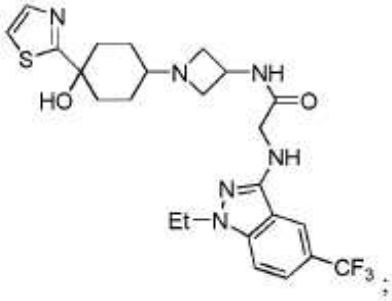


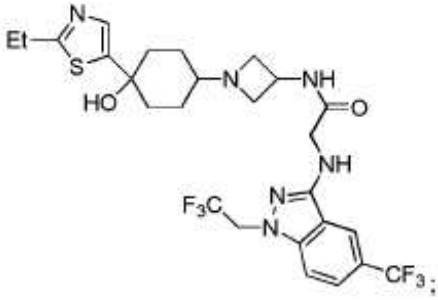


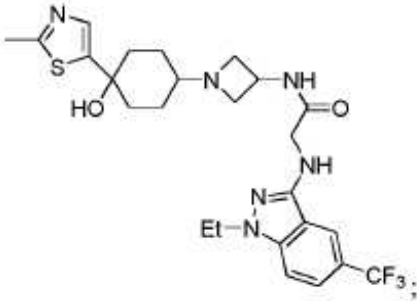


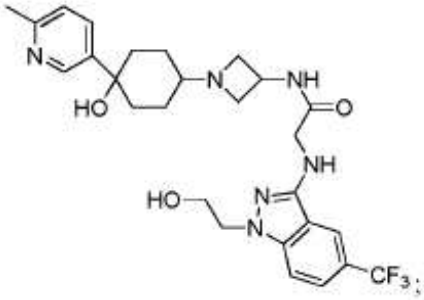


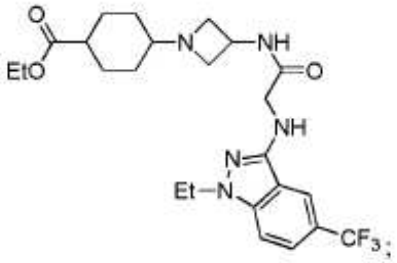


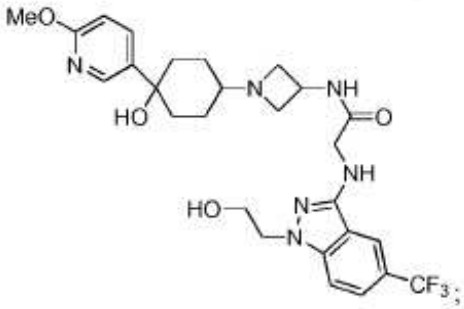


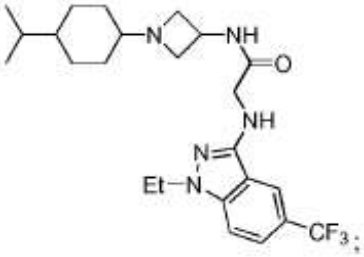


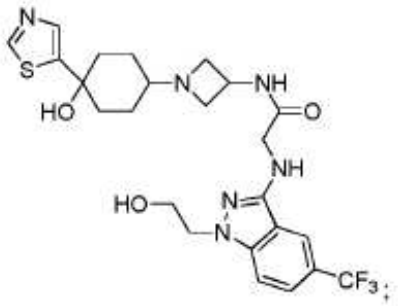


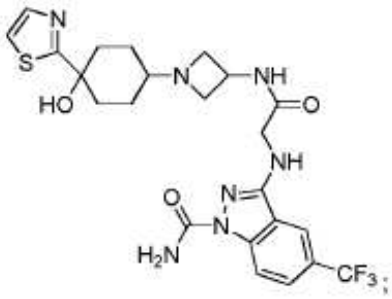


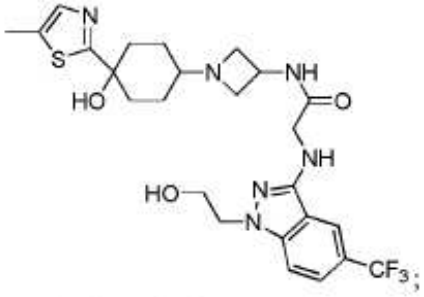


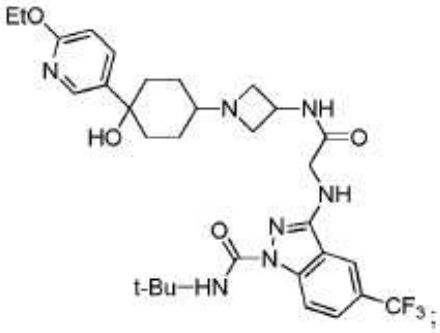


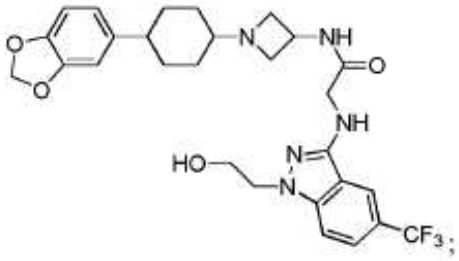


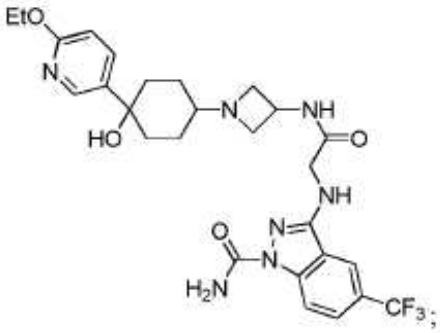


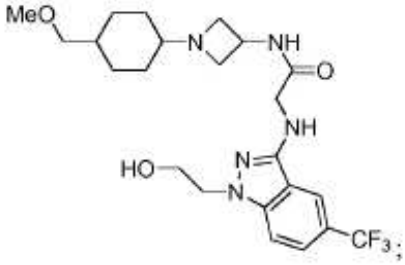


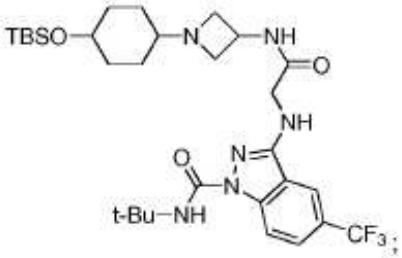


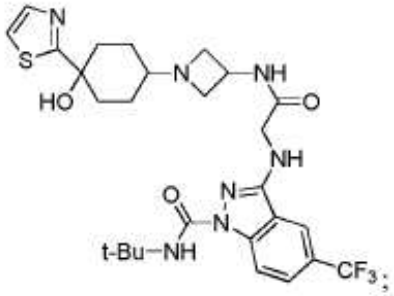




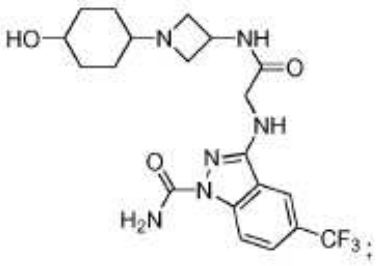


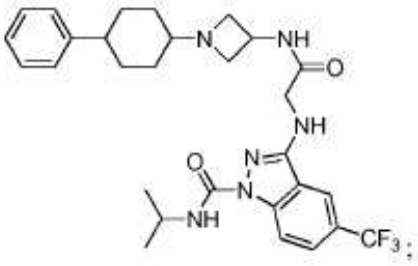


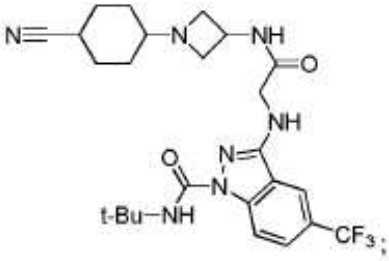


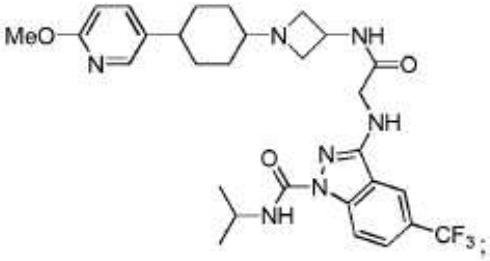


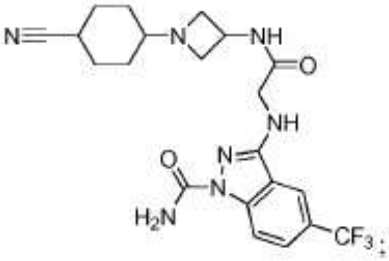
65

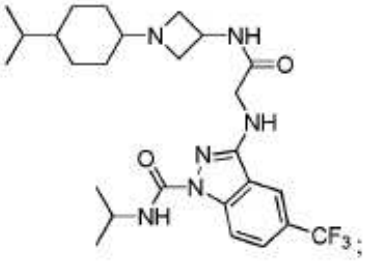


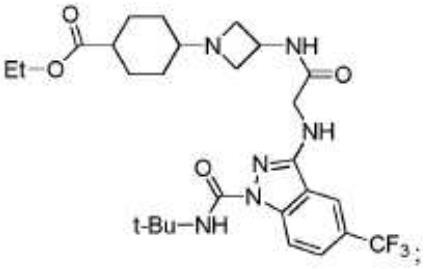


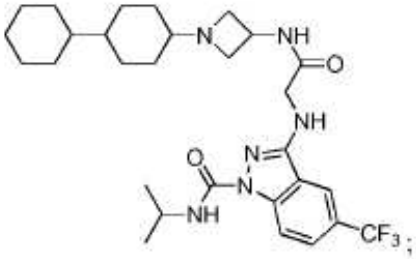


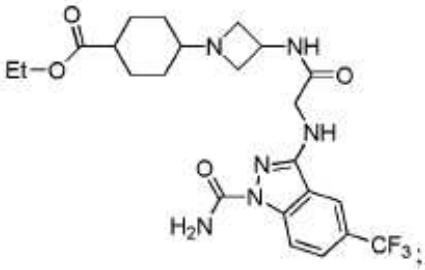


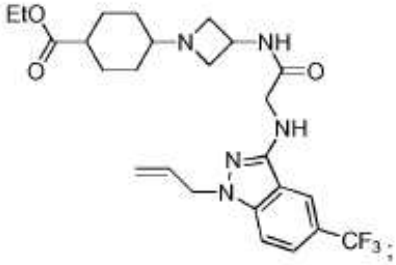


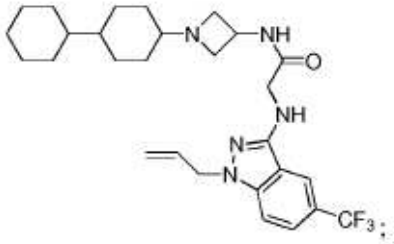


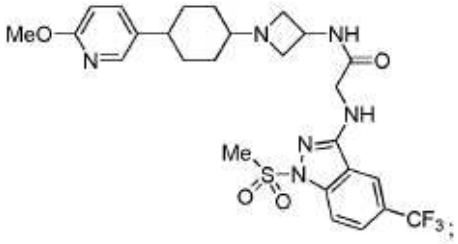


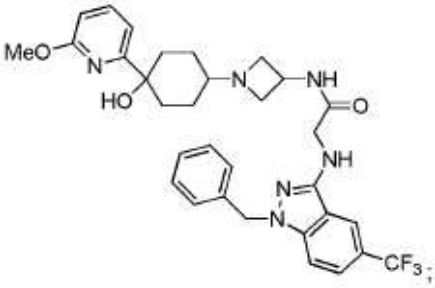


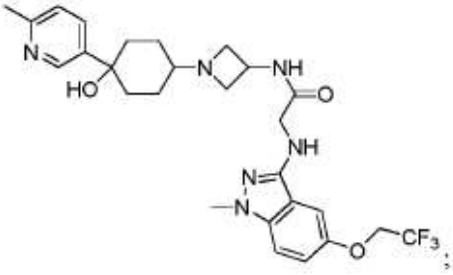


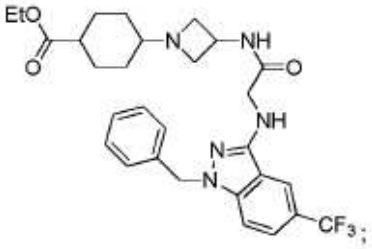


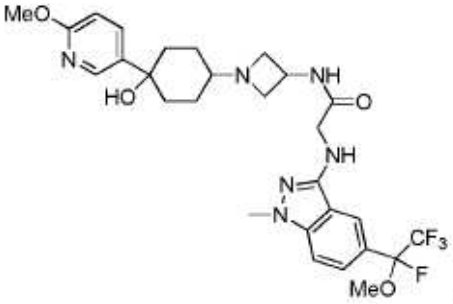


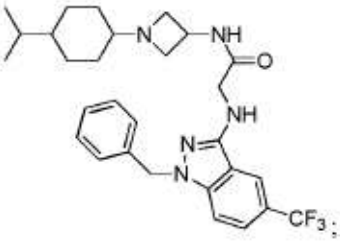


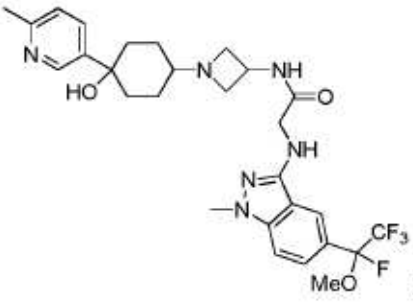


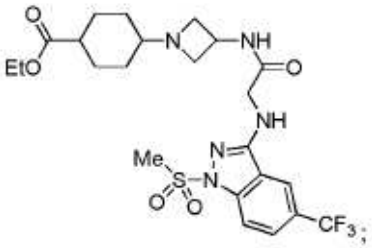


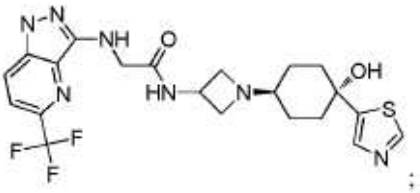


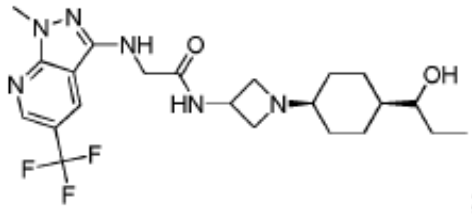




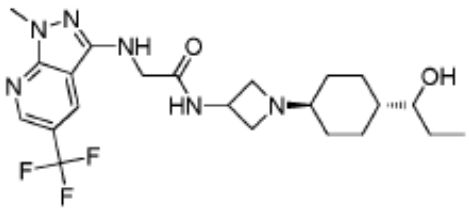








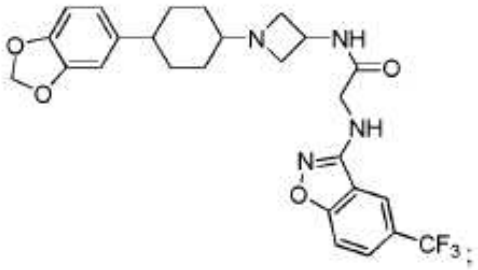
;

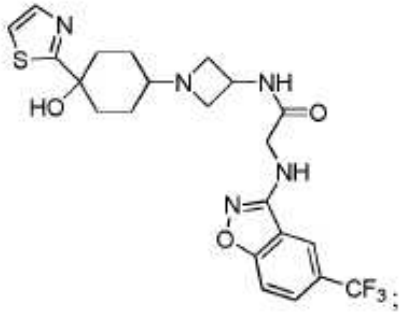


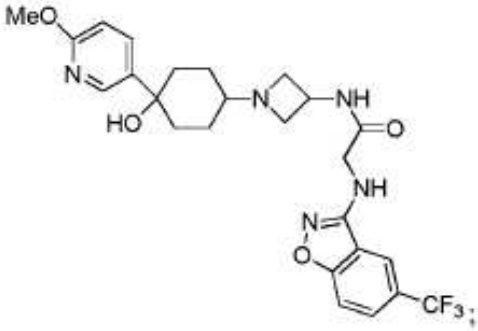
;

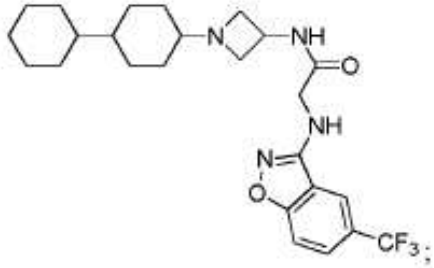
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

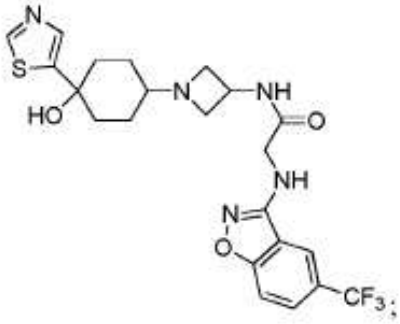
8. Compuesto según la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en:

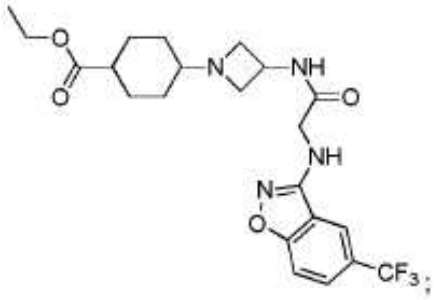


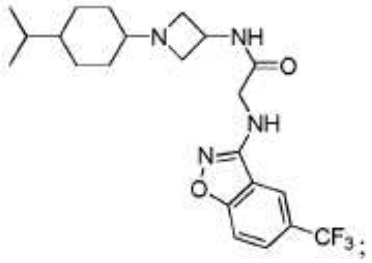


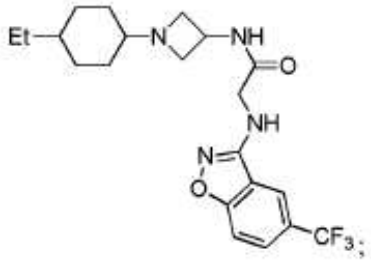


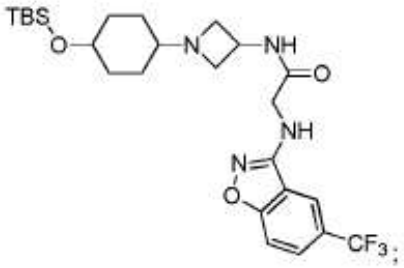


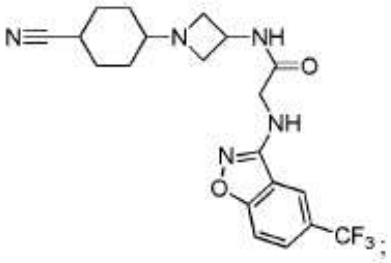


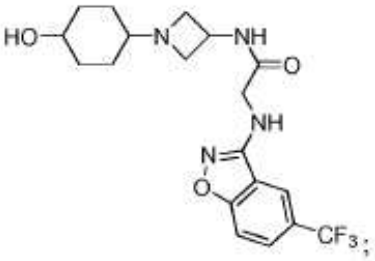


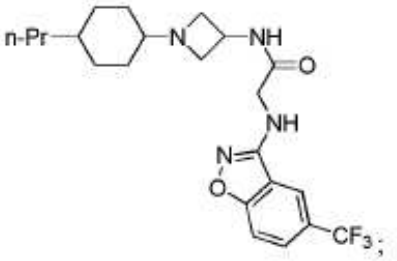


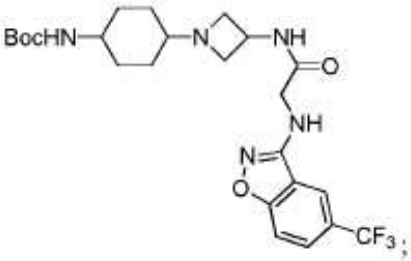


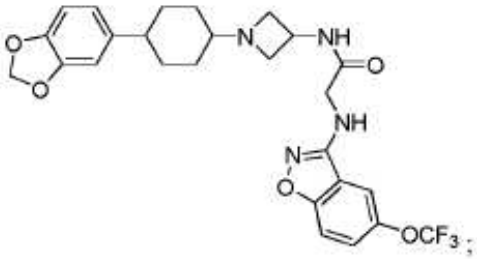


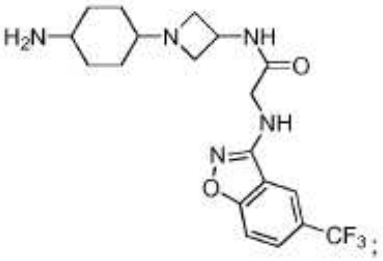


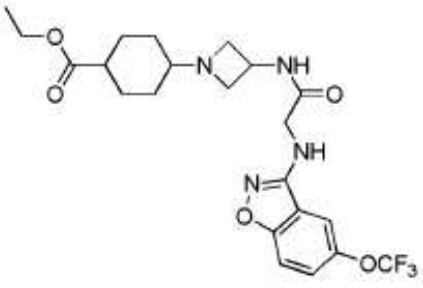


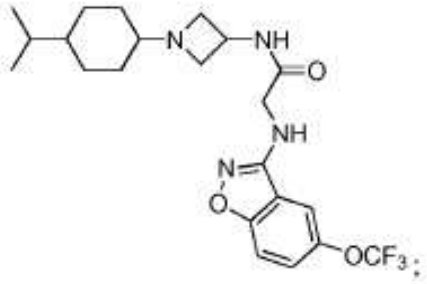






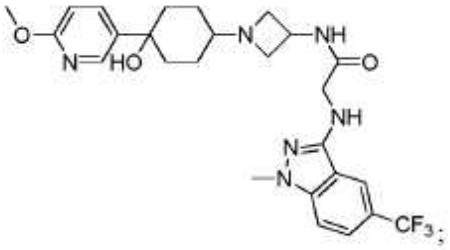


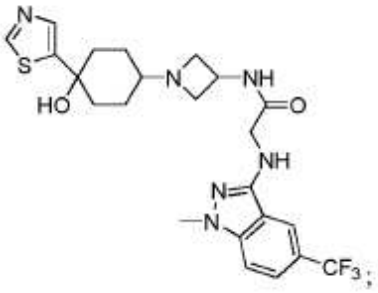


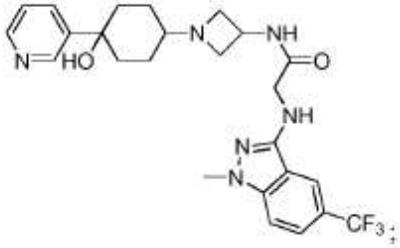


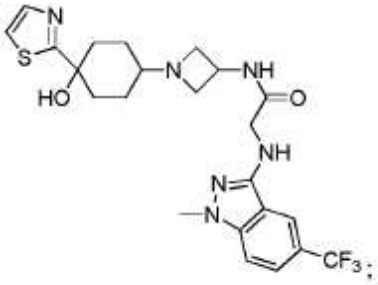
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

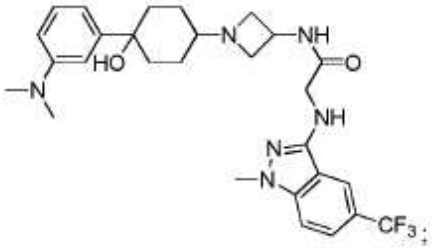
9. Compuesto según la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en:

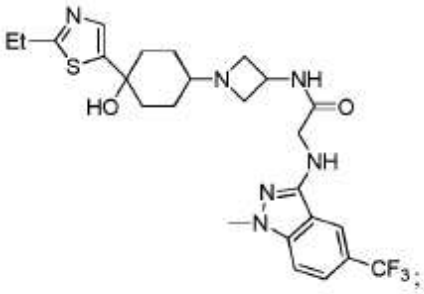


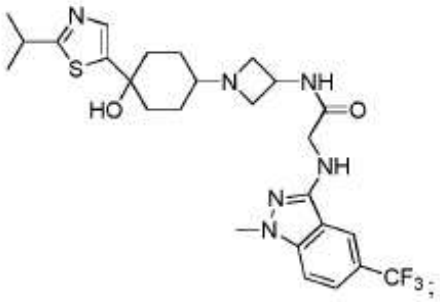


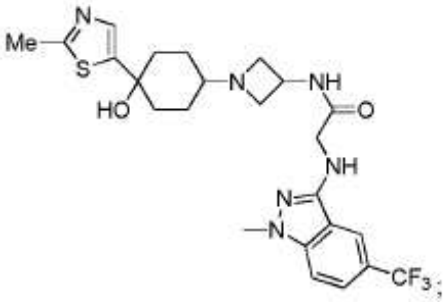


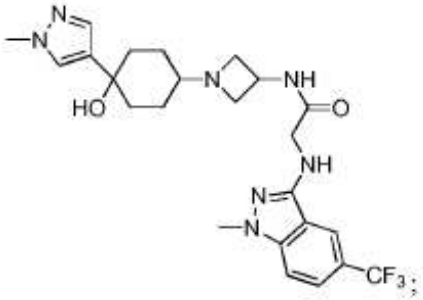


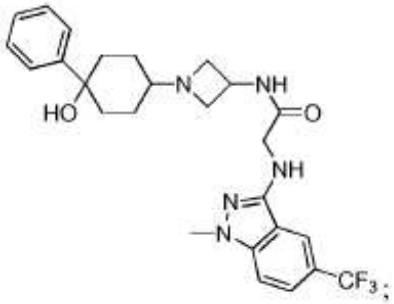


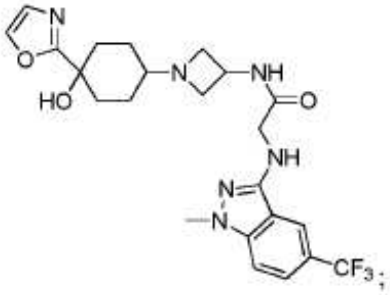


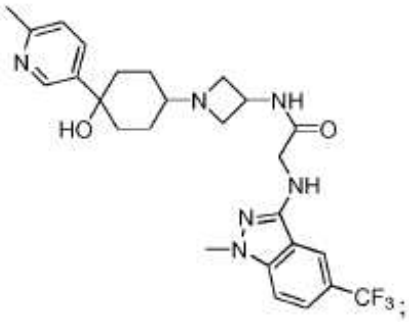


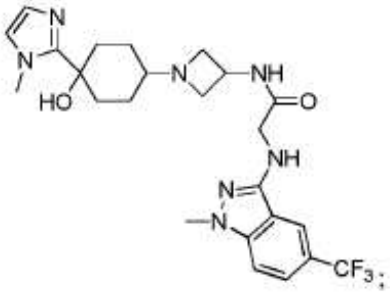


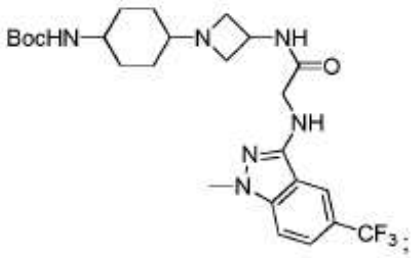


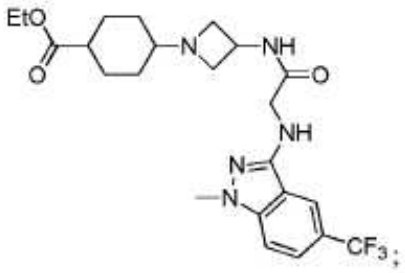


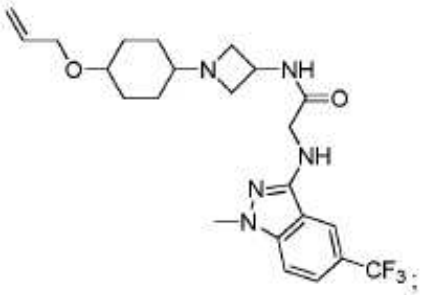


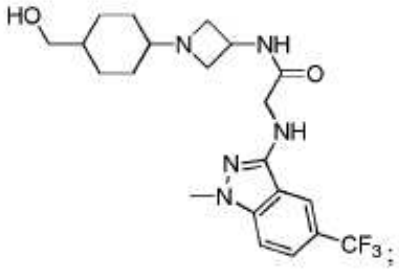


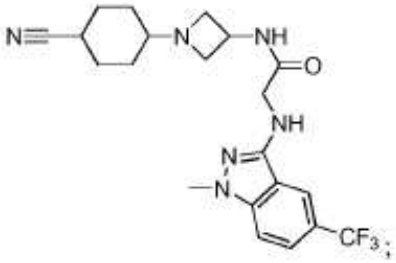


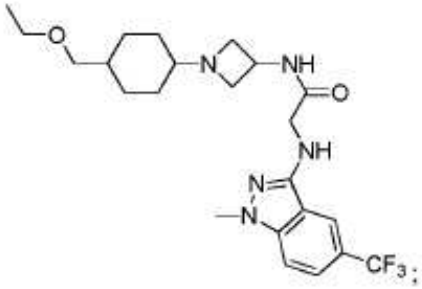


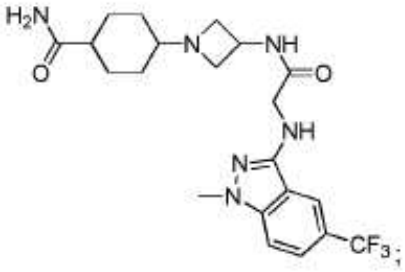


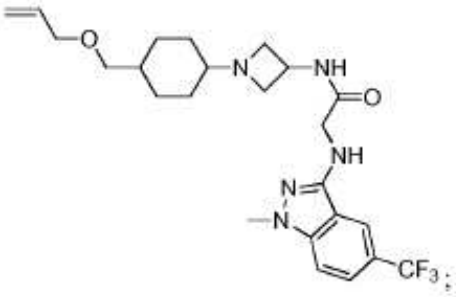


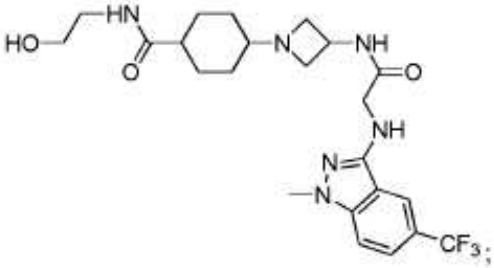


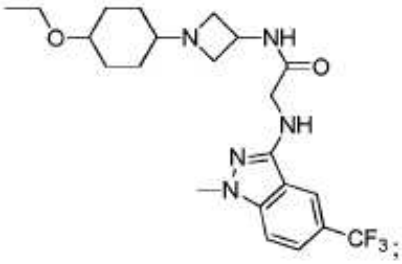


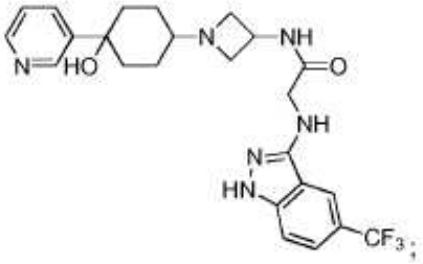


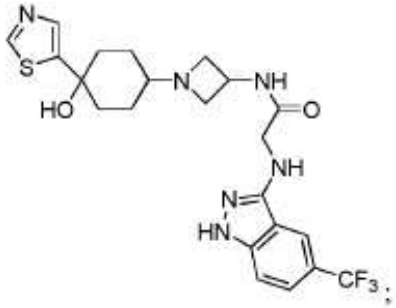


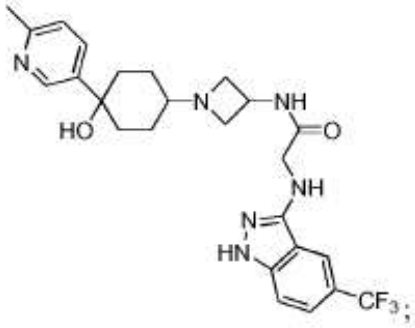


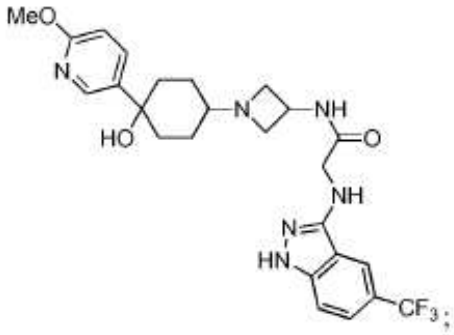


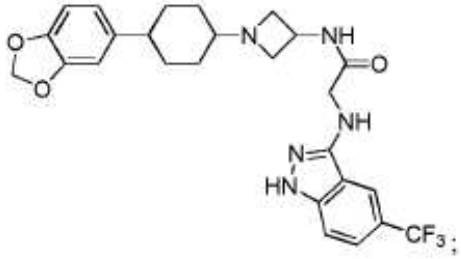


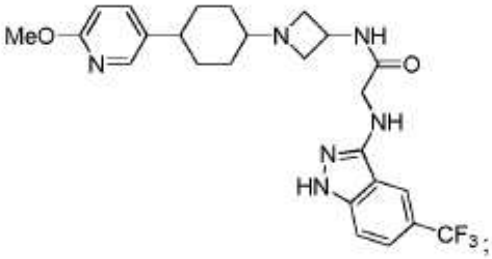


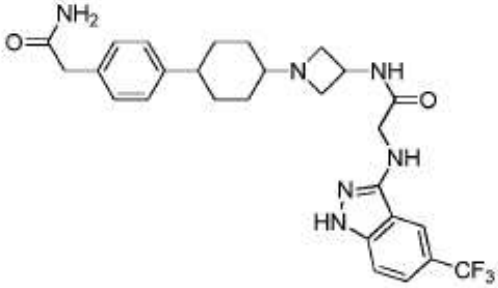




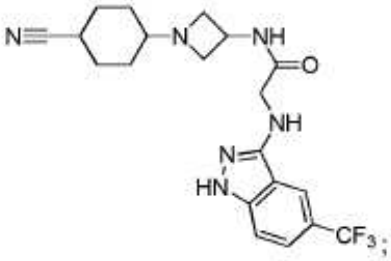


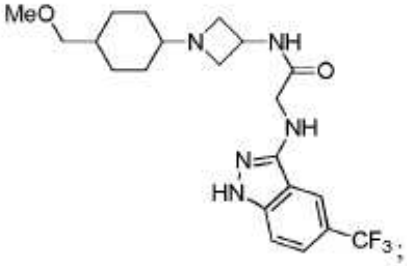


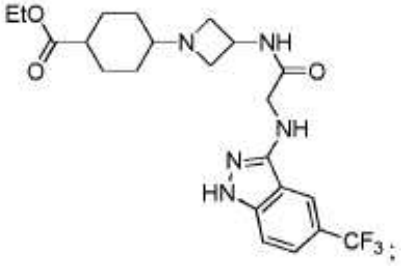


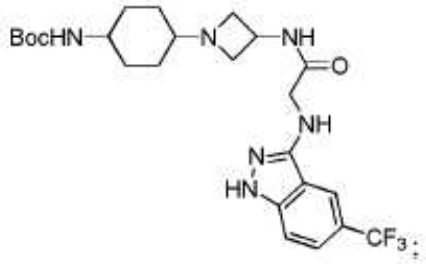


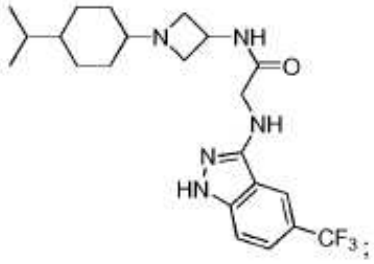
;

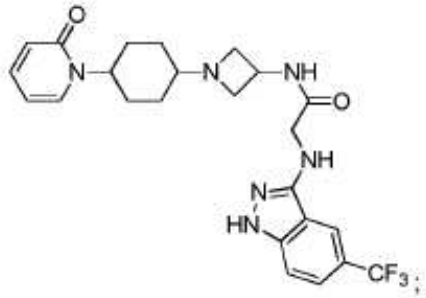


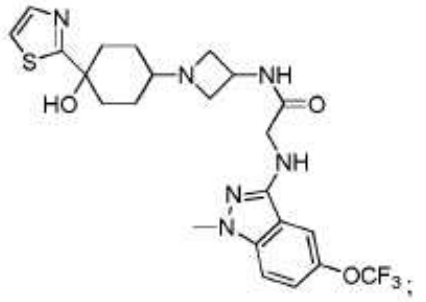


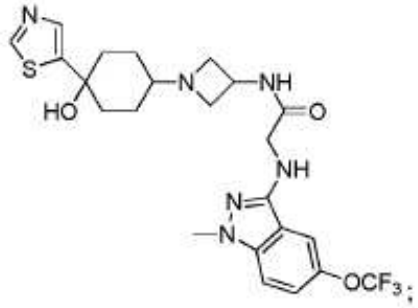


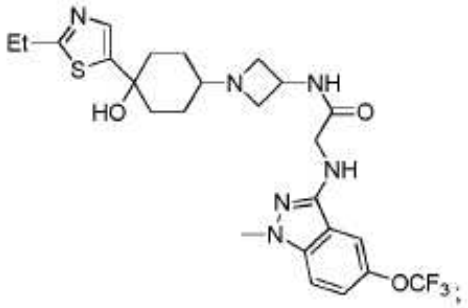


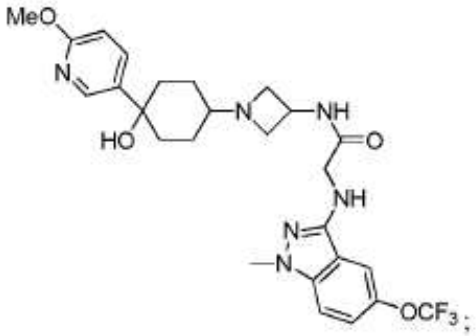


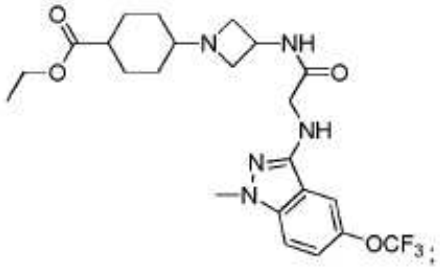


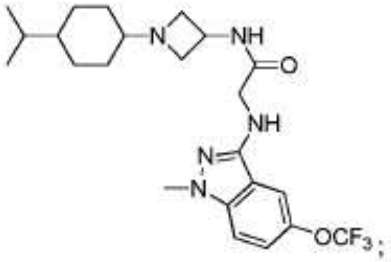


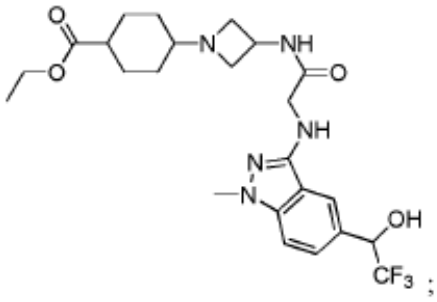


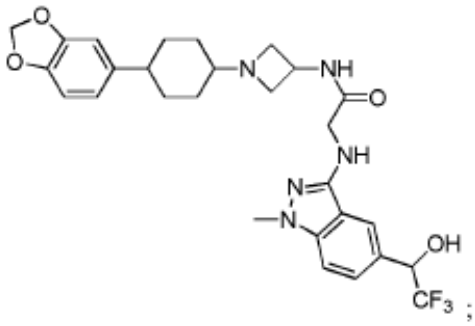


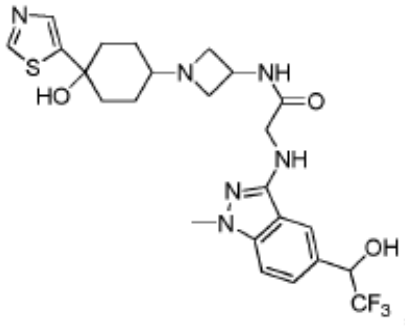


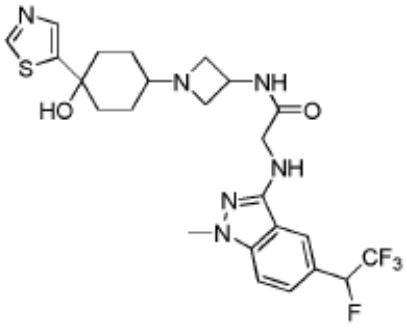


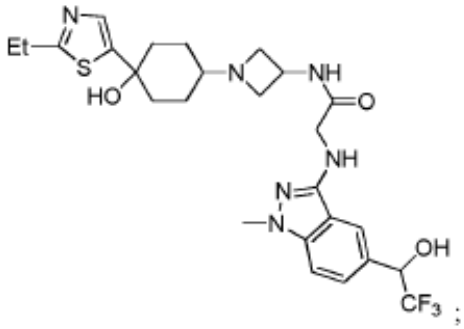


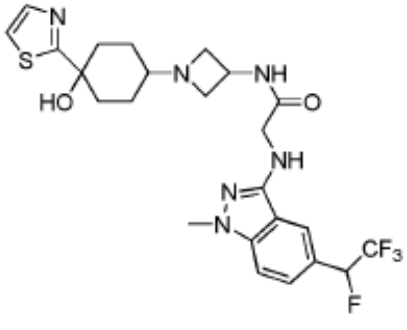


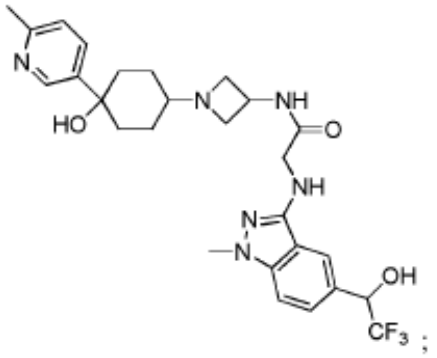


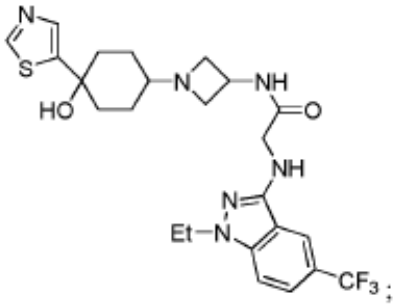


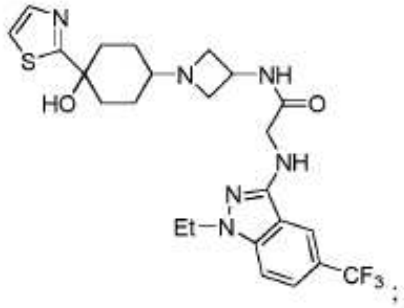


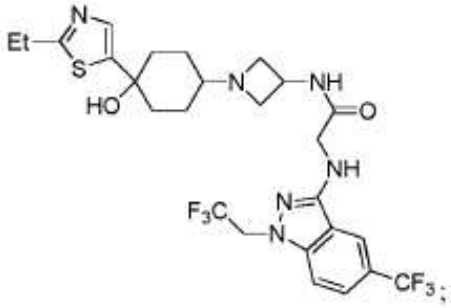


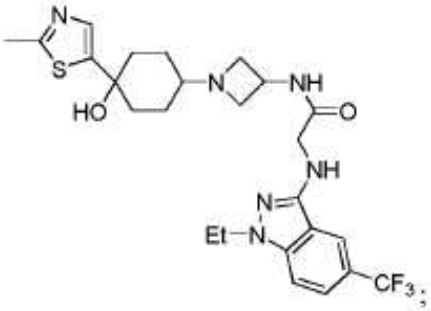


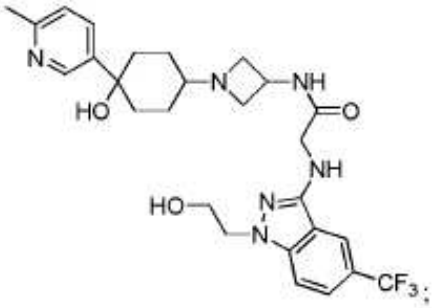


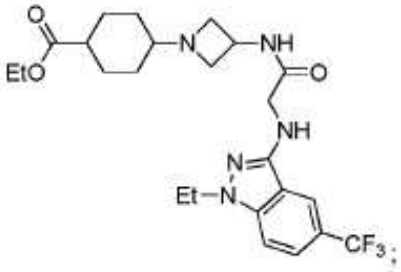


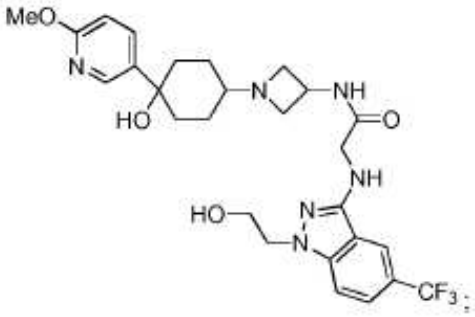


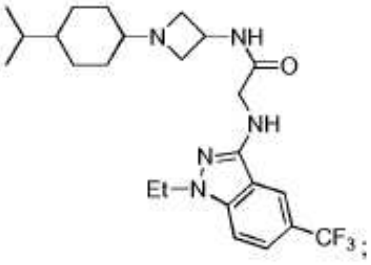


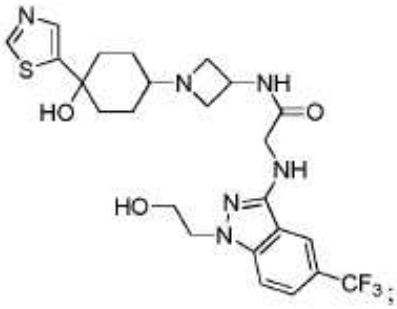


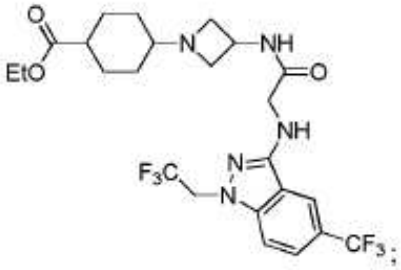


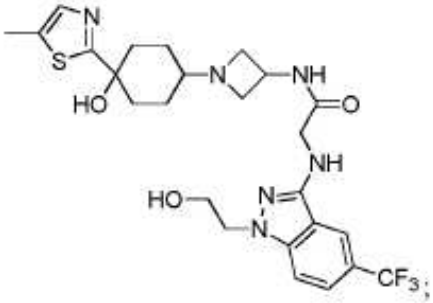


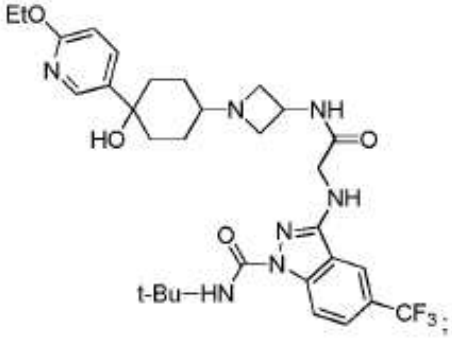


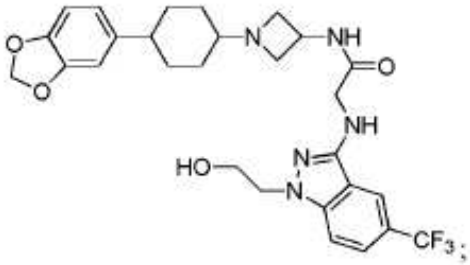


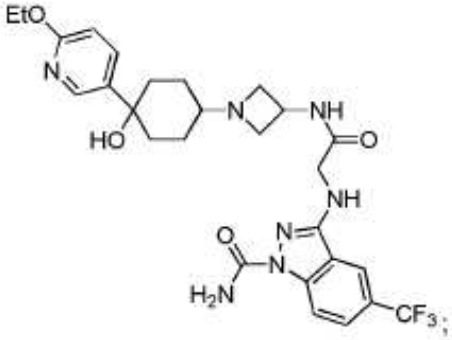


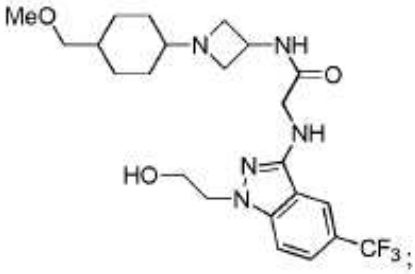


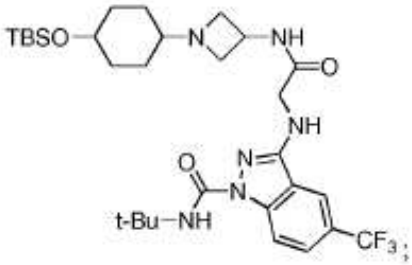


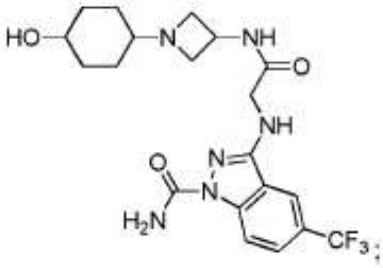


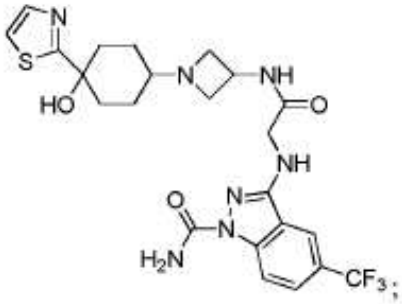


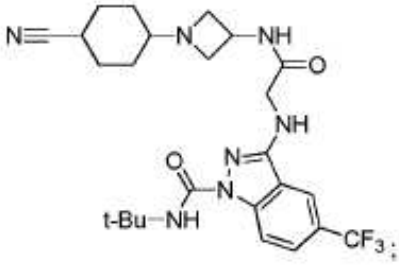


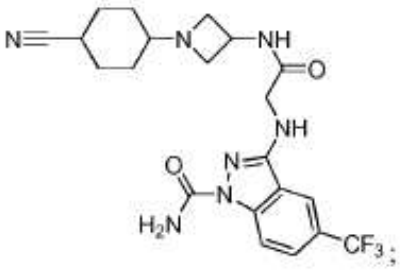


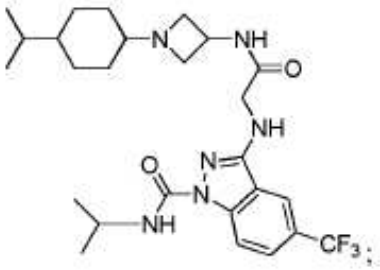


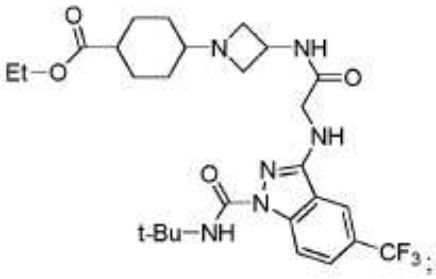


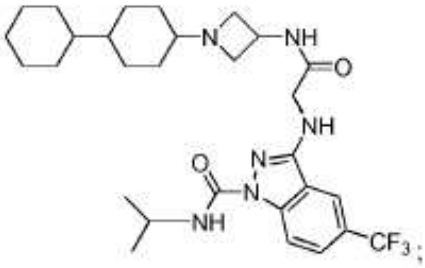


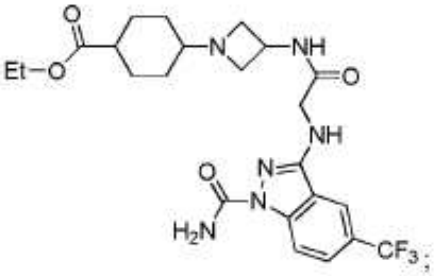


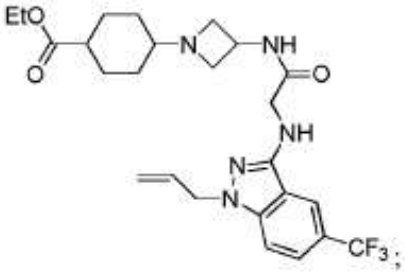


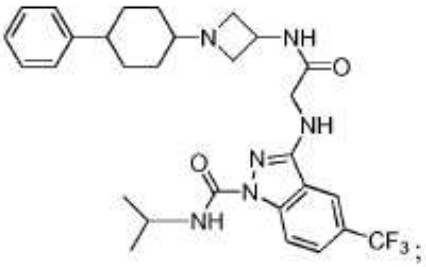


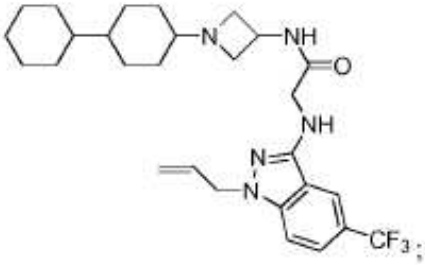


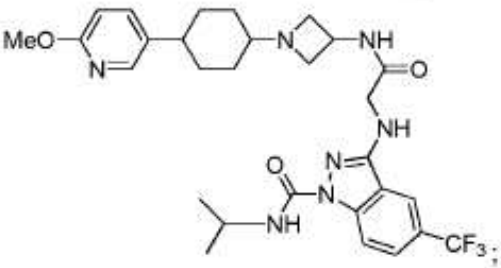


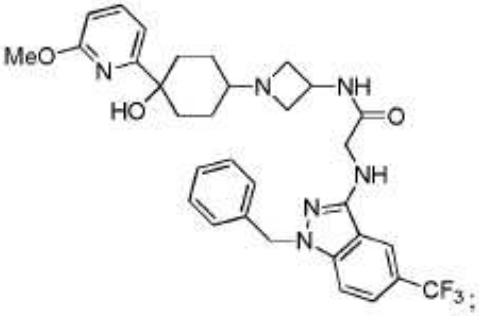


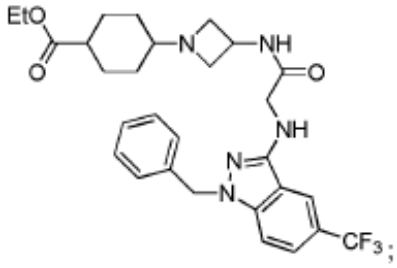


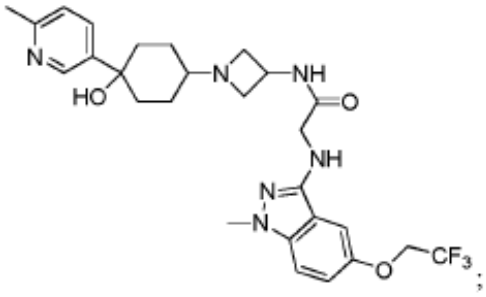


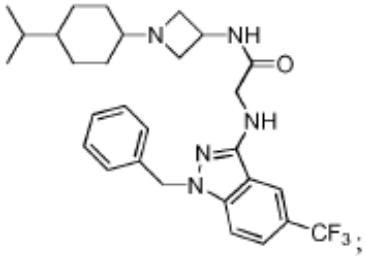


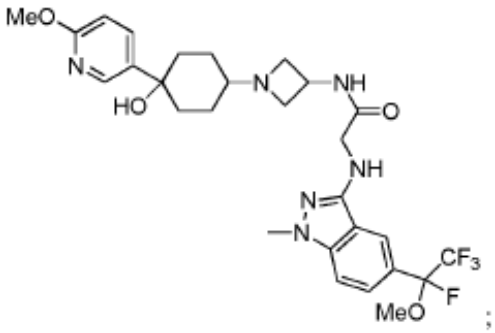


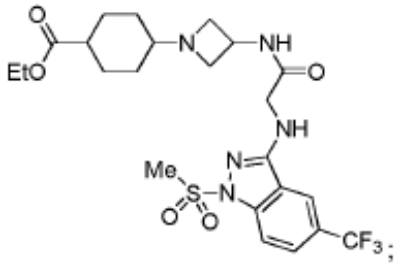


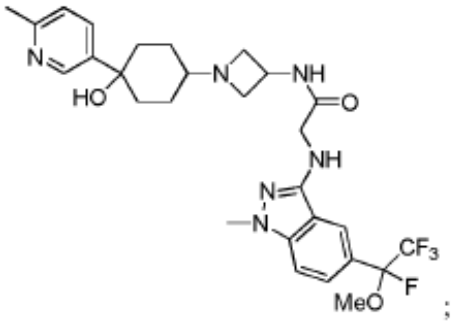


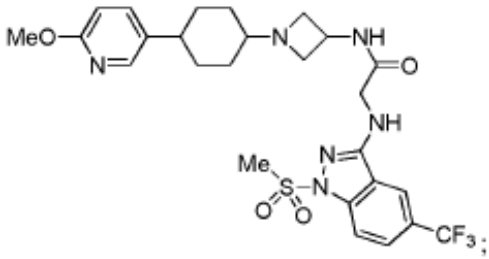








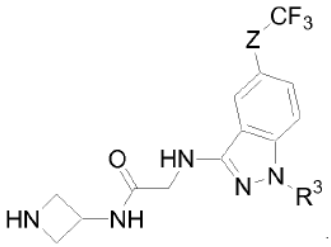




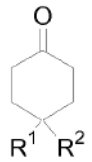
y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 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 (IX)

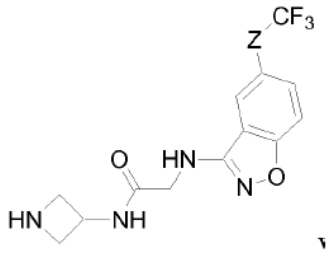


con un compuesto de Fórmula (X)

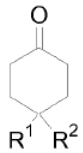


en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

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



con un compuesto de Fórmula (X)



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

13. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2, preferentemente 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.

14. Compuesto según la reivindicación 1 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, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinorresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, 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 gingival, la miocardiopatía diastólica, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardiaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, la glomerulonefritis, los tumores sólidos y los cánceres, la leucemia linfoide crónica, la leucemia mieloide crónica, el múltiple mieloma, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de la vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago.

15. Compuesto según la reivindicación 1 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 I, la diabetes de tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, la insulinorresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica.