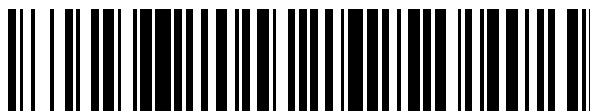


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 004**

51 Int. Cl.:

C07D 401/08 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01) **A61P 7/12** (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 409/08 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09768584 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2376475**

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

30 Prioridad:

10.12.2008 US 121272 P
07.04.2009 US 167295 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHANG, XUQING;
HUFNAGEL, HEATHER RAE;
HOU, CUIFEN;
JOHNSON, DANA L.;
SUI, ZHIHUA;
FEGELY, BARRY y
BRESLIN, DAVID

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 555 004 T3

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

ANTAGONISTAS 4-AZETIDINIL-1-HETEROARIL-CICLOHEXANOL DE CCR2**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CCR2 es un miembro de la familia de los 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 (PLC β 2), proteínas quinasas (PKC) y quinasas de lípidos (PI-3-quinasa).

Las citoquinas 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 1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (donde CC representa que la subfamilia tiene unas cisteínas adyacentes primera y segunda) y se une al receptor 2 de quimiocinas de superficie celular (CCR2). MCP-1 es un potente factor quimiotáctico, que, después de unirse a CCR2, interviene en la migración de los monocitos y linfocitos (es decir, la quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 también es expresada 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 de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de quimiocinas CXC, donde CXC representa un residuo de aminoácido entre las cisteínas primera y segunda), IL-12, metabolitos del ácido araquidónico (por ejemplo, PGE₂ y LTB₄), radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas de la matriz, y componentes del complemento.

Los estudios en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. La interacción entre MCP-1 y CCR2 (véase B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, Mol. Med. Today, 1996, 2:198; y Dawson J, *et al.*, Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, Expert Opin. Ther. Targets, 2003, feb. 7 (1):35-48) se ha relacionado con patologías de enfermedades inflamatorias tales como la psoriasis, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide (RA), la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la nefritis, el rechazo de aloinjertos de órganos, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes 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 reperusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata y estómago. La migración de los monocitos es inhibida por antagonistas de MCP-1 (anticuerpos o fragmentos inactivos solubles de MCP-1), que han demostrado inhibir el desarrollo de la artritis, el asma y la uveítis. Los ratones knock out (KO) para MCP-1 y para CCR2 han demostrado que la infiltración de monocitos en las lesiones inflamatorias se reduce significativamente. Además, tales ratones KO son resistentes al desarrollo de la encefalomielititis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humana), el asma inducida por alérgenos de cucaracha, la aterosclerosis y la uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y con enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de TNF- α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con la disminución en la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

Se ha relacionado MCP-1 con la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, habiéndose hallado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergia a ácaros del polvo. También se ha descubierto que MCP-1 induce la liberación de histamina por los 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 las personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle de retroalimentación positiva en tales pacientes. Sigue existiendo la necesidad de antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 resultado de la migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación. En los documentos WO 2004/050024 A2 y US 2006/252751 A1 se describen compuestos 3-aminopirrolidina como moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas. En el documento WO 2006/073592 A2 se describen sales del inhibidor del receptor de quimiocinas N-[2-(((3R)-1-[trans-4-hidroxi-4(6-metoxipiridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino)-2-oxoetil]-3(trifluorometil)-benzamida. En el documento EP 1201239 A1 se describe un derivado de amina cíclica para tratar o prevenir enfermedades en las que participa CCR2, tales como el asma y la rinitis alérgica.

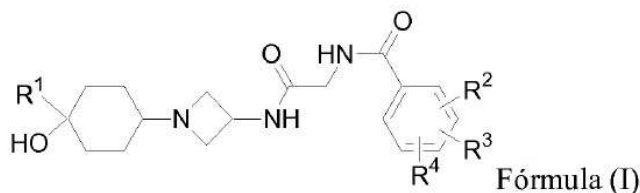
BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es la comparación de los diagramas de difracción de rayos X de las muestras no tratada y triturada del compuesto **40a** (monohidrato de la base libre), expresados en términos de $2\theta^\circ$.

La FIGURA 2 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la muestra triturada del compuesto **40a** (monohidrato de la base libre), expresado en términos de $2\theta^\circ$.

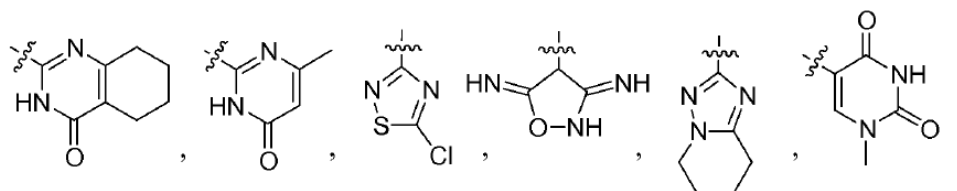
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención comprende compuestos de Fórmula (I).



en los que:

R^1 es



piridilo, piridil-*N*-óxido, 1*H*-piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquiloC₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, NHCOalquiloC₍₁₋₄₎, NHCONH₂, NHCONHalquiloC₍₁₋₄₎, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; o en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; o en los que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, o en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; o en los que dicho 1*H*-piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, y CH₂CH₂OH, o dicho 1*H*-piridin-2-onilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; o en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con CCl₃, o pirrolidinilo, o como alternativa ambos hidrógenos en dicho átomo de carbono de dicho [1,2,4]oxadiazolilo pueden estar sustituidos por un grupo oxo;

R^2 es alquiloC₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquiloC₍₃₋₆₎, heterocíclico, OCF₃, OCF₂H, CF₂H, u OalquiloC₍₁₋₄₎;

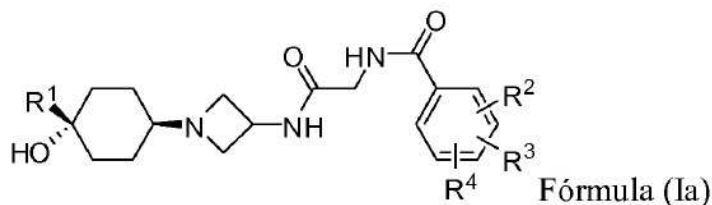
R^3 es H, F, Cl, CF₃, u OalquiloC₍₁₋₄₎; como alternativa, R^2 y R^3 pueden formar, junto al fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, ó 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

R⁴ es H, OalquiloC₍₁₋₄₎ o F;

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

5 Una forma de realización de la invención comprende compuestos de Fórmula (Ia).

10



15

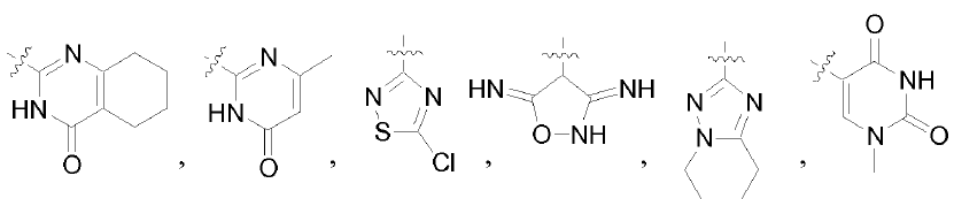
20 en los que R¹, R², R³ y R son como se ha definido anteriormente para la Fórmula (I).

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

25

R¹ es

30



35

40 piridilo, piridil-*N*-óxido, 1*H*-piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquiloC₍₁₋₄₎, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en los que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en los que dicho 1*H*-piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, y CH₂CH₂OH, o dicho 1*H*-piridin-2-onilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; en los que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con CCl₃, o pirrolidinilo, como alternativa ambos hidrógenos en dicho átomo de carbono pueden estar sustituidos por un grupo oxo;

45

50

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

55

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

R⁴ es H, OCH₃ o F;

60

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

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

65

R¹ es piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, o tiazolilo está opcionalmente sustituido

con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, alquiloC₍₁₋₄₎, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en los que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; R² es NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, pirrolidinilo, u OCH₃; R³ es H, F, Cl, CF₃, o OCH₃; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto al fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo; R⁴ es H o F;

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

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

R¹ es piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo o piridil-*N*-óxido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, alquiloC₍₁₋₄₎, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en los que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, OH, NH₂, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, pirrolidinilo, OalquiloC₍₁₋₄₎, NHCN, o dicho tiazolilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br; R² es NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(CH₃)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, pirrolidinilo, u OCH₃; R³ es H, F, Cl, CF₃, o OCH₃; como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto al fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo; R⁴ es H o F;

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

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

R¹ es piridilo, piridil-*N*-óxido sustituido con metoxi, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o [1,3,4]tiadiazolilo; en los que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, ciclobutoxi, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₃, N(CH₃)₂, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en los que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(CH₃)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en los que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con CH₂OH, Si(CH₃)₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, OH, NH₂, N(CH₃)₂, pirrolidinilo, OCH₃, OCH(CH₃)₂, NHCN, o dicho tiazolilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en los que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br; R² es CF₃, F, Cl, CN, OCH₃, R³ es H, F, Cl, CF₃, como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto al fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo; R⁴ es H, F;

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

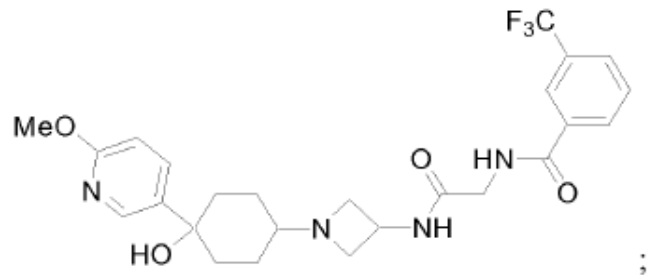
Otra forma de realización de la invención es un compuesto que está seleccionado del grupo que consiste en:

5

10

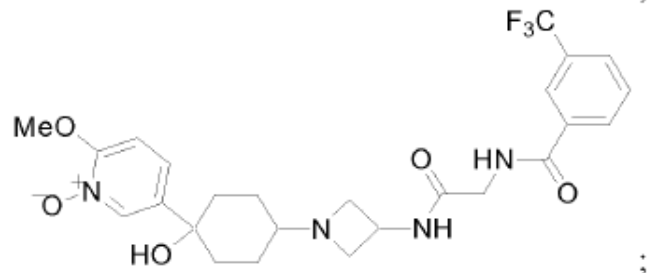
15

20



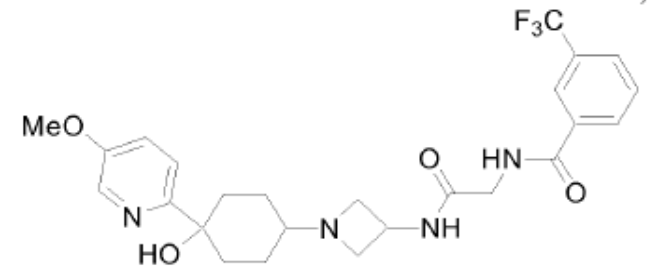
;

25



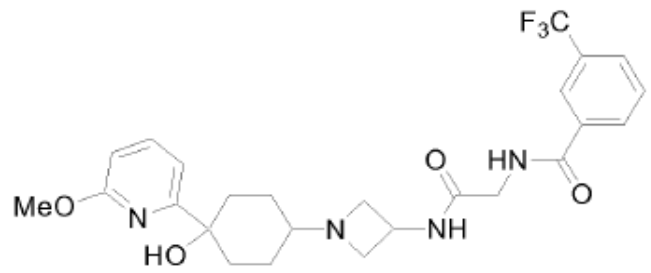
;

35



;

45



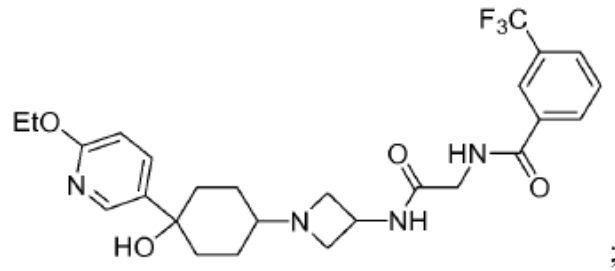
;

55

60

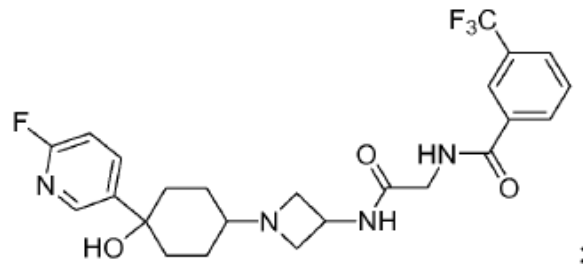
65

5



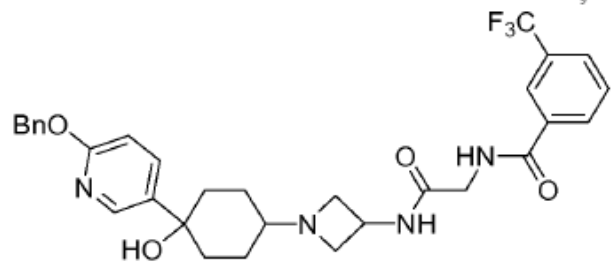
10

15



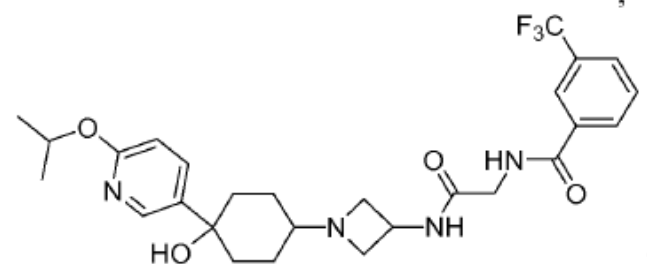
20

25



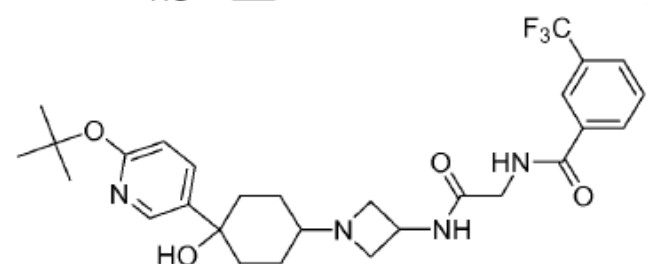
30

35



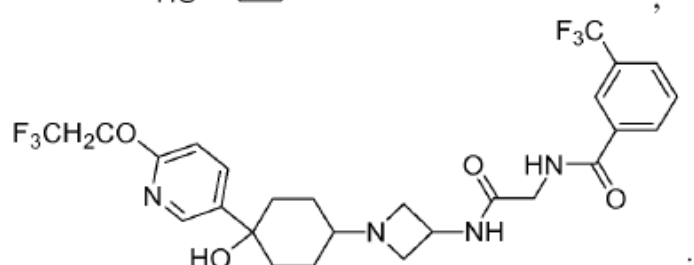
40

45



50

55

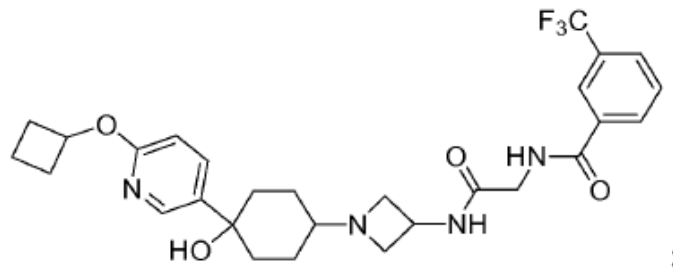


60

65

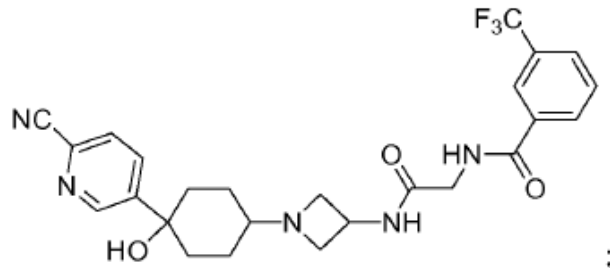
5

10



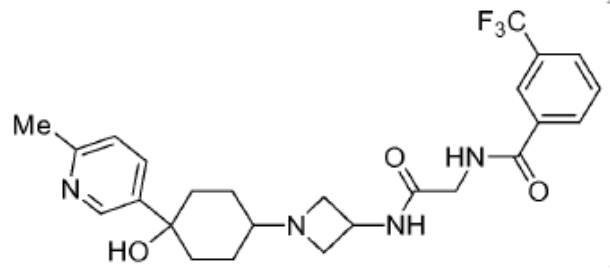
15

20



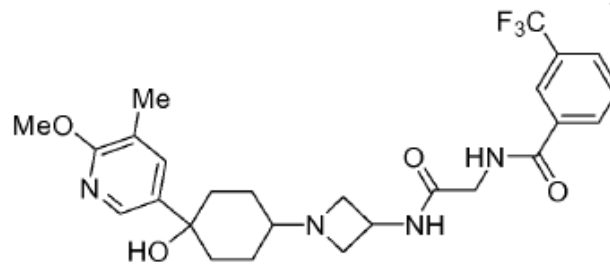
25

30



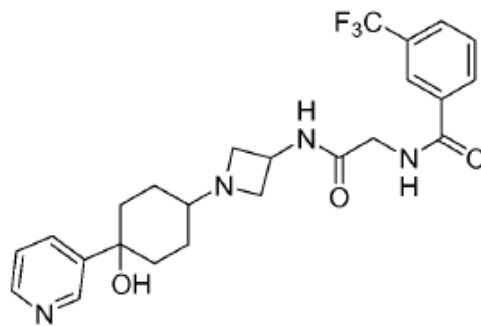
35

40



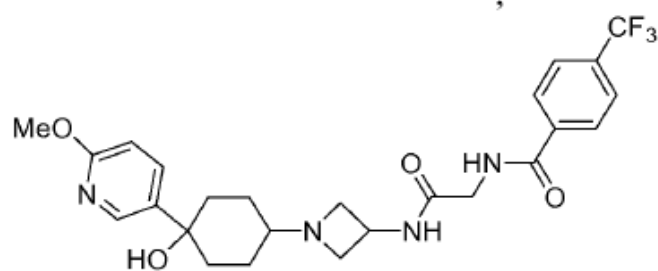
45

50



55

60

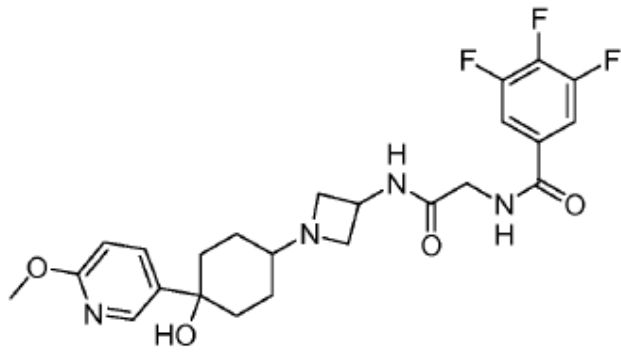


65

5

10

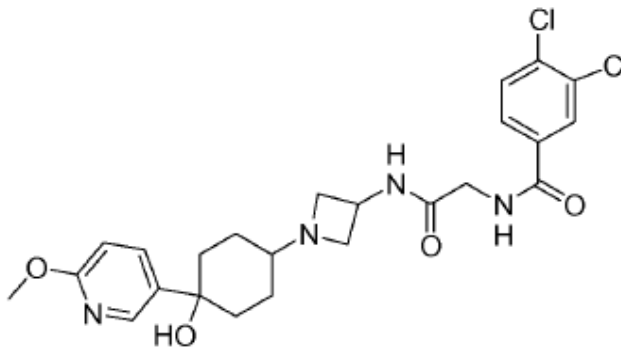
15



;

20

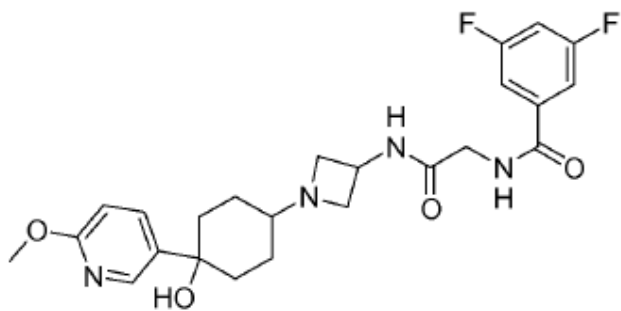
25



;

30

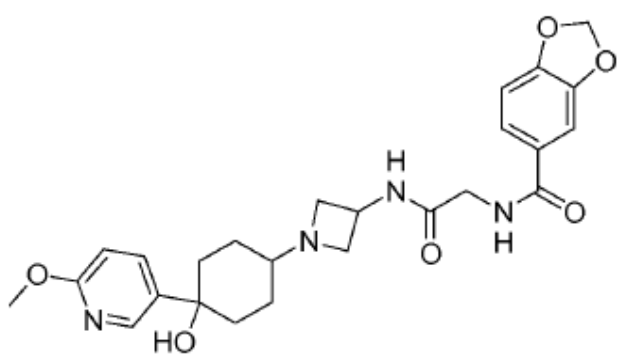
35



;

40

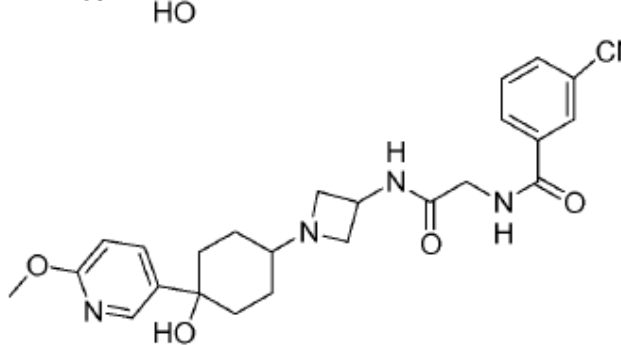
45



;

55

60

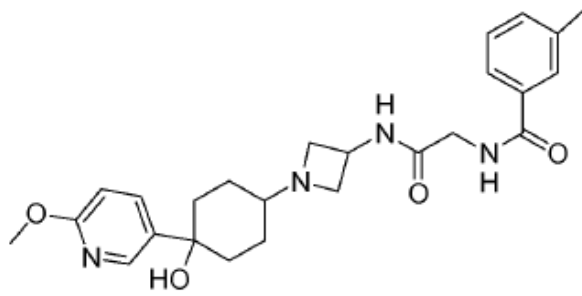


;

65

5

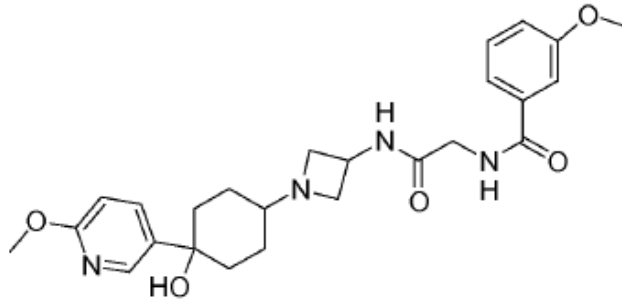
10



;

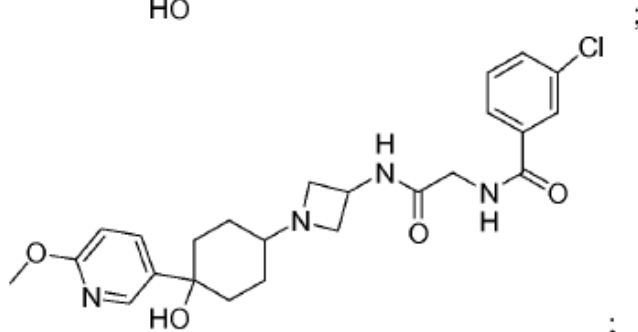
15

20



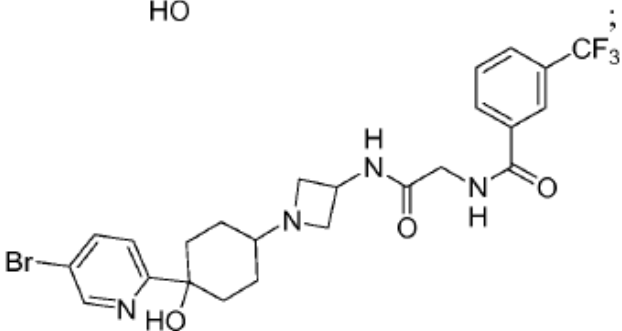
25

30



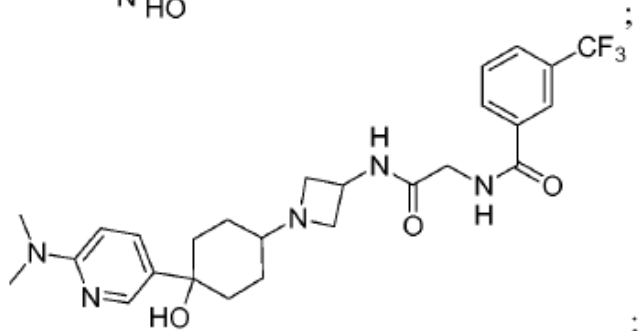
35

40



45

50



55

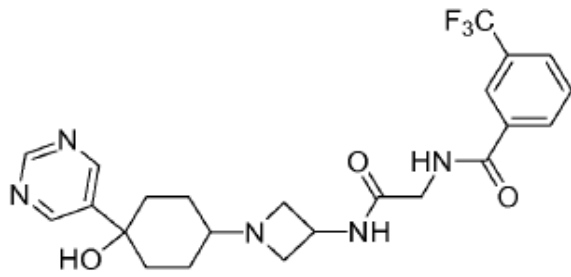
60

;

65

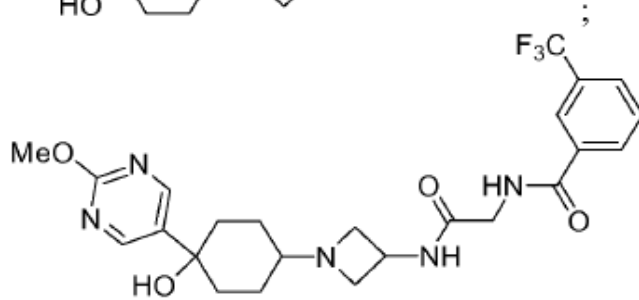
5

10



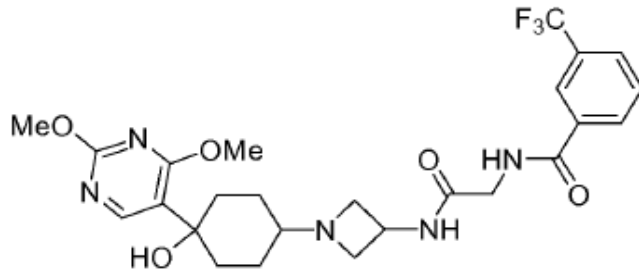
15

20



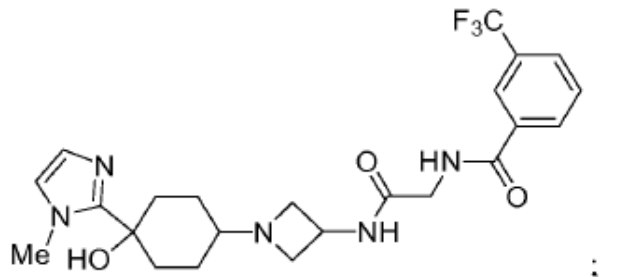
25

30



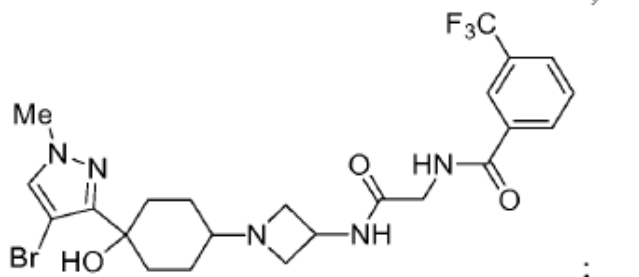
35

40



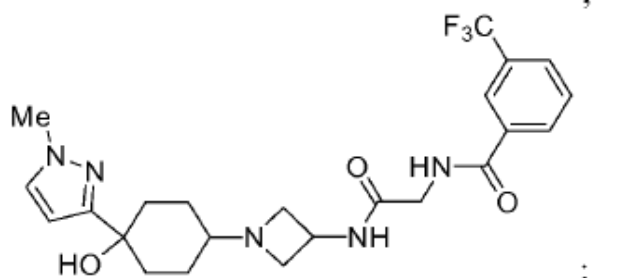
45

50



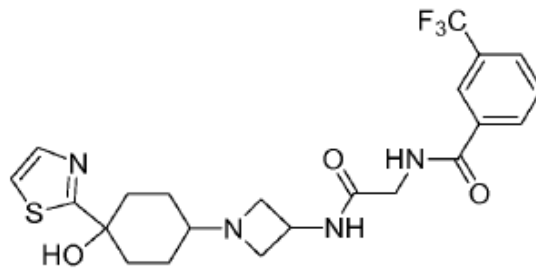
55

60



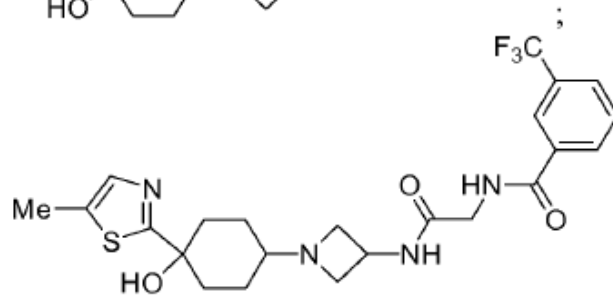
65

5



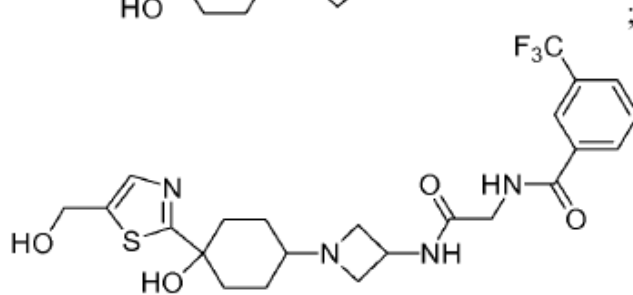
10

15



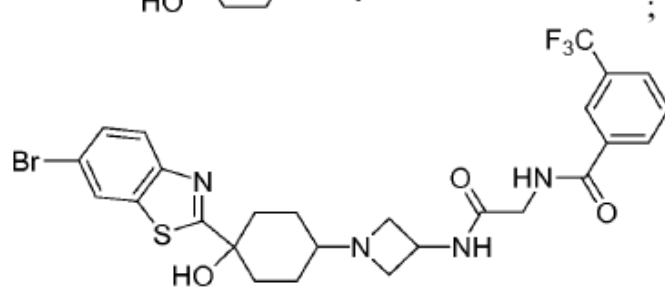
20

25



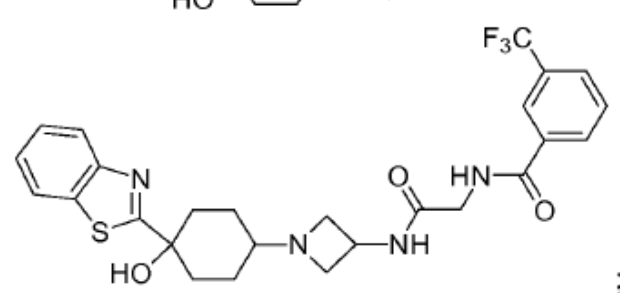
30

35



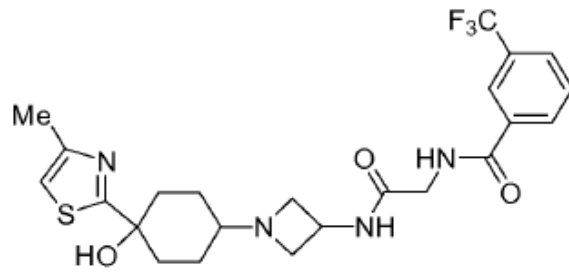
40

45



50

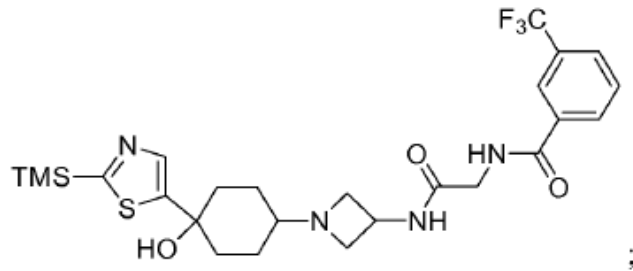
55



60

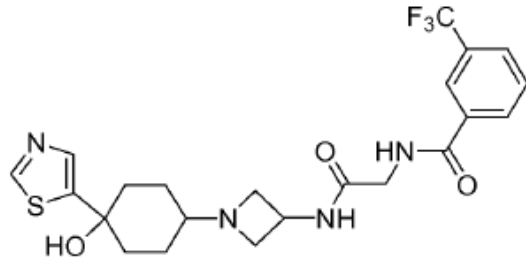
65

5



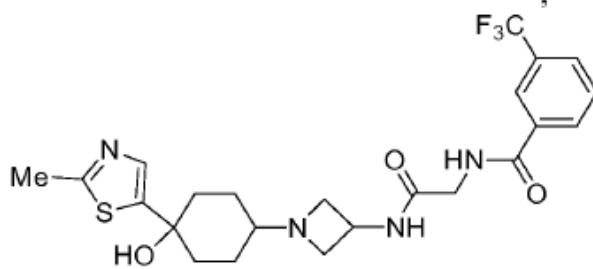
10

15



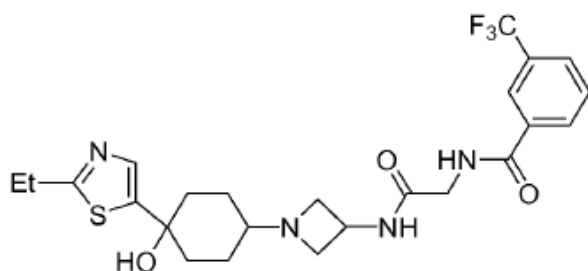
20

25



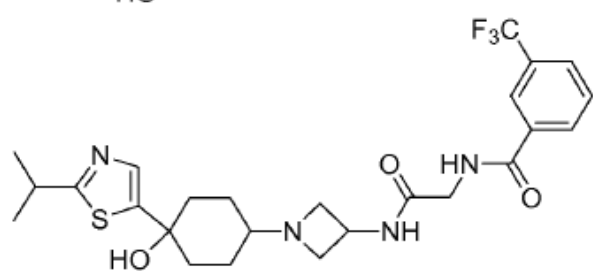
30

35



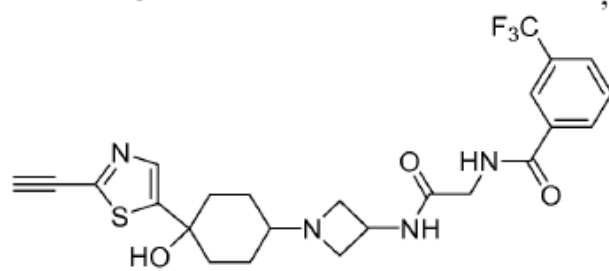
40

45



50

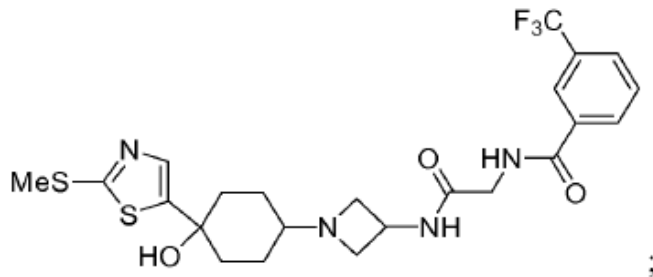
55



60

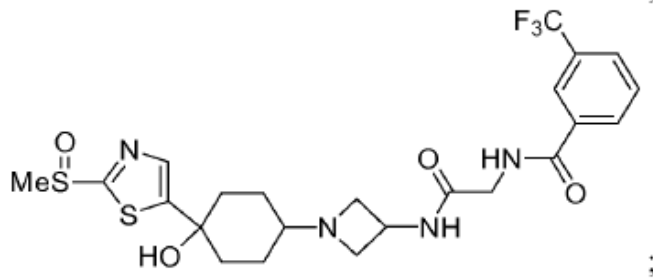
65

5



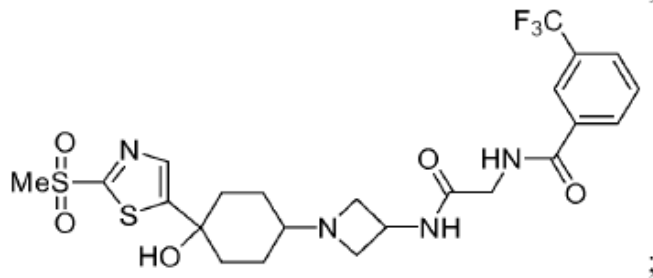
10

15



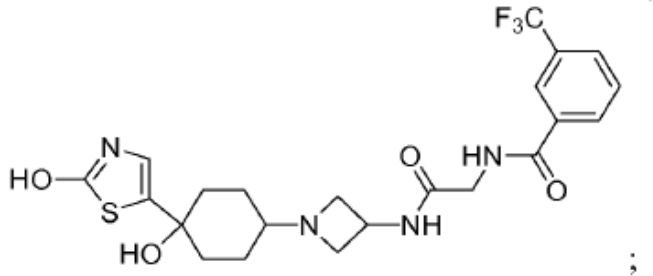
20

25



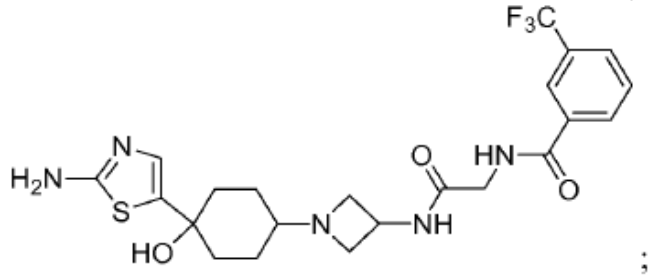
30

35



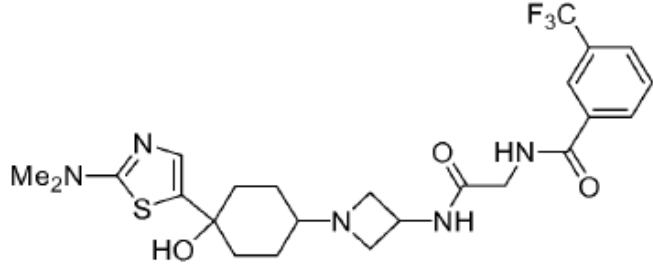
40

45



50

55

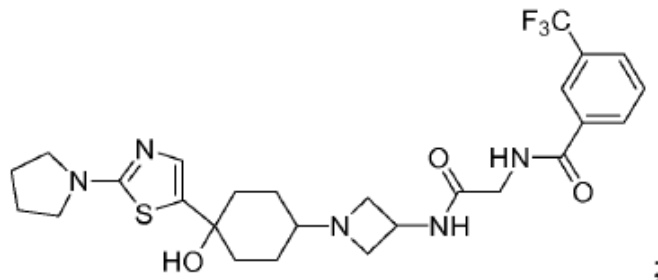


60

65

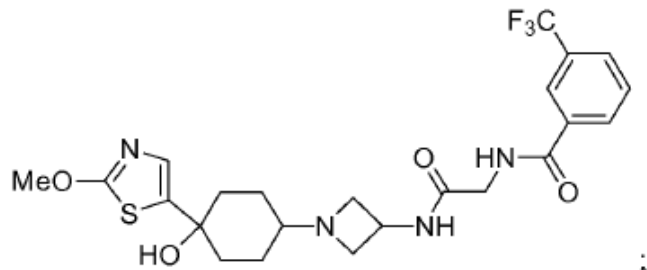
5

10



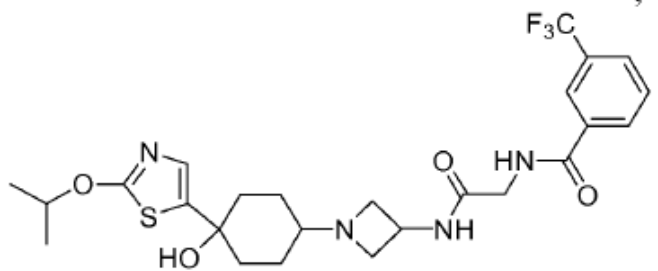
15

20



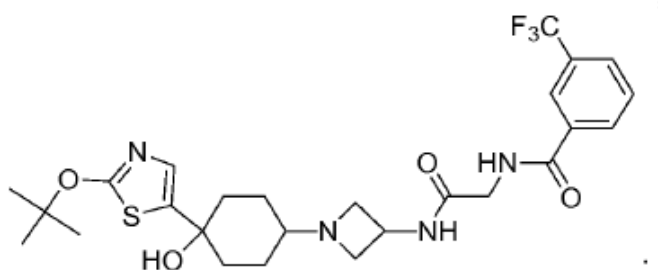
25

30



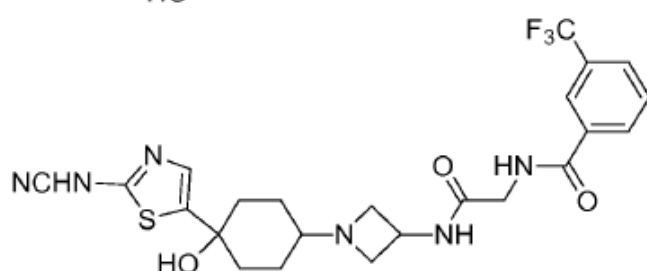
35

40



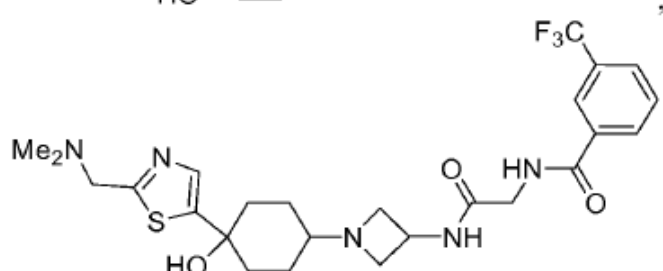
45

50



55

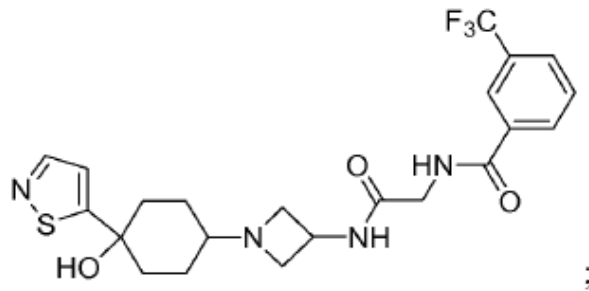
60



65

5

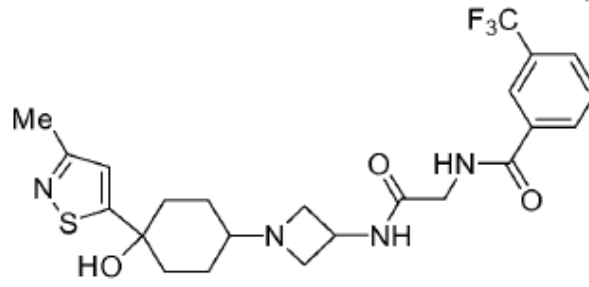
10



;

15

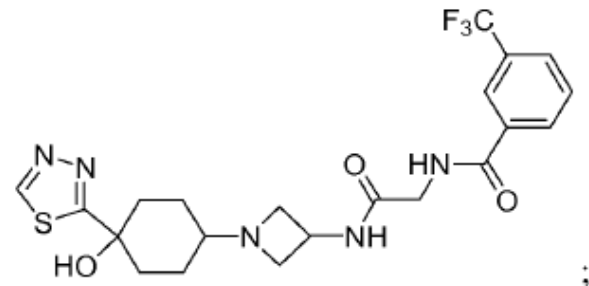
20



;

25

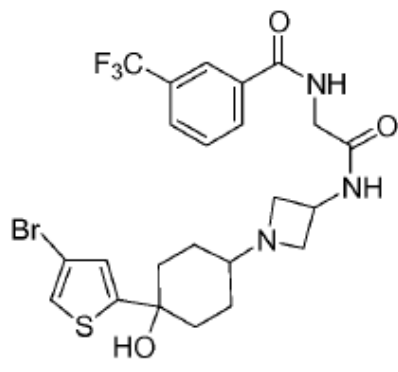
30



;

35

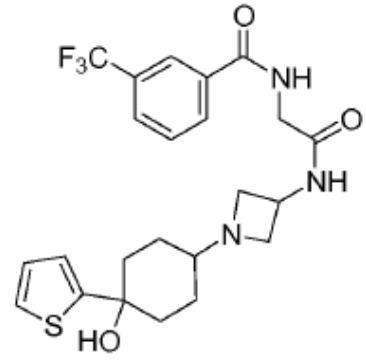
40



;

50

55

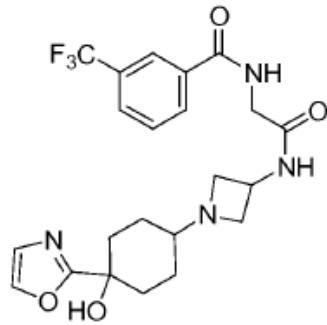


;

60

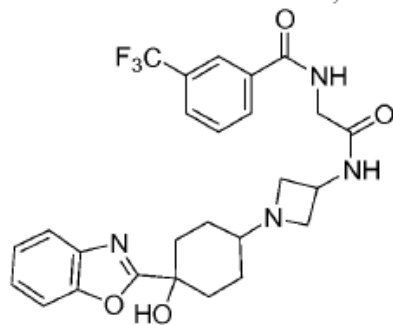
65

5



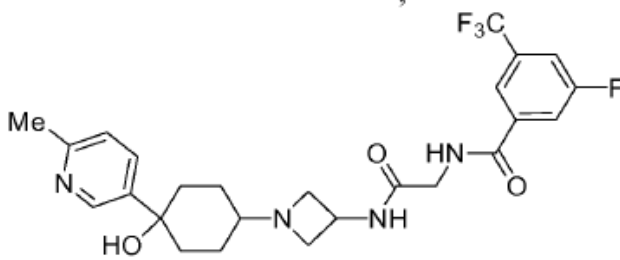
10

15



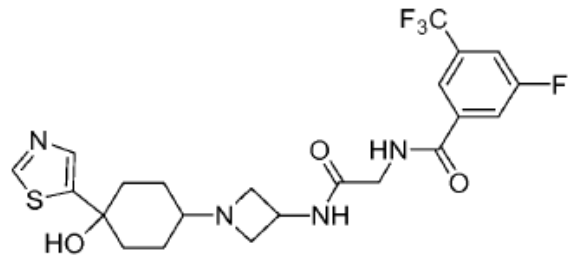
20

25



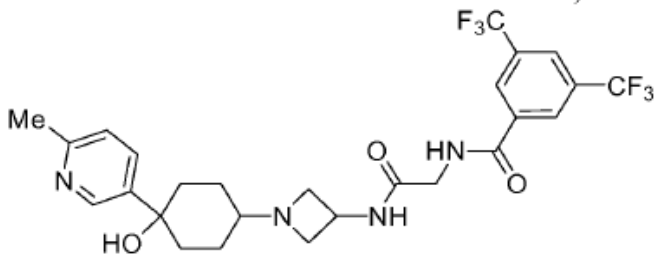
30

35



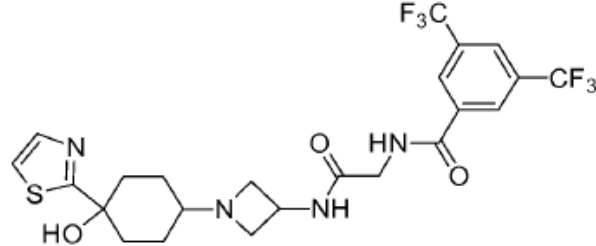
40

45



50

55

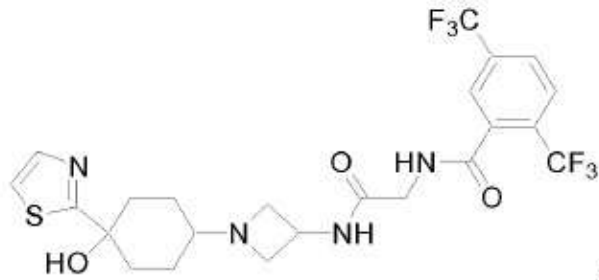


60

65

5

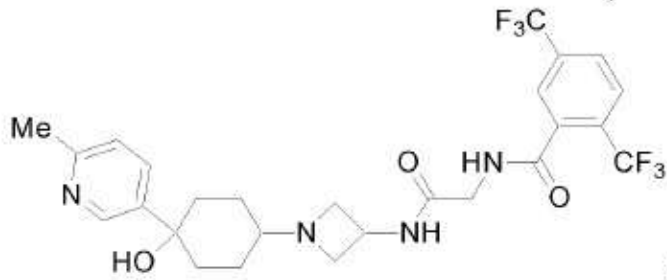
10



;

15

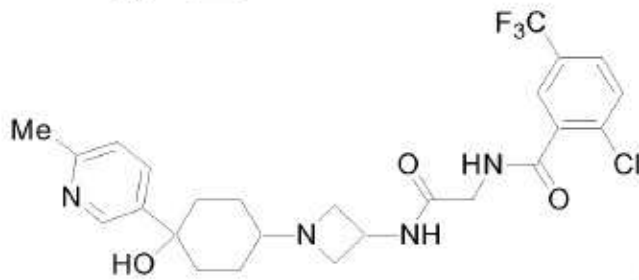
20



; y

25

30



;

35

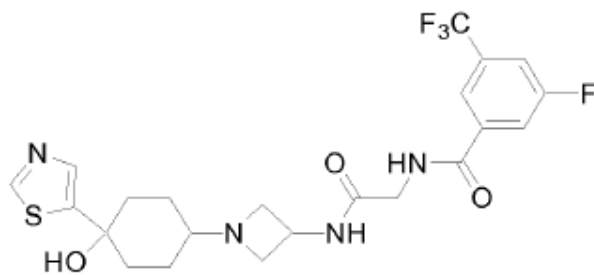
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

40

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

45

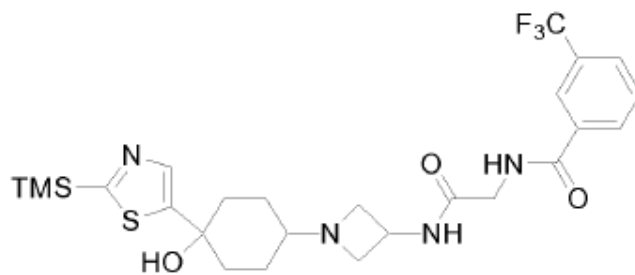
50



;

55

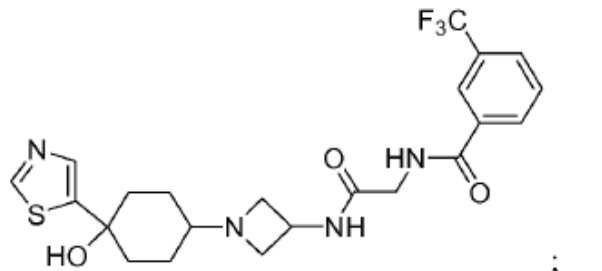
60



;

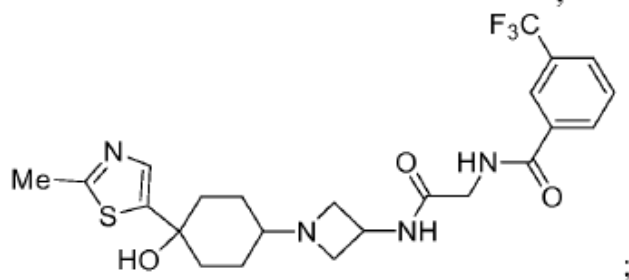
65

5



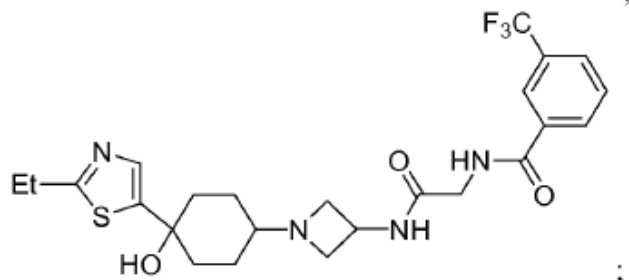
10

15



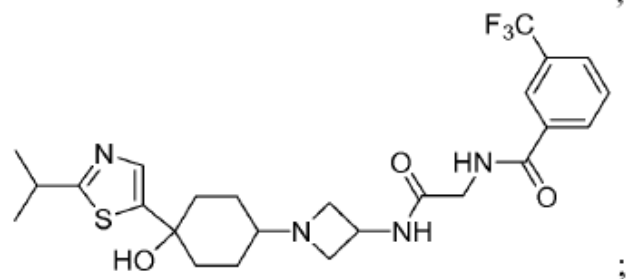
20

25



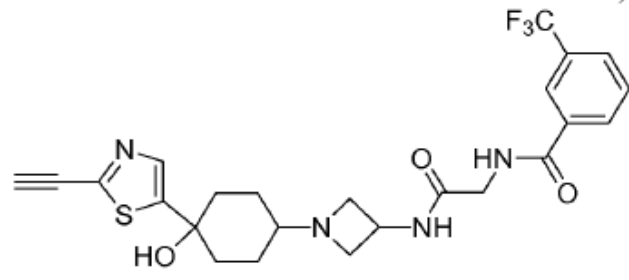
30

35



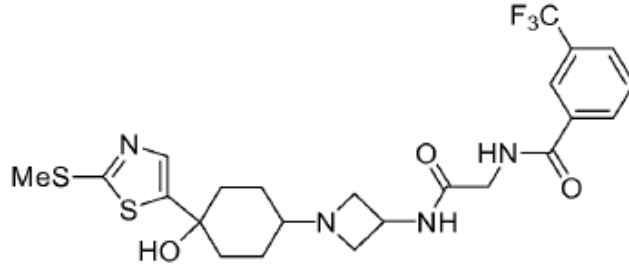
40

45



50

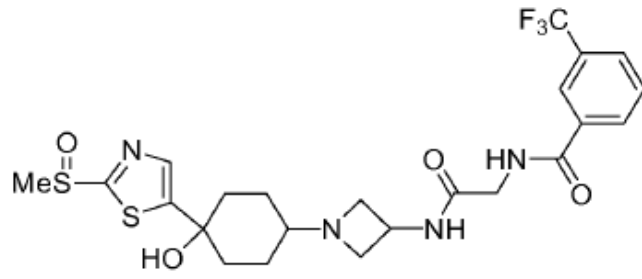
55



60

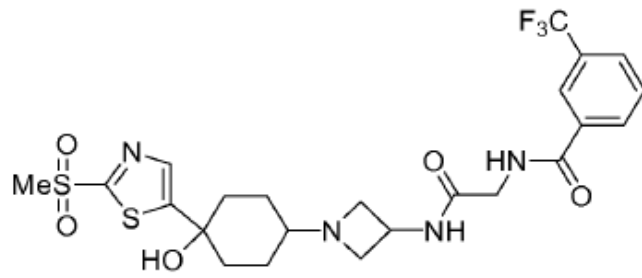
65

5



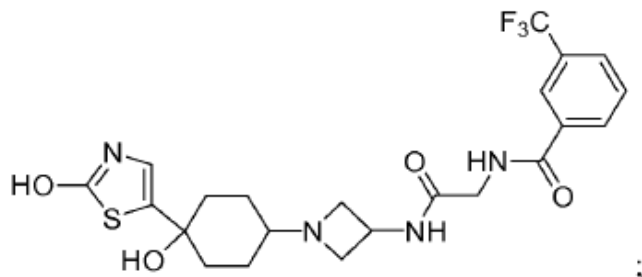
10

15



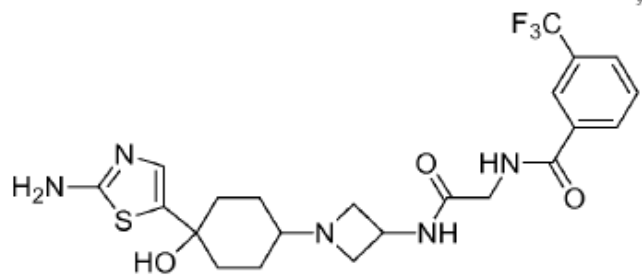
20

25



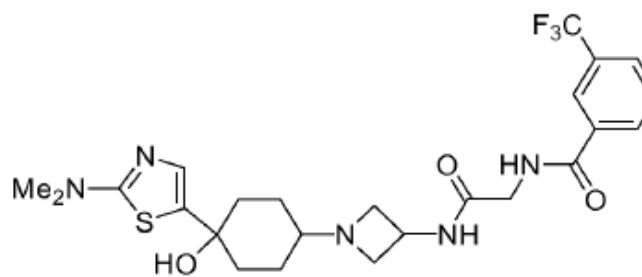
30

35



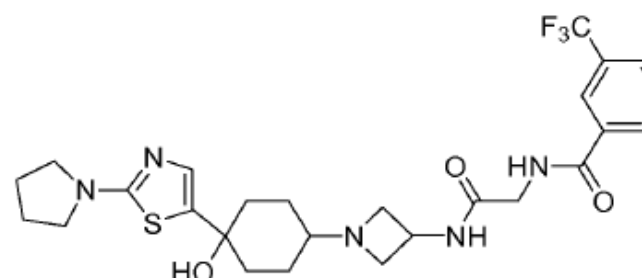
40

45



50

55

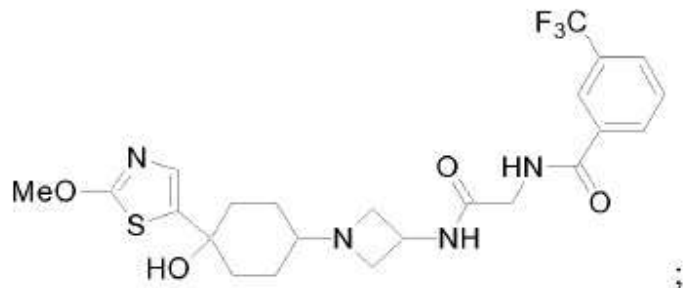


60

65

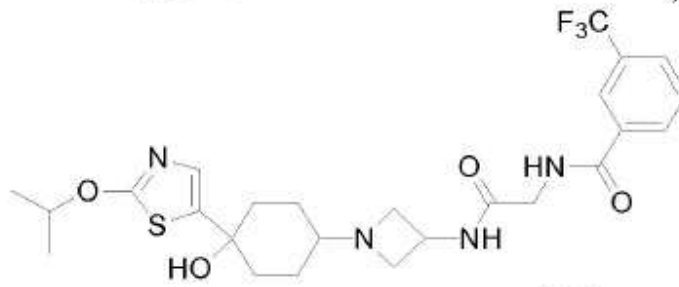
5

10



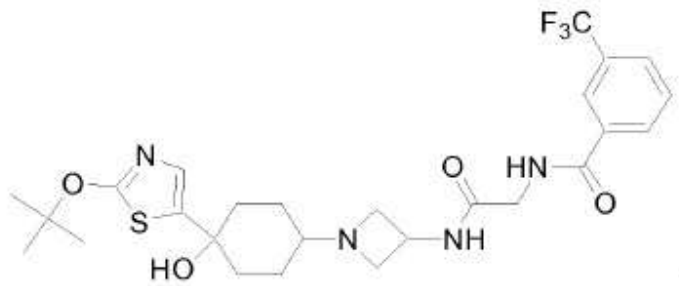
15

20



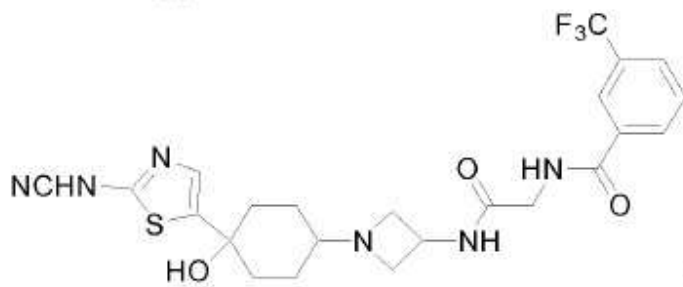
25

30



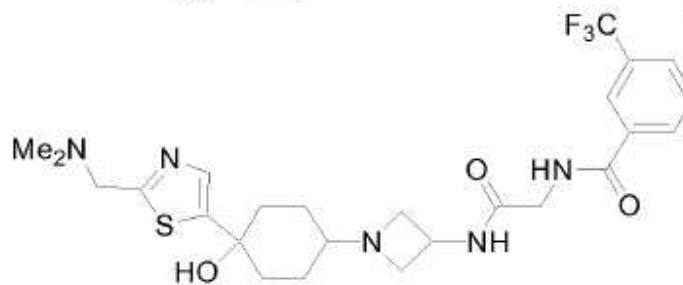
35

40



45

50



55

60

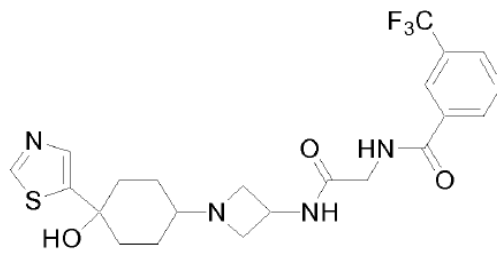
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

65

5

10



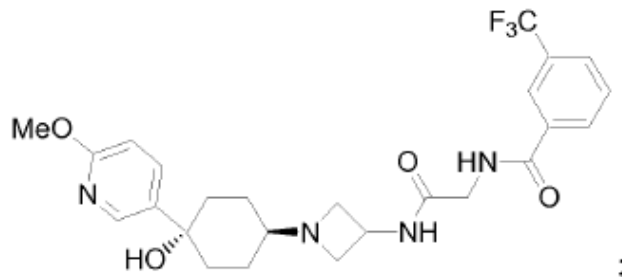
15

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

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

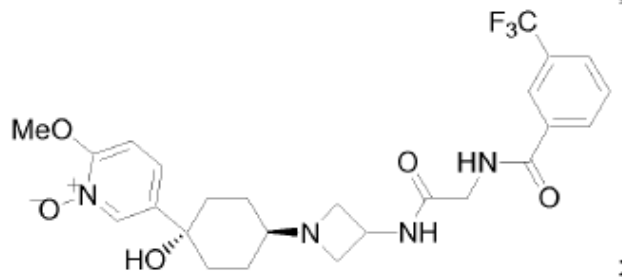
20

25



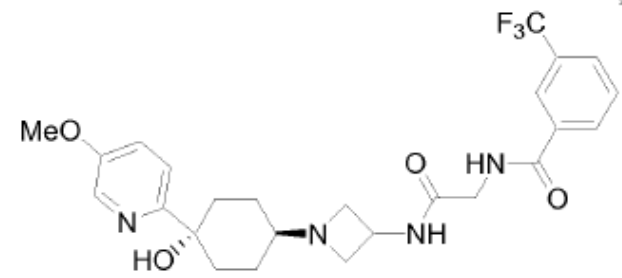
30

35



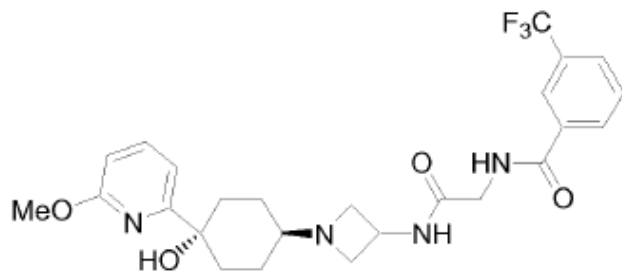
40

45



50

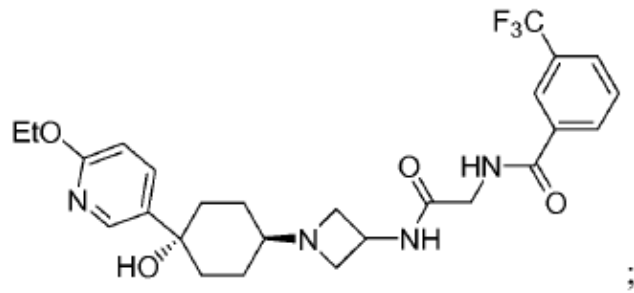
55



60

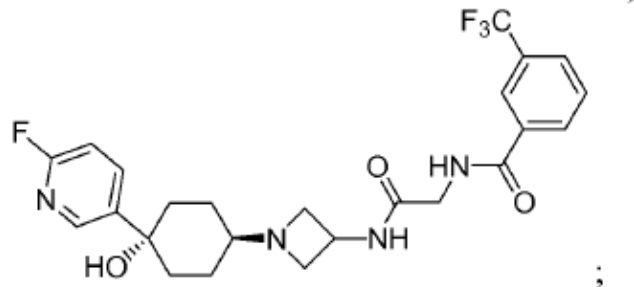
65

5



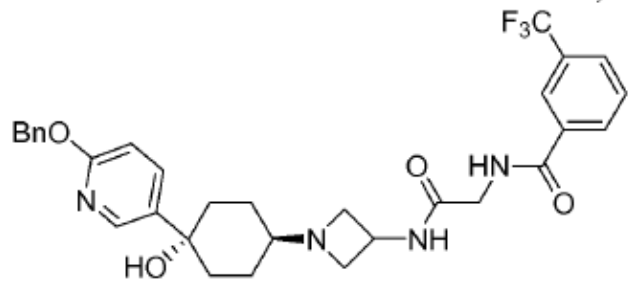
;

10



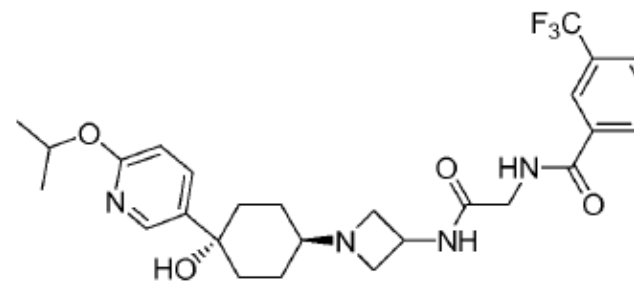
;

15



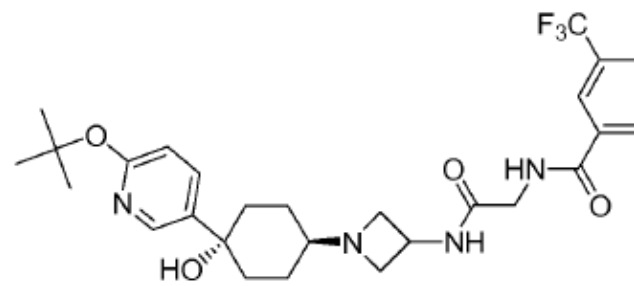
;

25



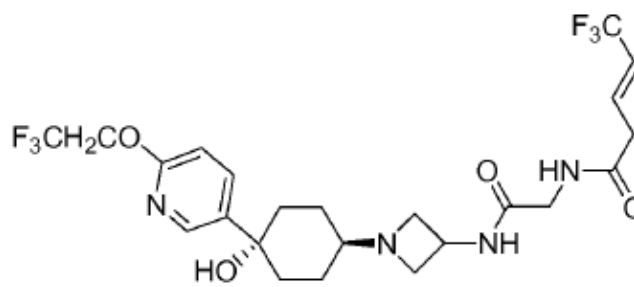
;

40



;

45

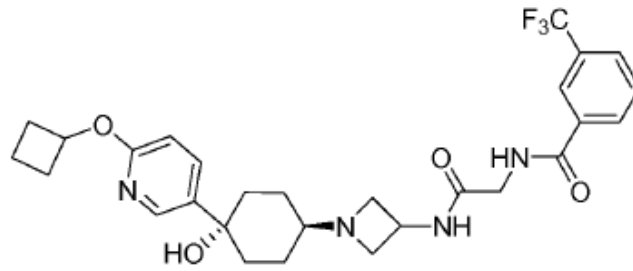


;

60

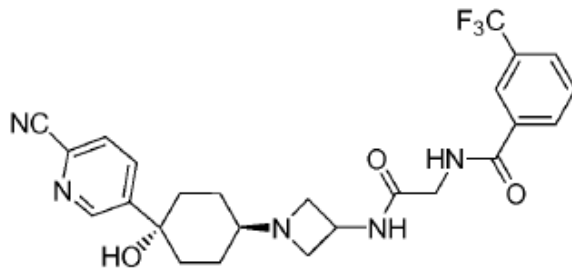
65

5



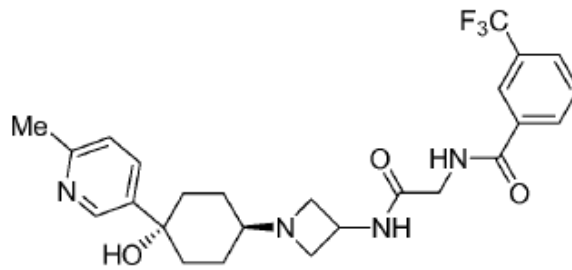
10

15



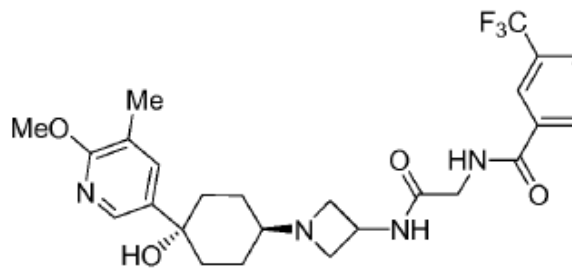
20

25



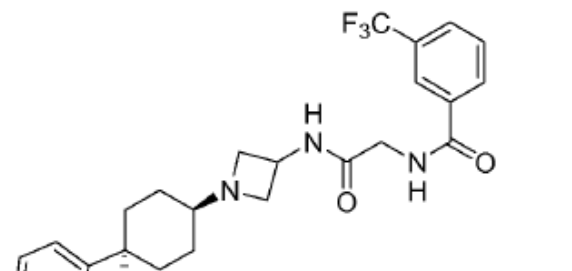
30

35



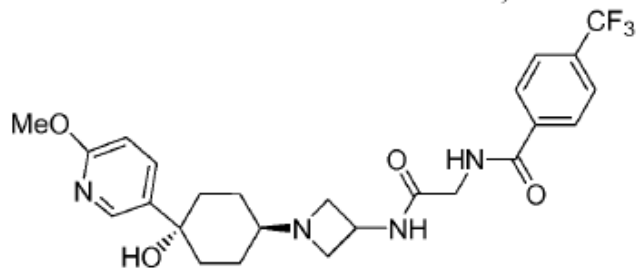
40

45



50

55



60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

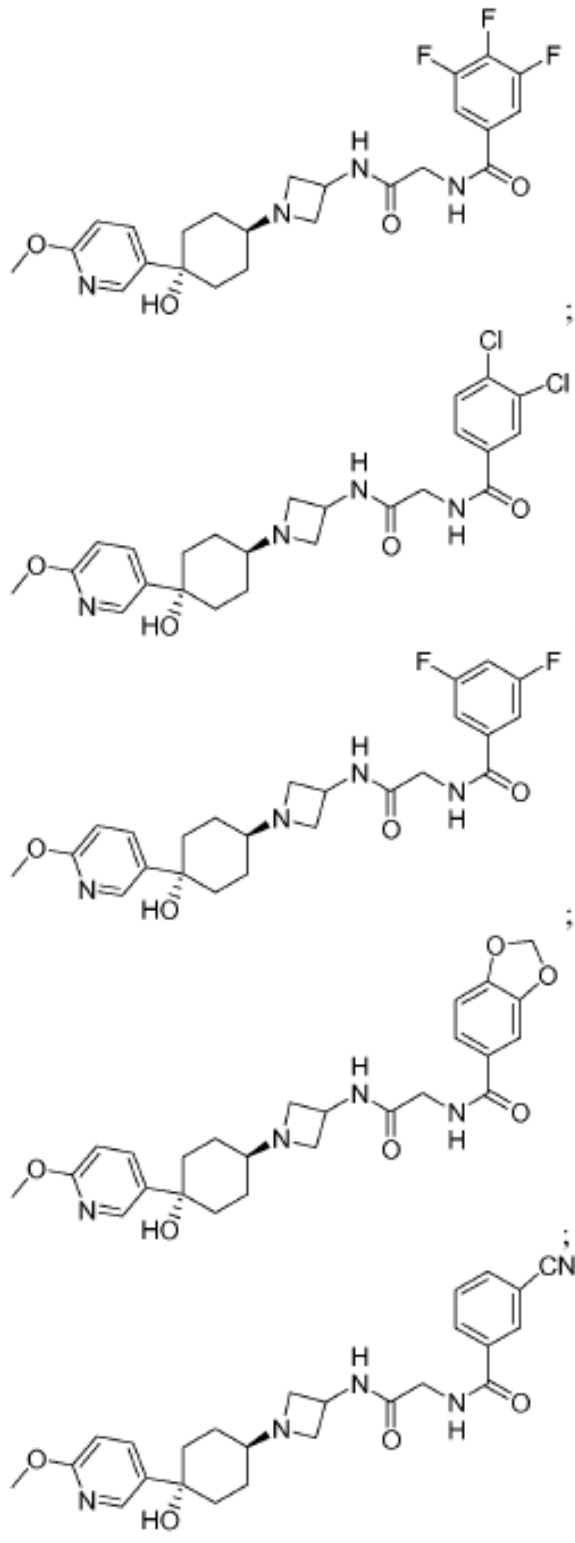
45

50

55

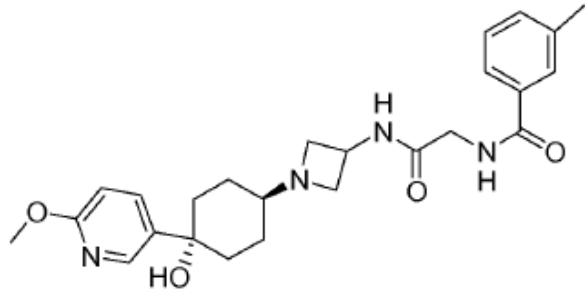
60

65



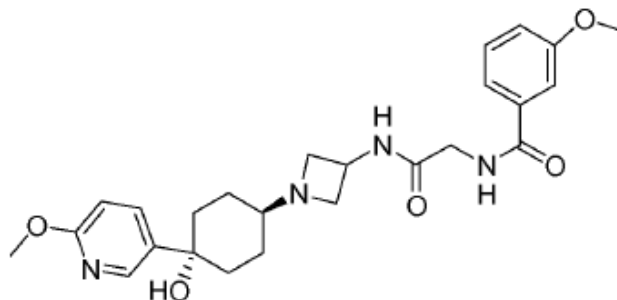
5

10



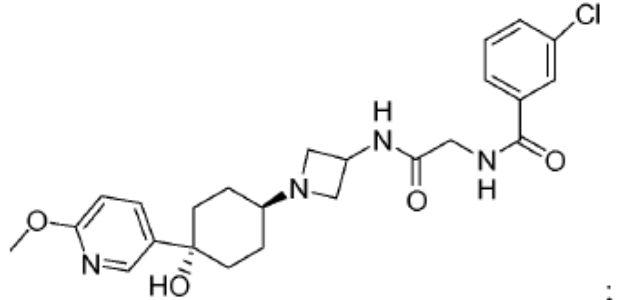
15

20



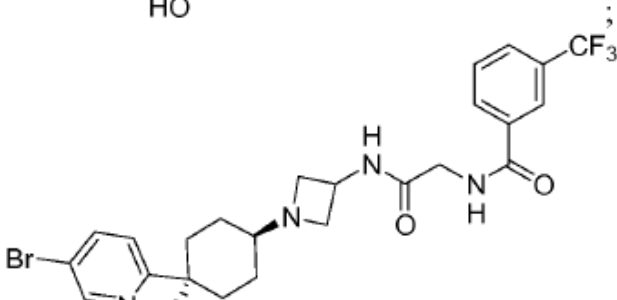
25

30



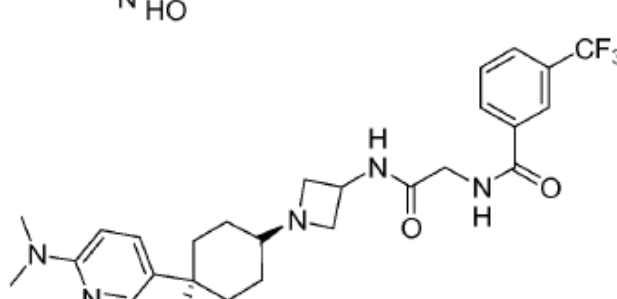
35

40



45

50



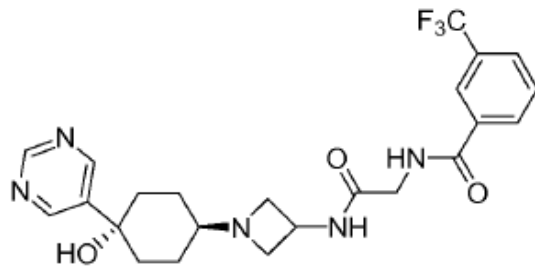
55

60

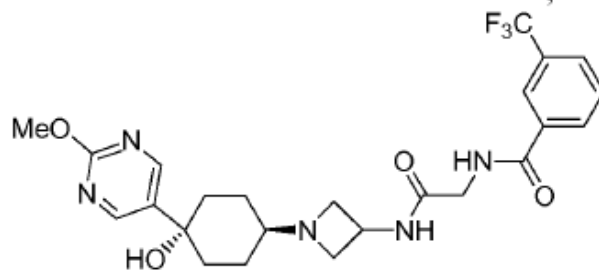
65

5

10

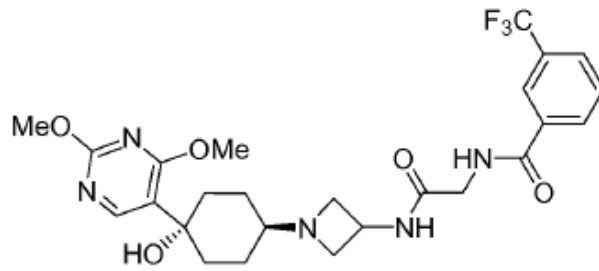


15



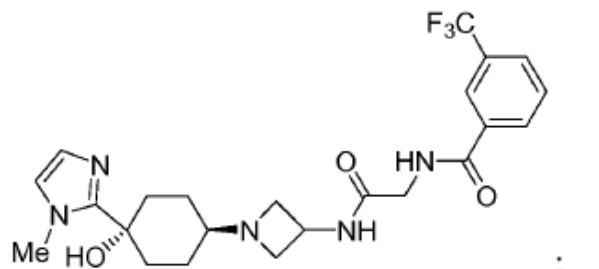
20

25



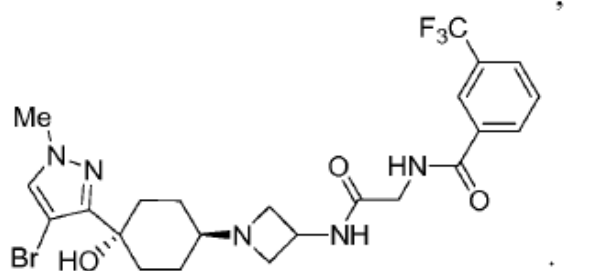
30

35



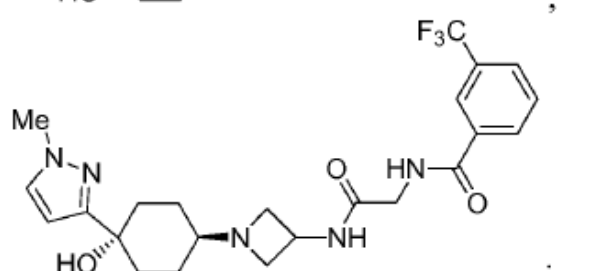
40

45



50

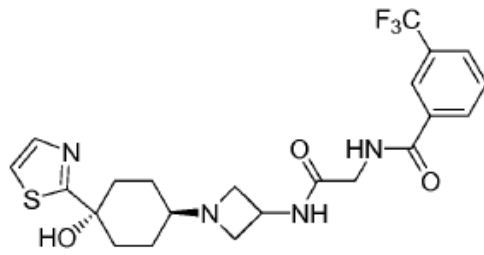
55



60

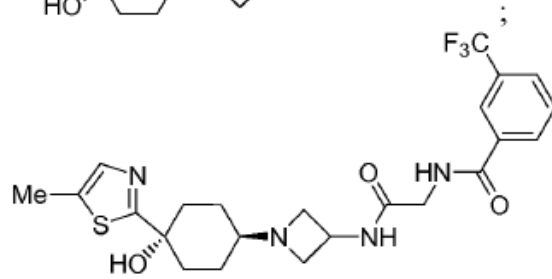
65

5



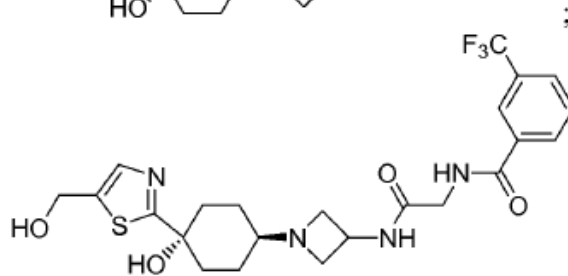
10

15



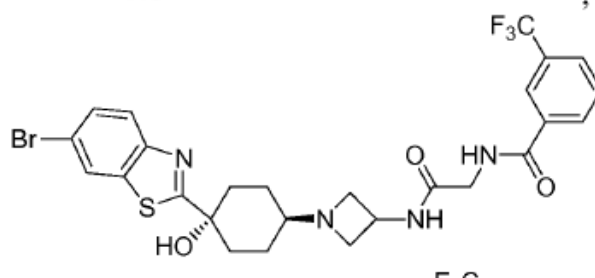
20

25



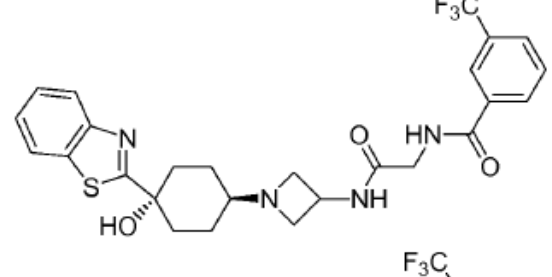
30

35



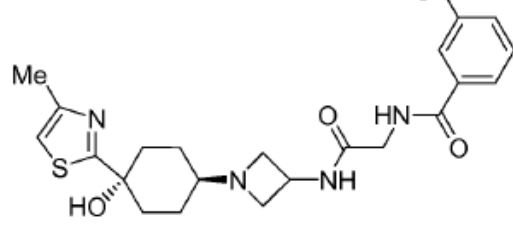
40

45



50

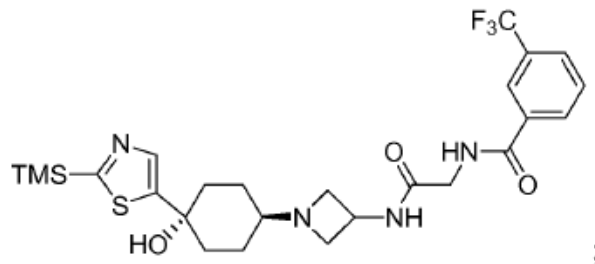
55



60

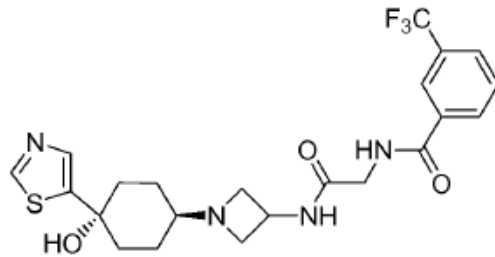
65

5



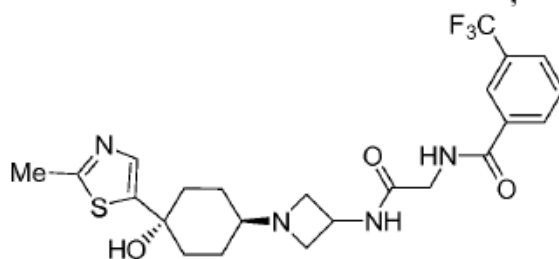
;

15



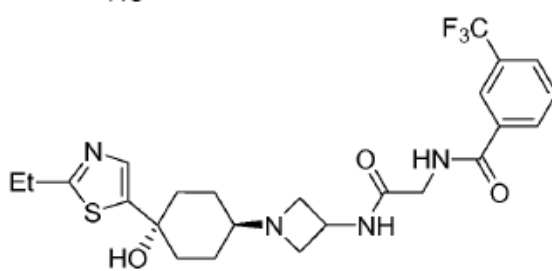
;

25



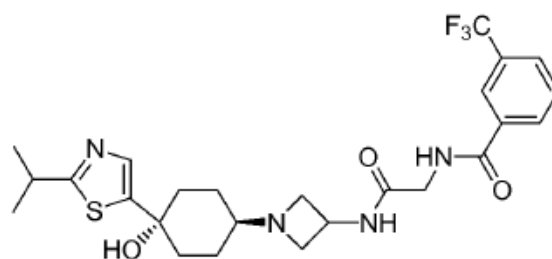
;

35



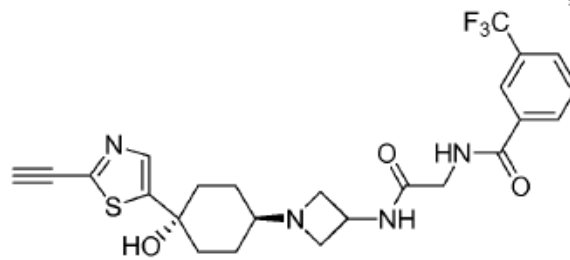
;

45



;

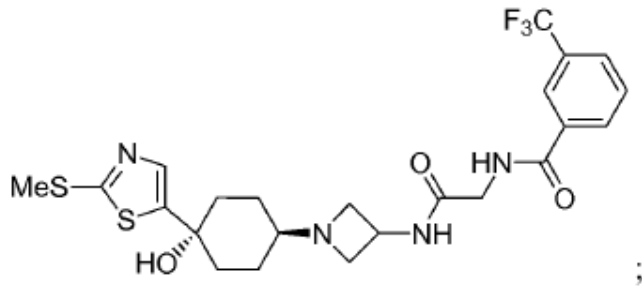
55



;

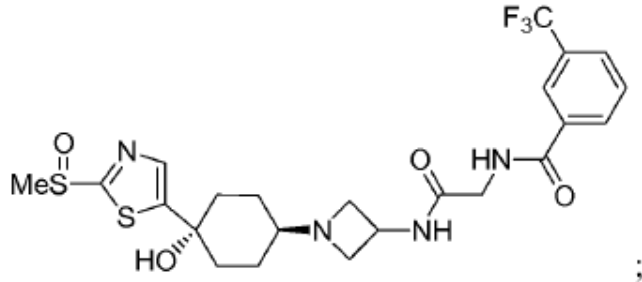
65

5



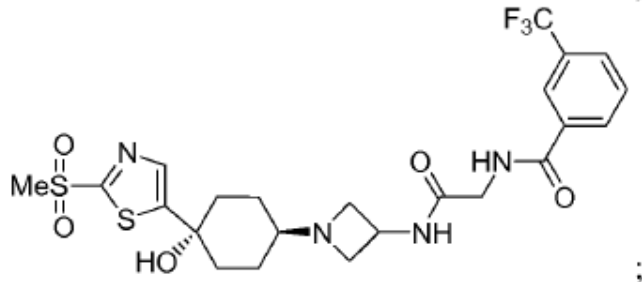
;

15



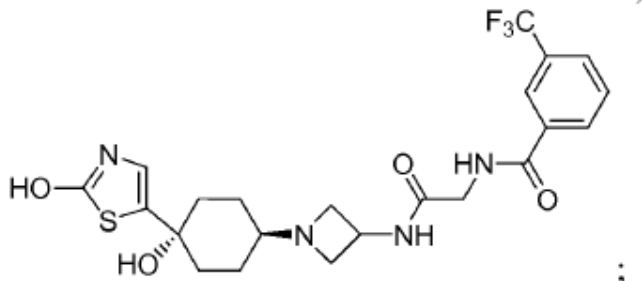
;

25



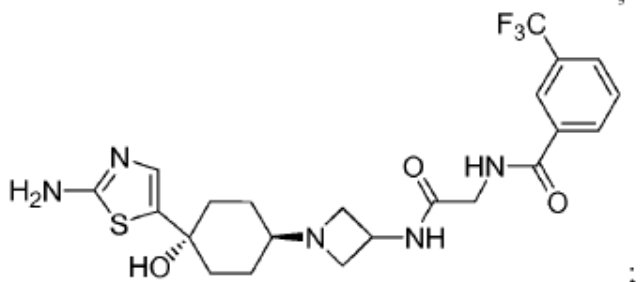
;

35



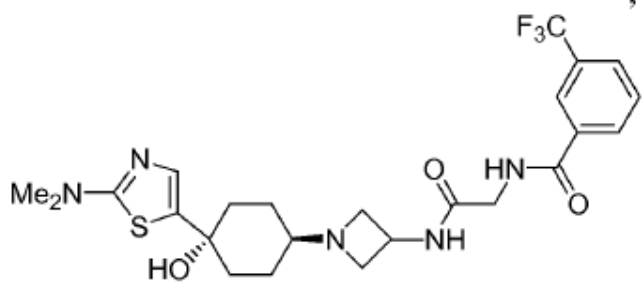
;

45



;

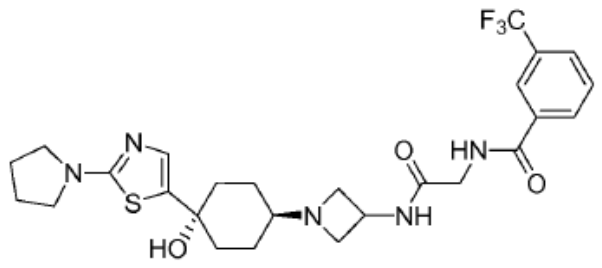
55



;

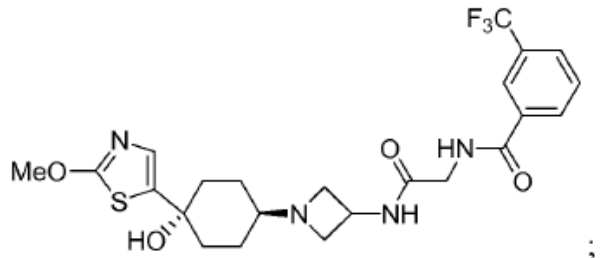
65

5



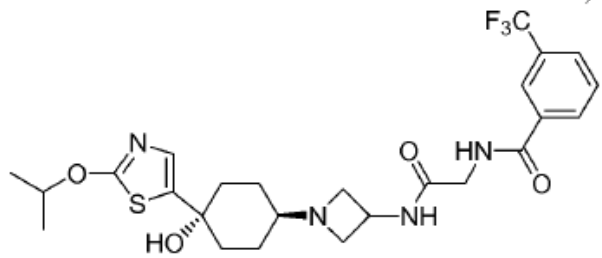
;

15



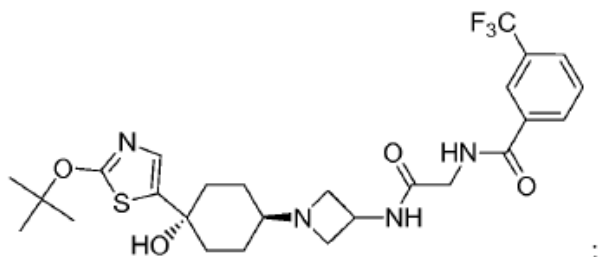
;

25



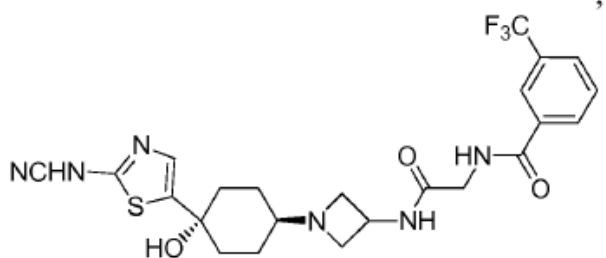
;

35



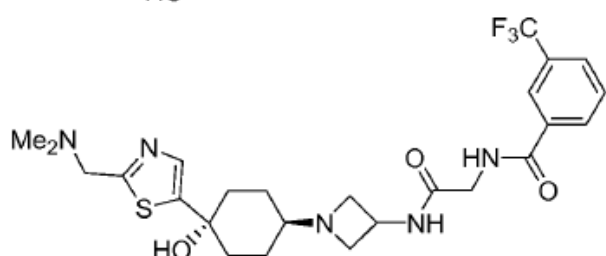
;

45



;

50

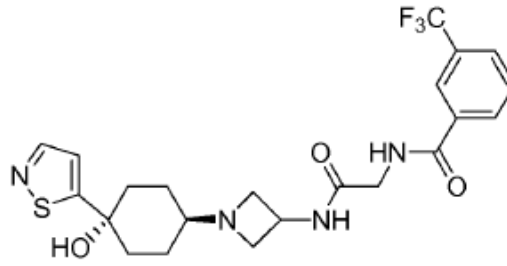


;

60

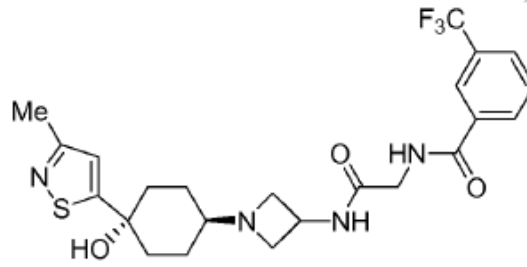
65

5



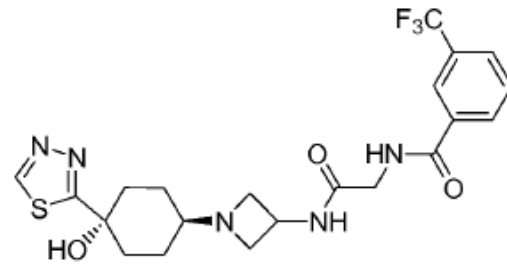
;

15



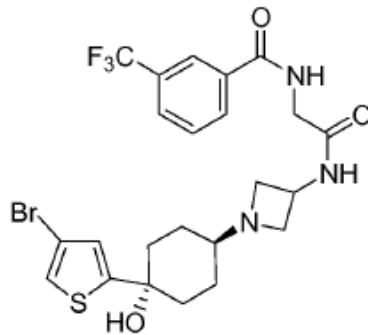
;

25



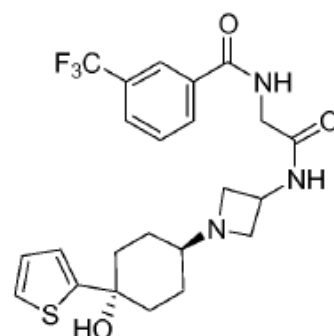
;

35



;

45

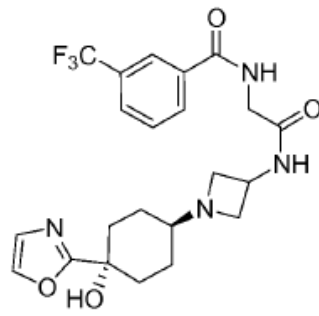


;

60

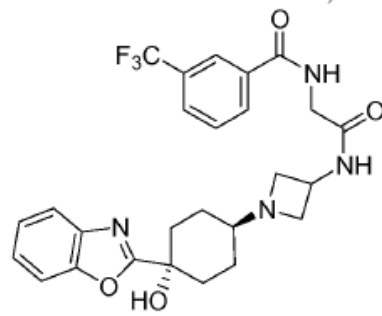
65

5



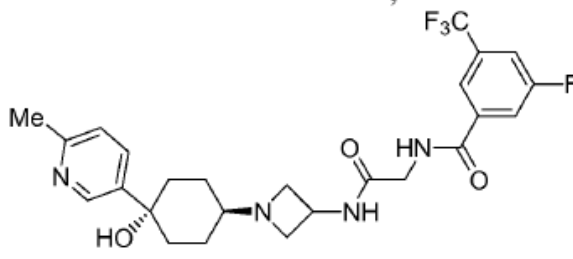
10

15



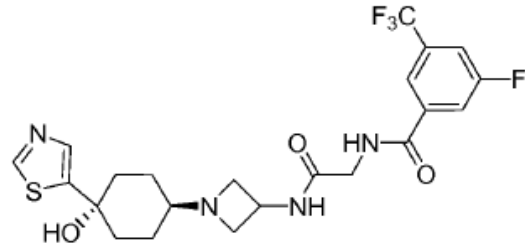
20

25



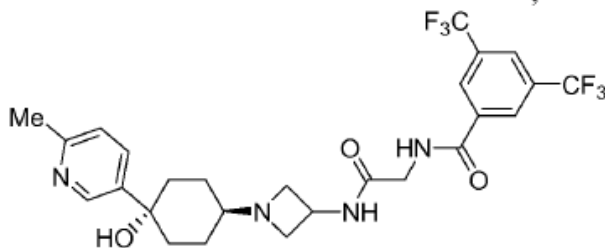
30

35



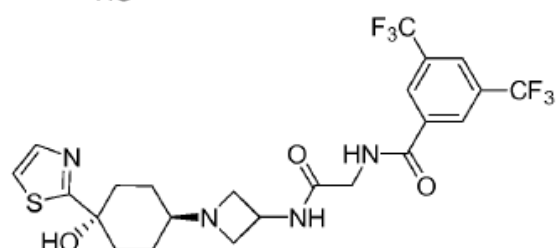
40

45



50

55

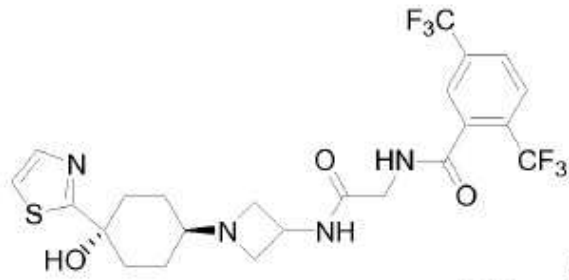


60

65

5

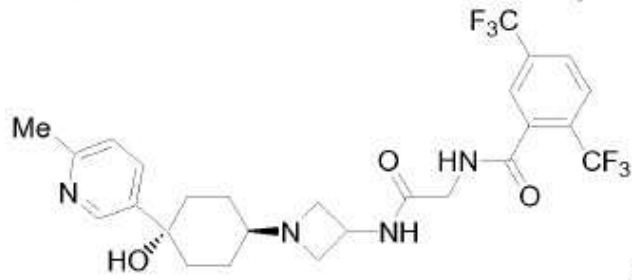
10



;

15

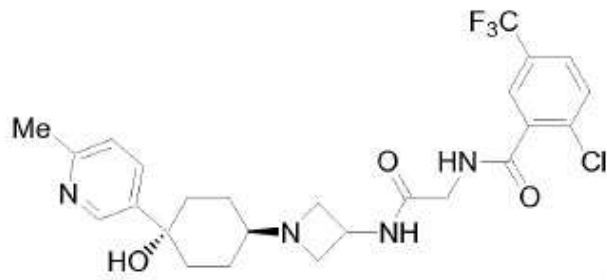
20



;y

25

30



;

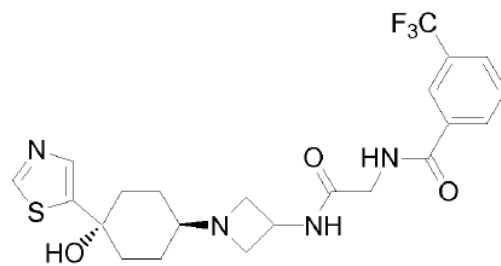
35

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

Otra forma de realización de la invención es el compuesto:

40

45



50

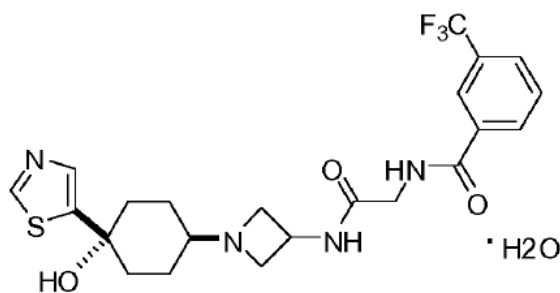
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra forma de realización es el compuesto de fórmula

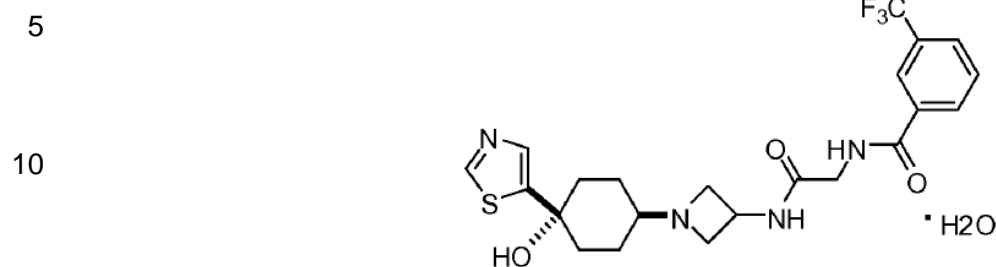
55

60

65



En otra forma de realización de la invención, es un compuesto cristalino de fórmula



que tiene los siguiente picos XRPD °2θ:

20

25

30

35

40

45

Posición [°2θ]
7,0
7,4
9,3
11,0
12,6
14,3
14,4
14,8
15,3
17,1
17,4
18,3
18,7
19,2
19,7
21,3
21,8
22,2
22,9
23,5
23,9
24,5
24,7
25,3
26,3
28,2
28,8
29,5

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

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

60 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo para utilizarse en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo. Los ejemplos de trastornos mediados por CCR2 incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 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 tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la

65

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 glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el ictus isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico. En una forma de realización de la presente invención, el síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 es un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio.

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

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo para utilizarse en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 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 tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia 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 glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el ictus isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

En otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo para utilizarse en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en: la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

Otra forma de realización es un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo para utilizarse en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la diabetes tipo II, la obesidad y el asma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) o una forma, composición o medicamento del mismo.

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

La invención también se refiere a al menos un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) para su uso en métodos de inhibición de la actividad de CCR2 en un mamífero, administrando una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (Ia).

En otra forma de realización, la invención se refiere a un producto preparado mediante el proceso de cualquiera de los Ejemplos desde el Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 72.

5 En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto según la reivindicación 1, que es el isómero menos polar de cualquiera de los Ejemplos nº 1-72.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto según la reivindicación 1, que es el isómero menos polar del Ejemplo nº 40.

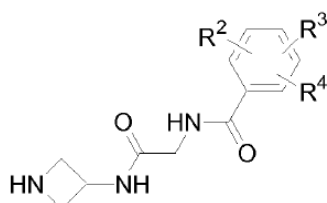
10 En otra forma de realización, la divulgación se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para identificar antagonistas de CCR2 para su uso en el tratamiento del asma.

15 En otra forma de realización, la divulgación se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para identificar antagonistas de CCR2 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

En otra forma de realización, la divulgación se refiere al uso de ratones knock in para hCCR2 para identificar antagonistas de CCR2 como se describe en un ejemplo seleccionado de entre el Ejemplo 78, el Ejemplo 79 y el Ejemplo 80.

20 La divulgación también proporciona un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)

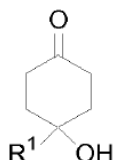
25



30

con un compuesto de Fórmula (VI)

35

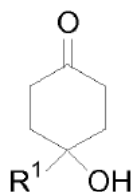


40

45 en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I). La invención también incluye un producto preparado mediante este proceso.

Se describe un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI)

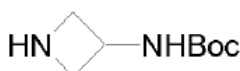
50



55

60

con



65

en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula (I). En otra forma de realización, es un producto preparado mediante este proceso.

5 Definiciones

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada, de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, 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 indicado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz 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, ciclohexilo, 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 "oxo" se refiere al grupo funcional



El término "heterociclilo" se refiere a un radical anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono o de nitrógeno del anillo. Dicho anillo comprende 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono del anillo más 1, 2 ó 3 heteroátomos. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales heterociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 2H-pirrol, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo y similares.

El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo 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 el átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

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

Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables autorizadas por la FDA (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, enero, 66(1), 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. Mediante cristalografía de rayos X, el "isómero menos polar" se determina como isómero "cis", que se refiere a la relación "cis" entre los anillos arilo o heteroarilo y los anillos azetidina en los sistemas de anillo ciclohexilo. De manera correspondiente, "isómero más polar" se refiere al isómero "trans".

60 Abreviaturas

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

65	BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
	Bu	butilo
	DCC	diciclohexilcarbodiimida

	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et	etilo
5	EtOAc	acetato de etilo
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	IPA	alcohol isopropílico
	Me	metilo
	Ms	mesilato
10	M.S.	tamices moleculares
	OAc	acetato
	OXONE	marca registrada de Dupont, cuyo principio activo es el monopersulfato potásico (KHSO ₅)
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
	PPh ₃	trifenilfosfina
15	iPr	isopropilo
	PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
20	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, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietyoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

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

40 **Métodos de uso**

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

Los ejemplos de síndrome, trastorno o enfermedad mediado por CCR2 para los que los compuestos de Fórmula (I) son útiles incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 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 tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinorresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 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 cánceres tumores y sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el ictus isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico.

El término "administrar" con respecto a los métodos de la divulgación, se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad tal como se describe en el presente documento utilizando un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo.

Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante un tratamiento o al mismo tiempo en una forma de combinación. Debe entenderse que los métodos de la divulgación abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

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

10 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, trastorno o enfermedad que se está tratando.

15 El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que involucra el ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en función de la parte del ojo en la que 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 daños irreparables en la visión a pesar del tratamiento agresivo, tales como ceguera unilateral (9%), ceguera bilateral (2%), o 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) en el cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos a los linfocitos T. HLA-B27 está fuertemente asociado con un determinado conjunto de enfermedades autoinmunitarias denominadas espondiloartropatías seronegativas).

20 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 simultáneos y no relacionados.

25 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, los factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluidos la edad del sujeto, su peso, dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriormente indicadas son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales que justifiquen mayores o menores intervalos de dosificación, y tales pertenecen al alcance de la presente invención.

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

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) y/o (Ia) incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de 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 magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno con, por ejemplo, haluros de alquilo.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio que cumpla su finalidad prevista. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Como alternativa o simultáneamente, la administración

puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidratos isotónicos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

5 La presente divulgación 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 que se preparan mezclando un
10 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 resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 **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
20 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 se incorporan una o más moléculas de disolvente 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.

25 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 divulgación, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los
30 mismos, que obviamente quedan incluidos dentro del alcance de la invención aunque no se describan específicamente.

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

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

La presente divulgación 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
45 divulgación, 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.

50 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.

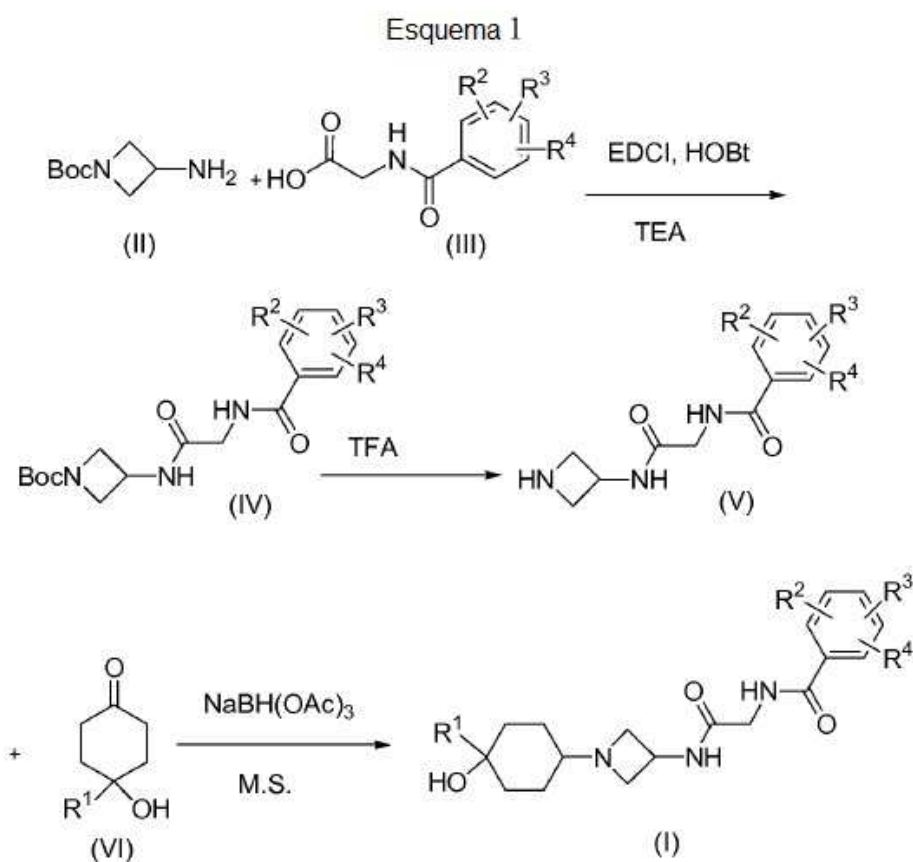
55 Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención den lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros podrán separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus
60 enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de
65 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 & 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.

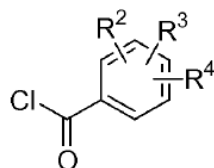
ESQUEMA GENERAL DE REACCIÓN

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

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



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



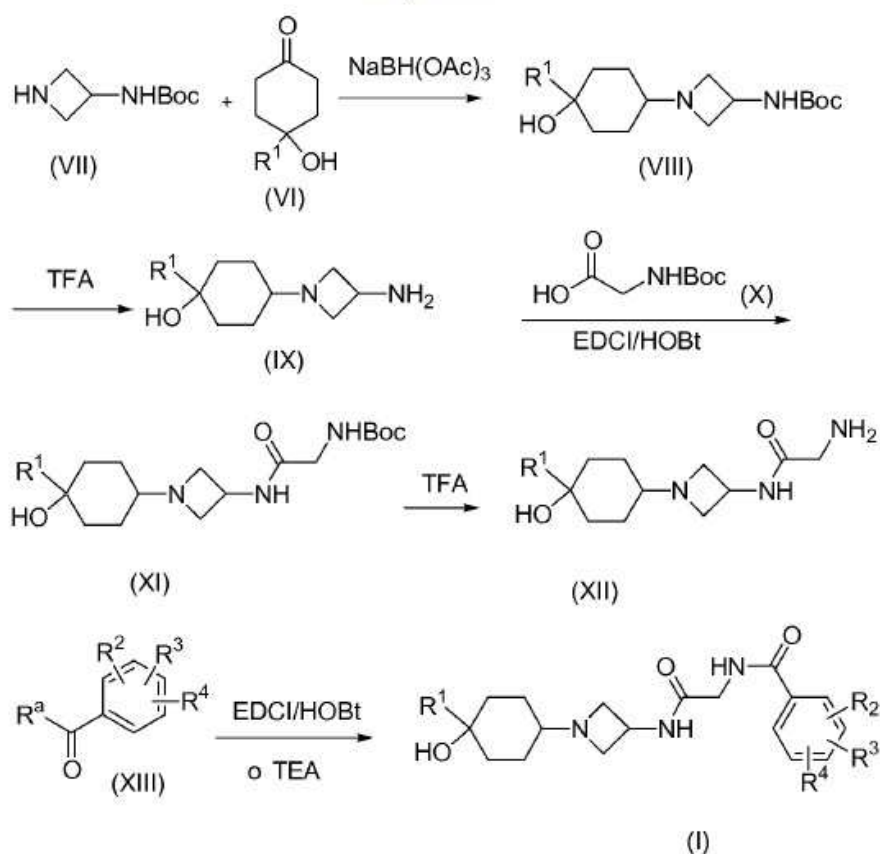
disponible en el mercado, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano ó 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente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

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

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

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

Esquema 2



en el que R^a es OH o Cl.

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

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

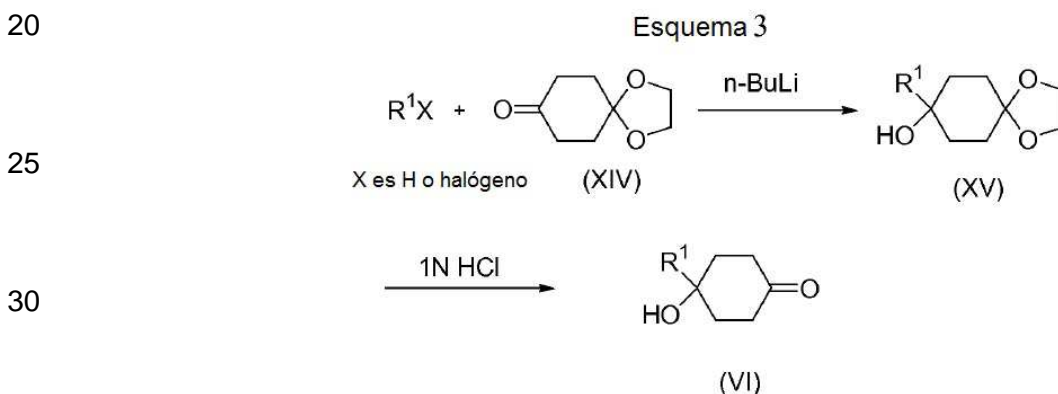
65 La amina (IX) se hace reaccionar con ácido (X), en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano ó 1,2-dicloroetano, a una

temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (XI).

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

10 La amina (XII) se hace reaccionar con ácido (XIII). Cuando R^a es OH, la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI/HOBt, PyBrop o DCC, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C. Cuando R^a es Cl, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano ó 1,2-dicloroetano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente azetidina (I).

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



40 Se hace reaccionar haluro de arilo disponible en el mercado o el arilalcano R¹X (donde R¹ es como se define en la Fórmula (I)) con cetona (XIV) 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 (XV).

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

45 EJEMPLOS

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

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

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

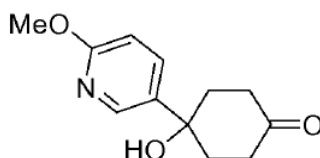


65

Se trató una solución de 5-bromo-2-metoxi-piridina (Aldrich, 5,0 g, 26,6 mmol) en THF o éter (30 ml) a -78°C con *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 12 ml, 30 mmol), gota a gota lentamente, durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 20 minutos más a -78°C. Se echó en la reacción, gota a gota, una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (Aldrich, 4,37 g, 28 mmol) en THF (10 ml). Después de la adición, la reacción se agitó durante dos horas más a -78°C. A continuación, la reacción se interrumpió con agua y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE) utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,35 (s, br, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

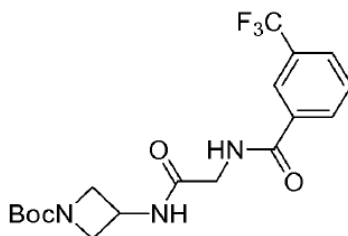
Etapa B: 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona



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

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

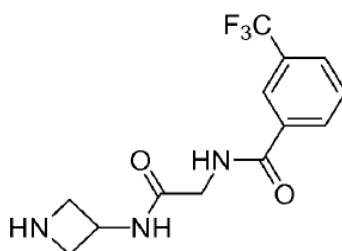
Etapa C: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

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



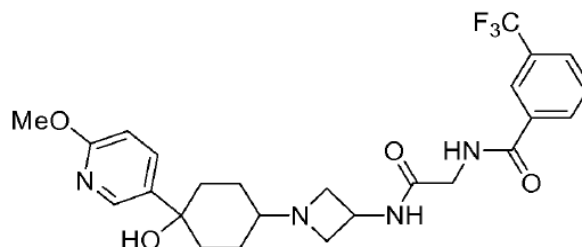
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (7,5 g, 18,7 mmol), preparado como en la etapa anterior, en HCl 4N en dioxano (5 ml) y MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante otras 4 horas. El disolvente se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

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

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

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

Etapa E: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoi}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



La 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B de este ejemplo, (300 mg, 1,36 mmol) y la sal de HCl de N-(azetidín-3-ilcarbamoi)metil)-3-trifluorometil-benzamida, preparada como en la Etapa D de este ejemplo, (460 mg, 1,36 mmol) en DCM (5 ml) se trataron con TEA (1 ml, 7,12 mmol) durante 10 minutos seguido de NaBH(OAc)₃ (860 mg, 4,07 mmol) durante otras 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con cloroformo y "cóctel" IPA (~ 3:1, v/v). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar dos compuestos del título como sólidos blancos: un isómero menos polar, y un isómero más polar.

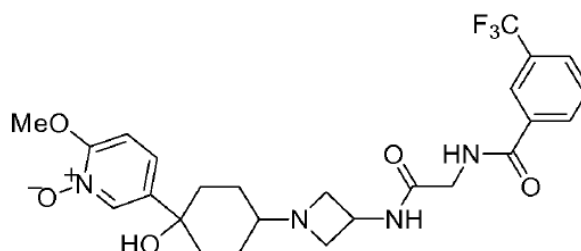
1a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

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

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,85~1,50 (m, 8H).

Ejemplo 2: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-1-oxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoi}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



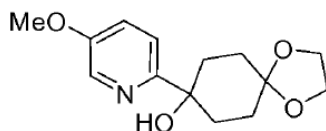
Se trató N-((1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **1a**, 150 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml), con mCPBA (Aldrich, 62 mg, 0,36 mmol) a 0°C durante 2 horas. La reacción se repartió entre DCM y solución de NaHSO₃ diluida. La capa acuosa se extrajo tres veces con cloroformo y "cóctel" IPA (~ 3:1, v/v). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se recrystalizó a partir de IPA para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 8H).

ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₂₉F₃N₄O₅, 522; encontrado: 523 (M+H).

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

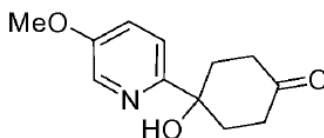
Etapa A: 8-(5-metoxi-piridin-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-bromo-5-metoxi-piridina (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

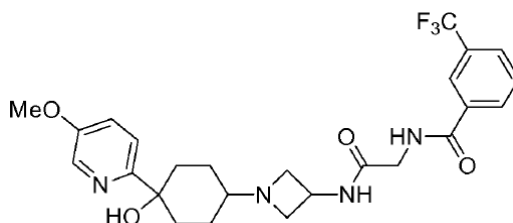
Etapa B: 4-hidroxi-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanona



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 2,38 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,25 (m, 4H).

Etapa C: N-((1-[4-hidroxi-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

3a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,31 (s, br, 1H), 2,15 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

5 **3b**: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

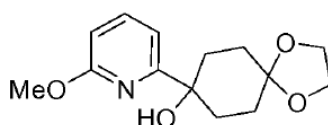
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,15 (s, br, 1H), 1,95-1,55 (m, 8H).

10 **Ejemplo 4: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

15 *Etapa A: 8-(6-metoxi-piridin-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol*

15

20



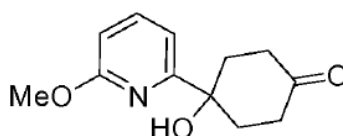
25 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-bromo-6-metoxi-piridina (Aldrich) en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

30 *Etapa B: 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanona*

30

35



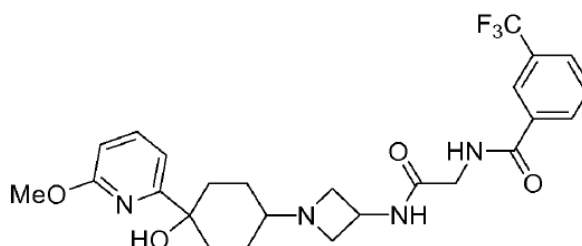
40 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-metoxi-piridin-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 4H).

45 *Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

50

55



60 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

65 **4a**: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

65

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,45 (M, 2H).

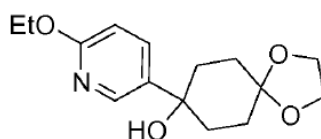
5 **4b**: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,85- 1,48 (m, 8H).

10 **Ejemplo 5: N-({1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

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

15



20

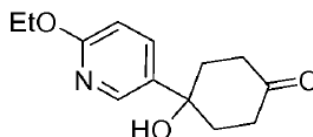
25 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-etoxi-piridina (Aldrich) y 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

25

30 *Etapa B: 4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona*

30



35

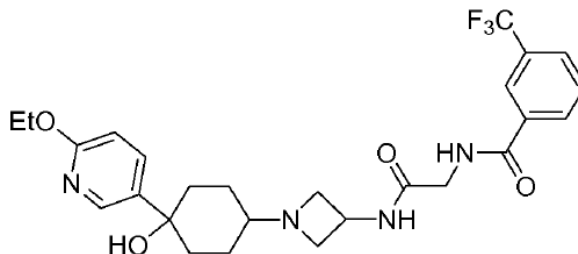
40 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-etoxi-piridin-3-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

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

40

45 *Etapa C: N-({1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

45



50

55

60 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(6-etoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

60

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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

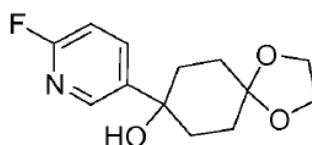
65

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, br, 1H), 5,72 (s, br, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

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

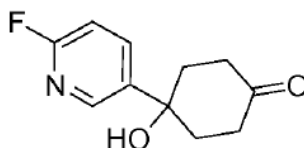
Etapa A: 8-(6-fluoro-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-fluoro-piridina (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,85 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

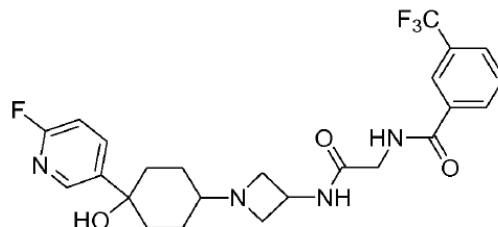
Etapa B: 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-fluoro-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 4H).

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



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

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

65

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

5 **6b**: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

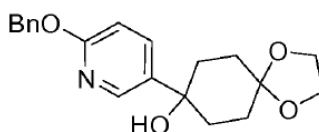
8,32 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,15 (s, br, 2H), 3,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,90~1,50 (m, 8H).

10 **Ejemplo 7: N-({1-[4-(6-benciloxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

15 *Etapa A: 8-(6-benciloxi-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol*

15

20



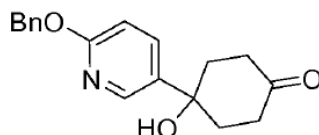
25

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-benciloxi-piridina (Alfa Aesar) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 6,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,05 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

30 *Etapa B: 4-(6-benciloxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona*

35



40

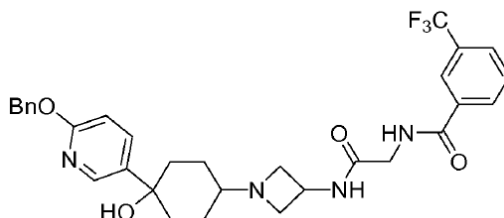
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-benciloxi-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 6,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 4H).

Etapa C: N-({1-[4-(6-benciloxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

50

55



60 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(6-benciloxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

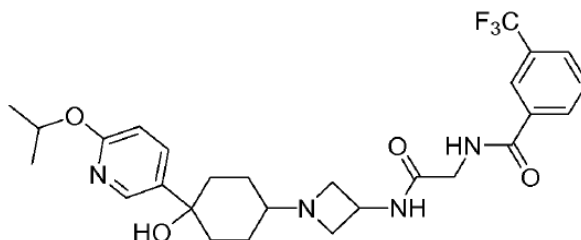
65 **7a**: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,30 (s, br, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,45 (m, 2H).

5 **7b**: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 ~ 1,65 (6H).

10 **Ejemplo 8: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**



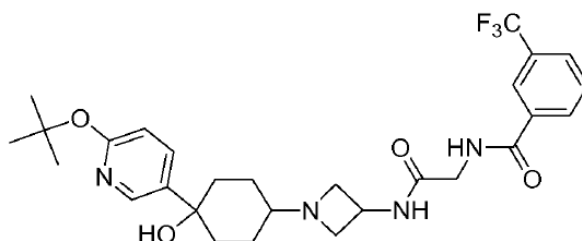
25

30 Se añadió NaH (95%, 51 mg, 2 mmol) a IPA (4 ml) a 0°C, lentamente, hasta que desaparecieron las burbujas. A esta solución se añadió N-({1-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (6a, 200 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml). Después de la adición, la reacción se calentó durante otras 2 horas a 80°C. La solución de reacción se inactivó con MeOH y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con cloroformo y "cóctel" IPA (~ 3:1, v/v). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

35

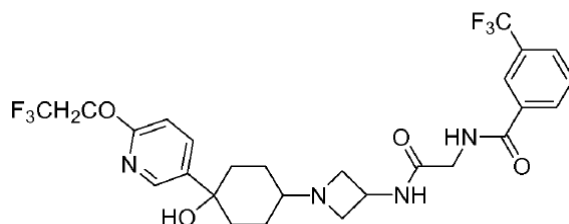
40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (s, br, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

45 **Ejemplo 9: N-({1-[4-(6-terc-butoxi-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**



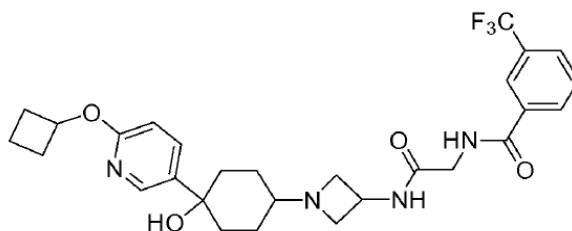
60 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de N-({1-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida 6a y t-BuOK utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

65 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 10: N-((1-[4-(6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

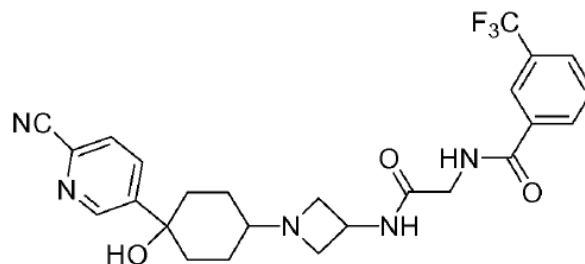
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de N-((1-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida **6a** y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Sigma) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,75 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 11: N-((1-[4-(6-(ciclobutoxi)-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de N-((1-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida **6a** y ciclobutanol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,80 ~ 1,45 (4H).

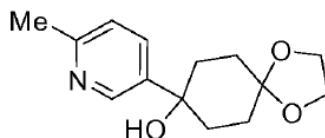
Ejemplo 12: N-((1-[4-(6-(ciano)-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se calentaron a 150°C , en un tubo sellado, durante la noche, N-((1-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida **6a** (70 mg, 0,14 mmol), KCN (Aldrich, 46 mg, 0,70 mmol) y 18-corona-6 (Aldrich, 190 mg, 0,70 mmol) en DMF (1 ml). La solución de reacción se cargó en una columna de gel de sílice con un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (s, br, 1H), 7,88 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (4H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 13: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

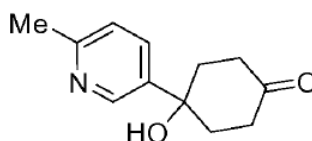
Etapa A: 8-(6-metil-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-metil-piridina (Acros Organics) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

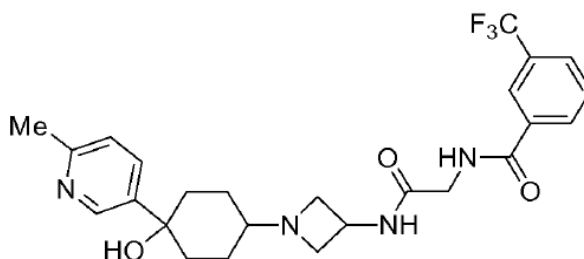
Etapa B: 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-metil-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,28 (m, 4H).

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

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

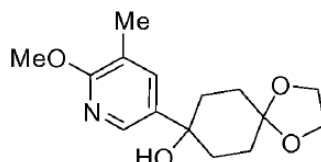
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,10 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,38 (br, s, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Ejemplo 14: **N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

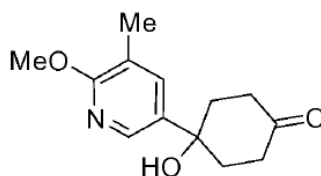
Etapa A: 8-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-metoxi-3-metil-piridina (Alfa Aesar) y 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

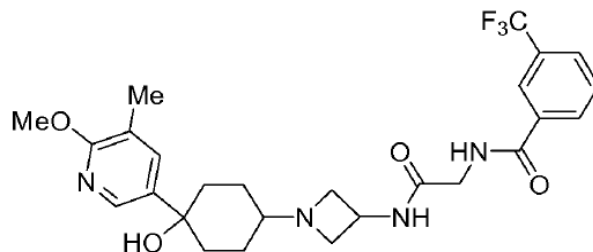
Etapa B: 4-hidroxi-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 4H).

Etapa C: **N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

14a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

14b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

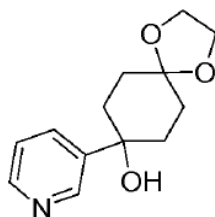
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 6H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 15: N-[[1-(4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida

10 *Etapa A: 8-piridin-3-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol*

15

20



25

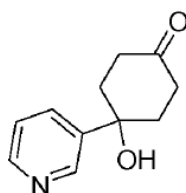
Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo a partir de 3-bromopiridina (Aldrich) en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 4H), 2,00 - 2,22 (m, 4H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,67 (d, J = 10,4 Hz, 2H).

30

Etapa B: 4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexanona

35



40

Se preparó el compuesto del título a partir de 8-piridin-3-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,12 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,96 - 2,12 (m, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 2H), 1,80 (br. s., 2H), 1,60 - 1,76 (m, 2H).

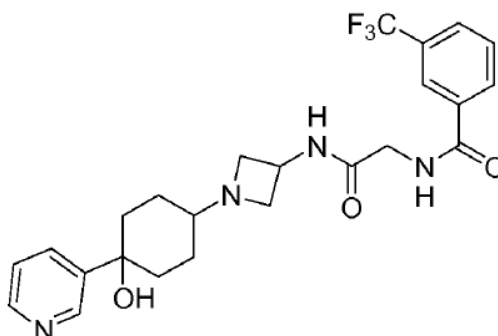
45

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

50

55

60



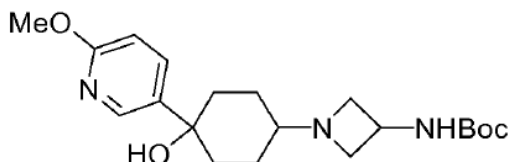
65

Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1 por aminación reductora de 4-hidroxi-4-piridin-3-il-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,65 - 8,94 (m, 1H), 8,33 - 8,58 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,91 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (br., s., 1H), 4,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,16 (br, s, 1H), 3,51 - 3,72 (m, 2H), 3,00 - 3,14 (m, 2H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,06 - 2,32 (m, 2H), 1,79 - 1,98 (m, 2H), 1,51 (br., s., 2H), 1,25 (s, 2H).

Ejemplo 16: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamóil}-metil)-4-trifluorometil-benzamida

Etapa A: éster terc-butílico del ácido {1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona (como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B) y éster terc-butílico del ácido azetidín-3-il-carbámico (BetaPharm) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

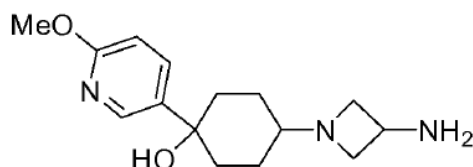
Isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,95 (s, br, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,75 (s, br, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,35 (m, 2H).

Isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,90 (s, br, 1H), 4,30 (s, br, 1H), 3,92 9s, 3H), 3,65 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 2,89 (s, br, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,90-2,69 (m, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

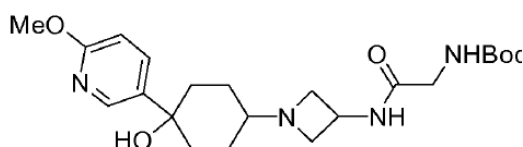
Etapa B: sal de TFA de 4-(3-amino-azetidín-1-il)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanol



Se agitó durante 2 horas éster terc-butílico del ácido {1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-carbámico (isómero menos polar de la Etapa A, 5,50 g, 14,6 mmol) en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₅H₂₃N₃O₂, 277; encontrado: 278 (M+H).

Etapa C: éster terc-butílico del ácido ({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamóil}-metil)-carbámico

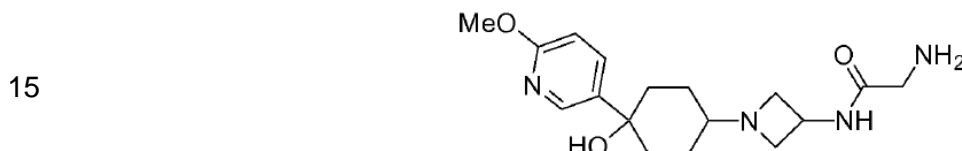


Se disolvieron sal de TFA de 4-(3-amino-azetidín-1-il)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanol (~ 4,2 g, 15,1 mmol), ácido terc-butoxicarbonilamino-acético (Sigma, 2,70 g, 15,1 mmol) y TEA (4,20 ml, 30 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se trató con EDCI (Aldrich, 3,05 g, 16 mmol) y HOBT (Aldrich, 2,16 g, 16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas más. La solución de

reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante un sistema CombiFlash®, utilizando como eluyente DCM y MeOH (de DCM puro a MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

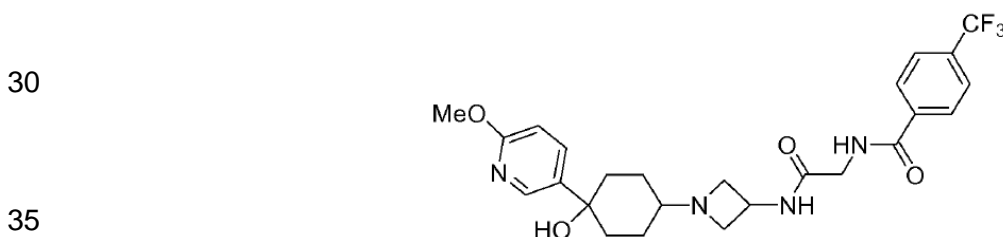
5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,21 (s, br, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,00 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (s, br, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

10 *Etapa D: sal de TFA de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida*



20 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del ácido ({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-carbámico mediante desprotección del grupo N-Boc utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B de este Ejemplo. ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₇H₂₆N₄O₃, 334; encontrado: 335 (M+H).

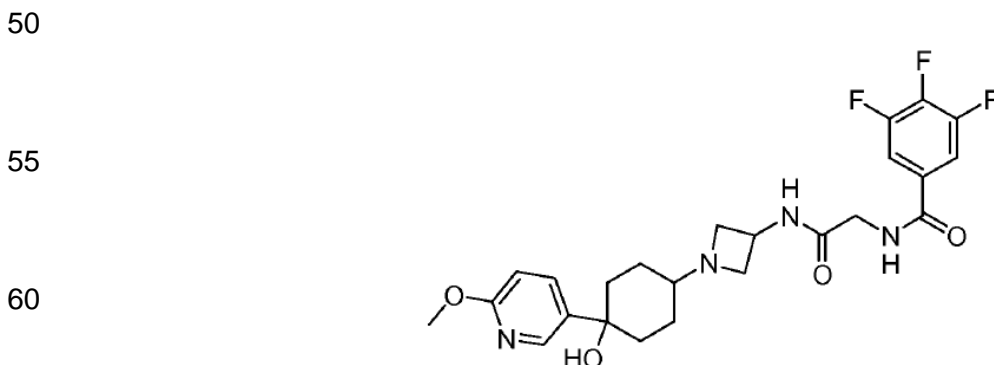
25 *Etapa E: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-4-trifluorometil-benzamida*



40 Se preparó el compuesto del título a partir de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la etapa anterior, y ácido 4-trifluorobenzoico (Aldrich) mediante acoplamiento EDCI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C de este Ejemplo.

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,52 (m, 2H).

50 **Ejemplo 17: 3,4,5-trifluoro-N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-benzamida**

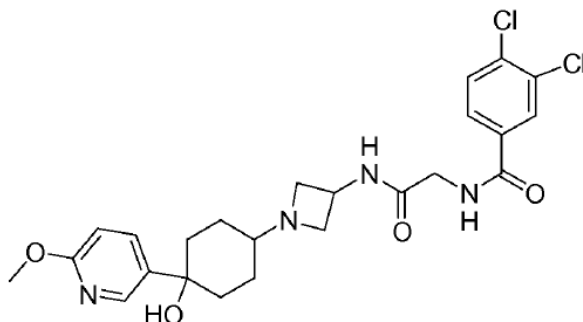


65

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y ácido 3,4,5-trifluorobenzoico mediante acoplamiento EDCI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 16.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01- 4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,38 (m, 4H), 2,91 - 3,02 (m, 2H), 2,36 (t, J = 3,4 Hz, 2H).

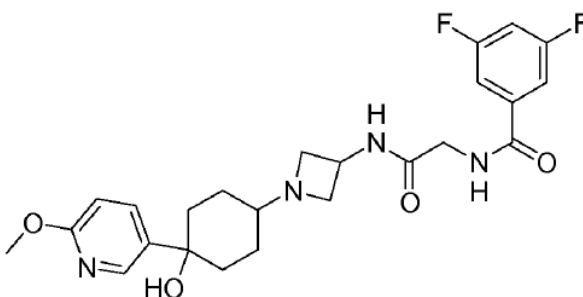
Ejemplo 18: 3,4-dicloro-N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-benzamida



Una solución que contenía 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, (60 mg, 0,13 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (Aldrich, 27 mg, 0,13 mmol) y Et₃N (76 ul, 0,54 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido de tratamiento acuoso con NaHCO₃ saturado y DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío seguido de purificación por cromatografía en columna (NH₃ al 5% en MeOH mezclado con EtOAc) dando como resultado el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,00 (br., s., 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,33 (br., s., 1H), 2,12 - 2,24 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,33 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 19: 3,5-difluoro-N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-benzamida



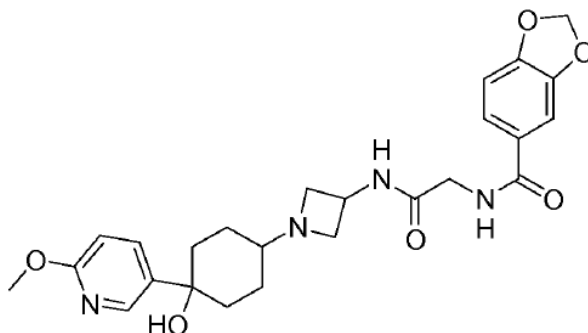
Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo por acoplamiento de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y cloruro de 3,5-difluorobenzoilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 2H), 6,89 - 7,06 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,41 - 4,60 (m, 1H), 4,10 - 4,14 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (br., s., 1H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 1,77 - 1,90 (m, 2H), 1,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,49 - 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 20: ((1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

5

10



15

Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo por acoplamiento de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y cloruro de piperonoilo (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 18.

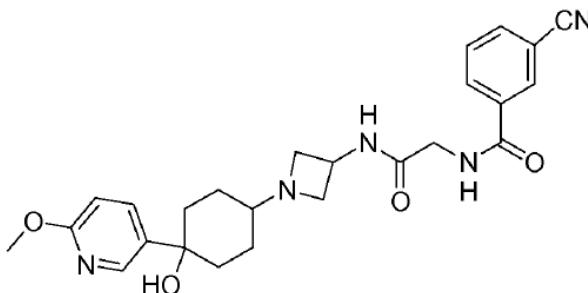
20

$^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO- d) δ : 8,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 1H), 6,91 - 7,11 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,96 - 6,09 (m, 2H), 4,39 - 4,58 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88 (br., s., 2H), 2,55 (br, s, 1H), 2,32 (br., s., 2H), 2,10 - 2,25 (m, 4H), 1,73 - 1,91 (m, 2H).

25

Ejemplo 21: 3-ciano-N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida)metilbenzamida

30



35

40

Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo a partir de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y ácido 3-cianobenzoico (Aldrich) mediante acoplamiento EDCI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 16.

45

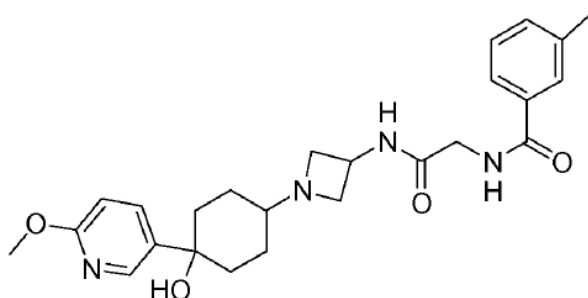
$^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO- d) δ : 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,43 - 4,60 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,30 (br, s, 3H), 2,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,90 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H).

50

Ejemplo 22: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida)metil-3-metilbenzamida

55

60

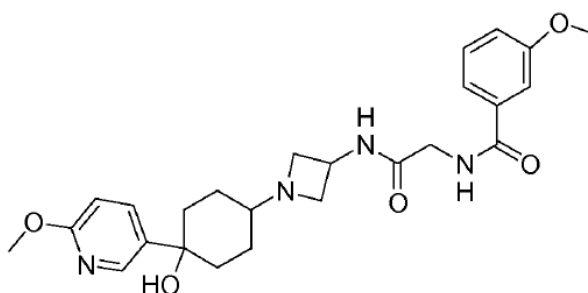


65

Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo a partir de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y ácido 3-metilbenzoico (Aldrich) mediante acoplamiento EDCI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 16.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 2H), 6,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,59 (m, 1H), 4,14 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,51 (br, s, 1H), 2,27 (t, J = 3,4 Hz, 2H), 2,12 - 2,21 (m, 4H), 1,85 (br., s., 2H).

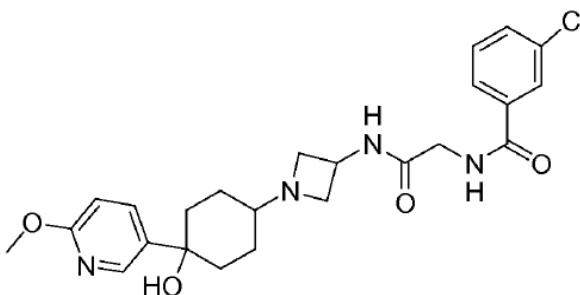
Ejemplo 23: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamoil}-metil)-3-metoxi-benzamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo a partir de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y ácido 3-metoxibenzoico (Aldrich) mediante acoplamiento EDCI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 16.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,29 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 6,63 - 6,76 (m, 1H), 4,43 - 4,58 (m, 1H), 4,14 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (br, s, 1H), 1,85 (br., s., 4H), 1,53 (d, J = 13,6 Hz, 2H).

Ejemplo 24: 3-cloro-N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamoil}-metil)-benzamida



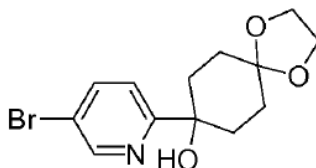
Se preparó el compuesto del título como un sólido amarillo a partir de 2-amino-N-{1-[4-hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-il}-acetamida, preparada como en la Etapa D del Ejemplo 16, y ácido m-clorobenzoico (Aldrich) mediante acoplamiento EDCI utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 16.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,92 (br., s., 3H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,52 (br, s, 1H), 2,28 (br., s., 2H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 1,74 - 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 25: N-({1-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-il-carbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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

5



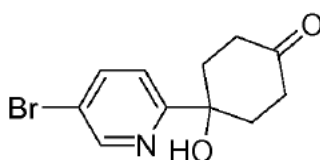
10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2,5-dibromo-piridina (Aldrich) y 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

15 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 4,01 (s, 4H), 1,98 - 2,26 (m, 4H), 1,74 (t, J = 12,8 Hz, 4H).

15

Etapa B: 4-(5-bromo-piridin-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona

20



25

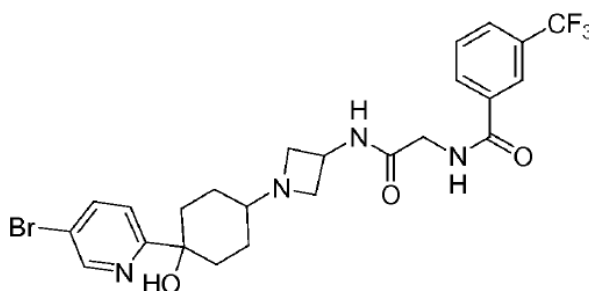
30 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(5-bromo-piridin-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

30 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 2,90 (td, J = 14,1, 6,3 Hz, 2H), 2,27 - 2,41 (m, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 1,98 - 2,09 (m, 2H).

35

Etapa C: N-((1-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40



45

50 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(5-bromo-piridin-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

55 **25a**: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

60 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,86 (br., s., 2H), 2,29 (br., s., 1H), 2,05 (td, J = 12,9, 3,8 Hz, 2H), 1,74 - 1,88 (m, 2H), 1,43 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 12,4 Hz, 2H).

60

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

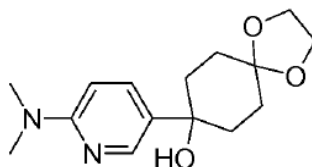
65 ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 2H), 7,37 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,56 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 2,51 (br, s, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 1,73 (br., s., 2H), 1,58 - 1,70 (m, 2H), 1,44 - 1,57 (m, 2H),

65

Ejemplo 26: N-([4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil-3-trifluorometil-benzamida

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

10

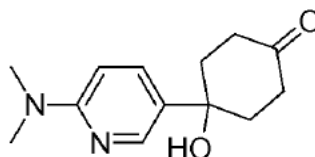


15 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-dimetilamino-piridina (Indofine) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

20 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 - 4,03 (m, 4H), 3,07 (s, 6H), 2,07 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 4H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 2H).

Etapa B: 4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona

25



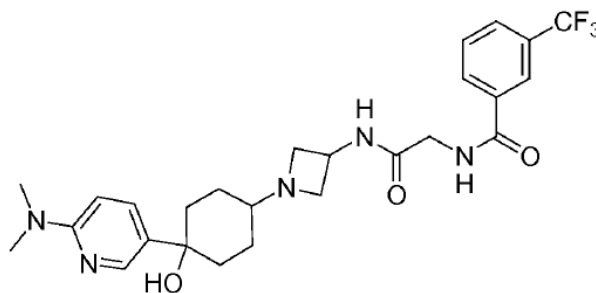
30

35 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,71 - 2,87 (m, 2H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,08 - 2,17 (m, 2H).

40 Etapa C: N-([1-(4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45



50

55 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

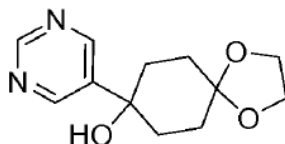
60 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,09 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 3,21 (br., s., 6H), 2,44 (br, s, 1H), 2,11 - 2,23 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 1,65 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,52 (d, J = 14,9 Hz, 2H).

65 **Ejemplo 27: N-([1-(4-hidroxi-4-pirimidin-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

5

10



15

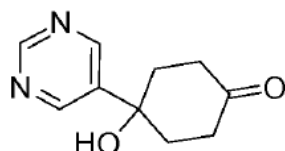
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-pirimidina (Aldrich) en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,40 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

Etapa B: 4-hidroxi-4-pirimidin-5-il-ciclohexanona

20

25



30

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

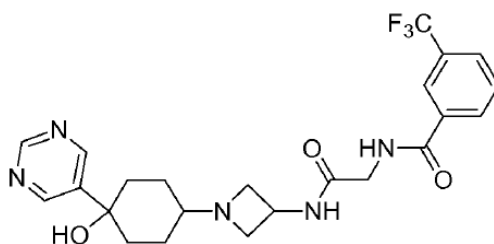
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,15 (m, 2H).

35

Etapa C: N-([1-(4-hidroxi-4-pirimidin-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

45



50

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-pirimidin-5-il-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

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

55

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,40 (s, br, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,55 (m, 4H).

60

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

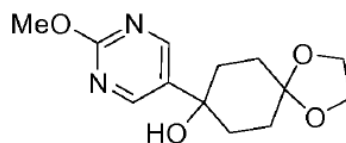
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,90~1,69 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

65

Ejemplo 28: N-([1-(4-hidroxi-4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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

5



10

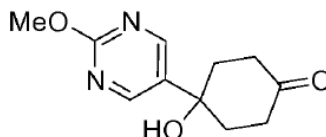
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2-metoxi-pirimidina (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

15

Etapa B: 4-hidroxi-4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-ciclohexanona

20



25

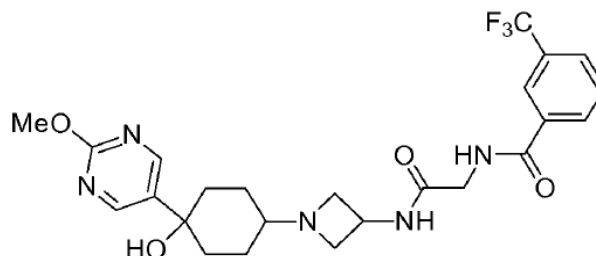
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

30

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

35



40

45

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

50 **28a**: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,70-1,45 (m, 6H).

55

28b: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

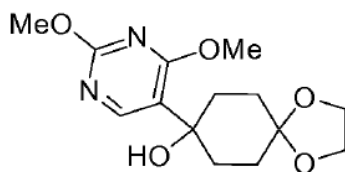
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,64 (m, 2H).

60

Ejemplo 29: N-({1-[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65 *Etapa A: 8-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol*

5



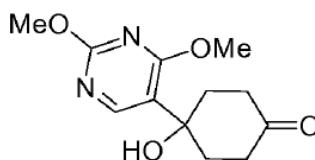
10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-bromo-2,4-dimetoxi-pirimidina (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

15

Etapa B: 4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona

20



25

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

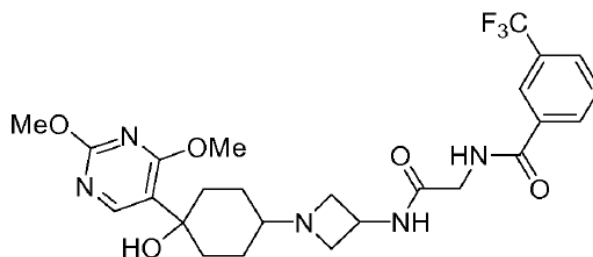
30

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, 252; encontrado: 253 (M+H).

35

Etapa C: N-({1-[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40



45

50 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

55

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

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,31 (s, br, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

60

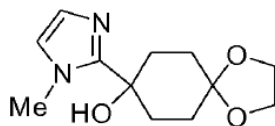
29b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 4H).

65 **Ejemplo 30: N-({1-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: 8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

5



10

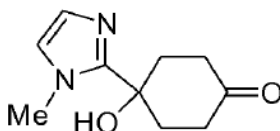
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en THF utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,78 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,0 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

15

Etapa B: 4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-ciclohexanona

20



25

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

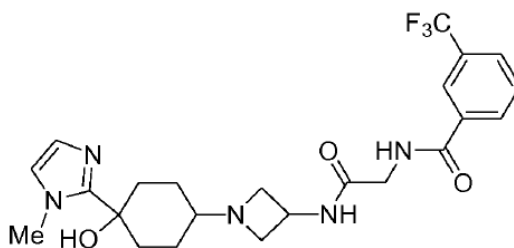
30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

35

40



45

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

50

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

55

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

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

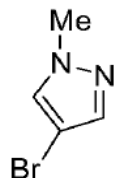
60

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,90 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

65

Ejemplo 31: N-({1-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

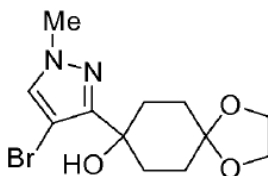
Etapa A: 4-bromo-1-metil-1H-pirazol



Se trató 4-bromo-1H-pirazol (Aldrich, 5,0 g, 34 mmol) en DMF (10 ml), con NaH (95%, 940 mg, 37,4 mmol) seguido de MeI (2,28 ml, 34 mmol) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y se interrumpió con MeOH. La solución se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

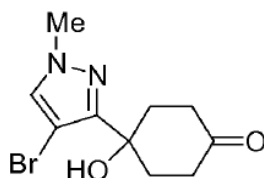
Etapa B: 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol, preparado como en la etapa anterior, y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en THF utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,98 (s, 3H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa C: 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona



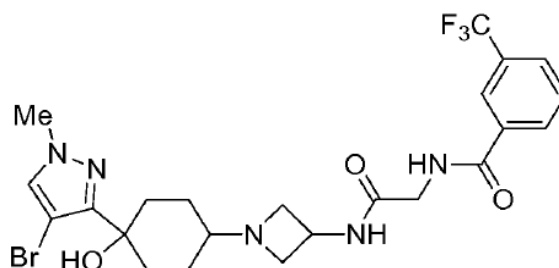
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,92 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,23 (m, 4H).

Etapa D: N-({1-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

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

20

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

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

25

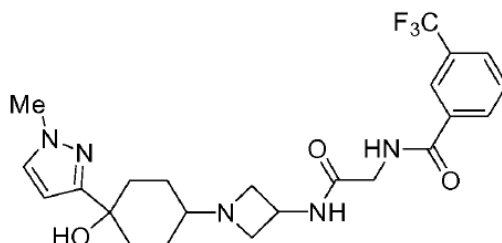
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

30

Ejemplo 32: N-((1-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

35

40



45

Se hizo pasar N-((1-[4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida **31a** (100 mg, 0,18 mmol) en MeOH (25 ml) por un cartucho de Pd sobre C al 10% en un hidrogenador de flujo continuo H-Cube® (ThalesNano, Budapest, Hungría) en modo de hidrógeno completo (caudal 1 ml/min). La solución resultante se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

50

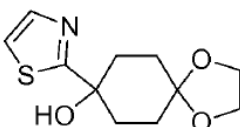
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 33: N-((1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidin-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

55

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

60



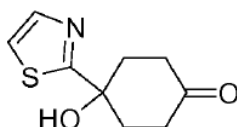
65

Se echó, gota a gota lentamente, una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 26 ml, 65 mmol) en una solución de tiazol (Aldrich, 5,0 g, 59 mmol) en THF (50 ml) a -78°C durante 10 minutos. La reacción se agitó durante otros 20 minutos a -78°C . Se echó en la reacción, gota a gota lentamente, una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (9,36 g, 60 mmol) en THF (20 ml). Después de la adición, la reacción se agitó durante otras 2

horas a -78°C. A continuación, la reacción se interrumpió con solución acuosa y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

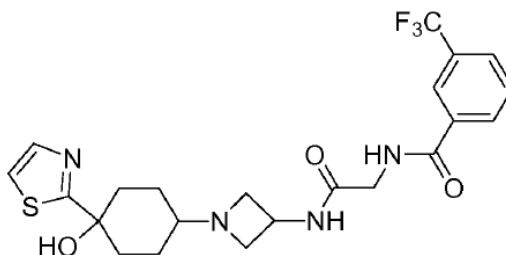
Etapa B: 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona



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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (m, 2H).

Etapa C: N-([1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida



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

33a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

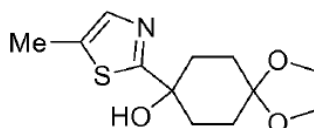
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

33b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (d, 4,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,70 (m, 2H).

Ejemplo 34: N-([1-(4-hidroxi-4-(5-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 8-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

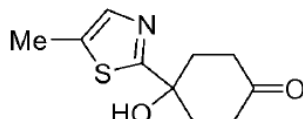


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-metil-tiazol utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

Etapa B: 4-hidroxi-4-(5-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanona

10



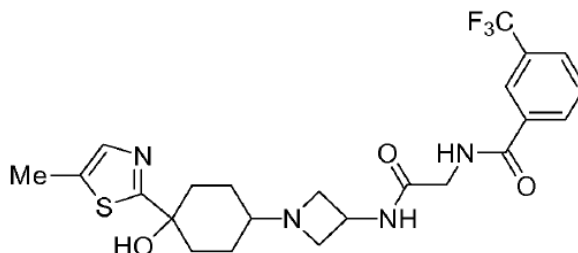
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(5-metil-tiazol-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,33 (m, 2H).

20

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(5-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

25



30

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(5-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

35

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

¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,30 (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).

40

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

45

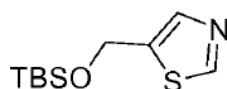
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (s, br, 2H), 2,52 (s, br, 1H), 2,10 ~ 1,89 (m, 3H), 1,82 ~ 1,63 (m, 3H).

Ejemplo 35: N-({1-[4-hidroxi-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

50

Etapa A: 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol

55



Se trataron 5-oximetil-tiazol (3B Scientific, 5 g, 43 mmol) e imidazol (3,50 g, 52 mmol) en DMF (10 ml), con TBSC1 (6,48 g, 43 mmol) a -78°C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con MeOH y se calentó a temperatura ambiente. La solución se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, y se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 5% a acetato de etilo al 30%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

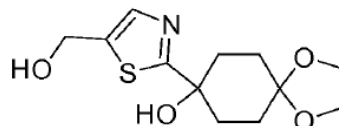
60

65

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₀H₁₉NOSSi, 229; encontrado: 230 (M+H).

Etapa B: 8-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol

5



10

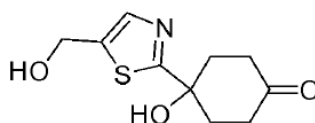
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33 seguido de tratamiento con TBAF.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₂H₁₇NO₄S, 271; encontrado: 272 (M+H).

15

Etapa C: 4-hidroxi-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-ciclohexanona

20



25

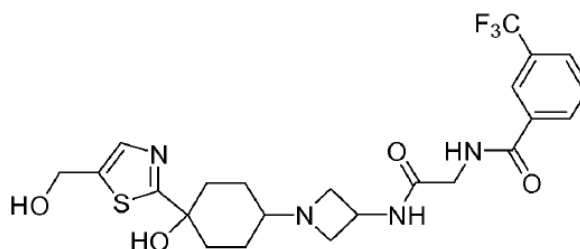
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,05 (m, 4H).

30

Etapa D: N-({1-[4-hidroxi-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

35



40

45

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

50

35a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,85 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

55

35b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,75 (m, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

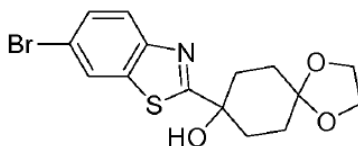
60

Ejemplo 36: N-({1-[4-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65

Etapa A: 8-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol

5

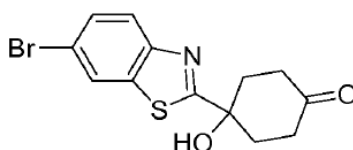


10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 6-bromo-benzotiazol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,81 (m, 2H).

Etapa B: 4-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona

20



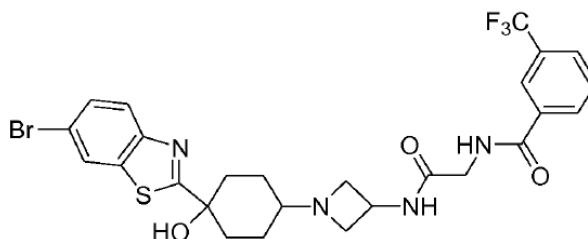
25 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,32 (m, 2H).

Etapa C: N-({1-[4-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

35

40



45

50 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

36a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,02, 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

36b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

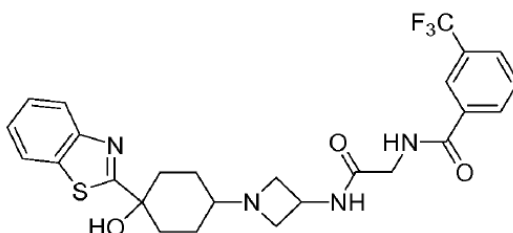
60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 37: N-([1-(4-benzotiazol-2-il-4-hidroxi-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por desbromación reductora de N-({1-[4-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **36a**) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32.

20

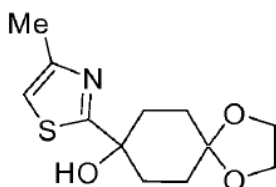
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,02 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 38: N-({1-[4-hidroxi-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

25

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

30



35

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 4-metil-tiazol (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

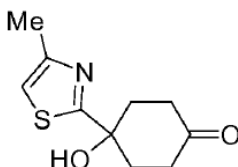
40

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (m, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,08 (m, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H).

Etapa B: 4-hidroxi-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexanona

45

50



55

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(4-metil-tiazol-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,85 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,28 (m, 4H).

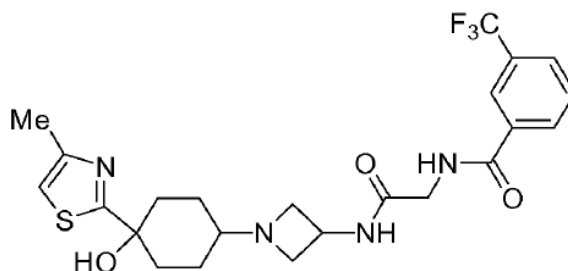
60

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(4-metil-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

65

5

10



15

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

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

20

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

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

25

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

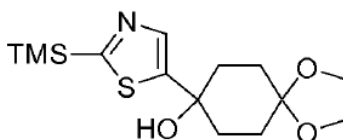
30

Ejemplo 39: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-trimetilsilanil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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

35

40



45

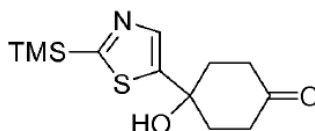
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-trimetil-tiazol (Fluka) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SSi}$, 313; encontrado: 314 (M+H).

Etapa B: 4-hidroxi-4-(2-trimetilsilanil-tiazol-5-il)-ciclohexanona

50

55



60

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

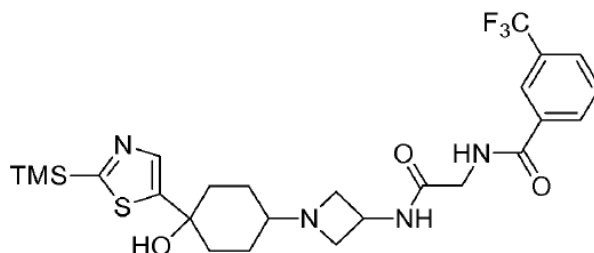
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,29 (s, 9H).

65

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-trimetilsilanil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-trimetilsilanil-tiazol-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

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

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (br, s, 1H), 6,50 (s, br, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,85 ~ 1,64 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

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

25

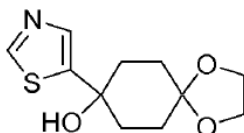
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,24 (s, br, 1H), 6,72 (s, br, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 (s, br, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,32 (s, 9H).

30

Ejemplo 40: N-((1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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

35



40

Se trató una solución de 2-trimetilsilanil-tiazol (Fluka, 5,0 g, 31,8 mmol) en THF (20 ml) a -78°C , con *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 15,3 ml, 38,2 mmol) añadido gota a gota lentamente durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 20 minutos más a -78°C . Se echó a la reacción, gota a gota lentamente, una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (Aldrich, 6,0 g, 38 mmol) en THF (15 ml). Después de la adición, la reacción se agitó durante dos horas más a -78°C . A continuación, la reacción se interrumpió con agua y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. A este sólido en THF (20 ml) se añadió TBAF (1,0 N en THF, 30 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, y, a continuación, se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

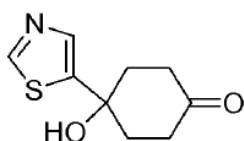
50

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,69 (m, 2H).

55

Etapa B: 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona

60



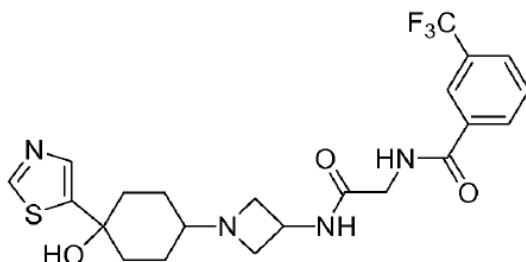
65

Se trató 8-tiazol-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (4,35 g, 18,0 mmol), preparado como en la etapa anterior, con HCl 1N (~ 10 ml) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó

con una solución saturada de NaHCO_3 y se eliminó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

Etapa C: N-[[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida



Se trataron con TEA (2,8 ml, 20 mmol) 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, (2,0 g 10,1 mmol) y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida, sal de HCl (5,1 g, 15,0 mmol) preparada como en la Etapa D del Ejemplo 1, en DCM (20 ml), durante 10 minutos seguido de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,28 g, 25 mmol) durante otras 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con cloroformo y "cóctel" IPA (~ 3:1, v/v). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar los dos compuestos del título como sólidos blancos: un isómero menos polar y un isómero más polar.

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

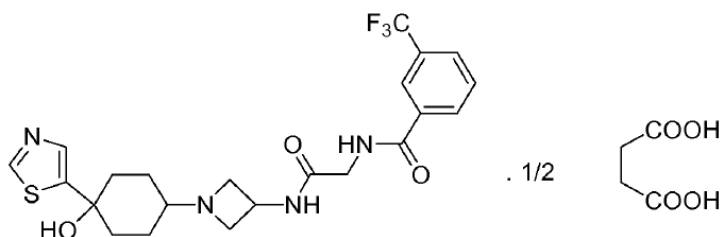
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, br, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Se determinó, mediante cristalografía de rayos X, que la estereoquímica de este compuesto era "cis". Tal como se ha definido, "cis" es la relación entre los anillos de tiazol y azetidina.

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

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Etapa D: hemisuccinato de N-[[1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil]-3-trifluorometil-benzamida



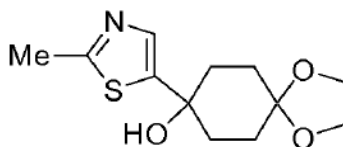
Se disolvieron en acetona (8 ml) y metanol (1 ml) **40a**, preparado como en la etapa anterior, (1,50 g, 3,14 mmol) y ácido succínico (185 mg, 1,57 mmol), hasta que desapareció el sólido. A esta solución se añadió éter (100 ml). A continuación, el precipitado blanco se recogió por filtración. El sólido se lavó varias veces con éter frío. A continuación, el sólido se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS: LC, 99% puro; ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 482; encontrado: 483 (M+H).

Ejemplo 41: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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

10

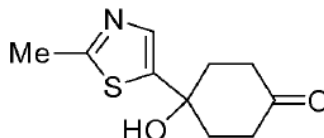


15 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-metil-tiazol (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

20 *Etapa B: 4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexanona*

25



30

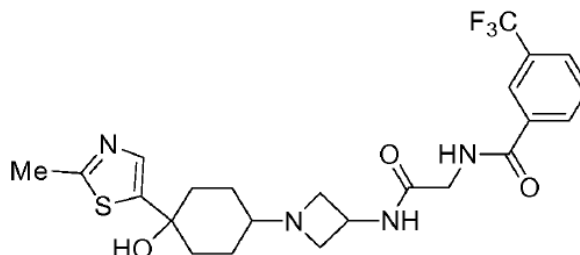
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(2-metil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

35 ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$, 211; encontrado: 212 (M+H).

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

45



50 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-metil-tiazol-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

55 **41a:** isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,32 (s, br, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

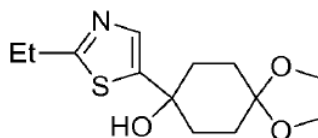
60 **41b:** isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

65

Ejemplo 42: N-({1-[4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

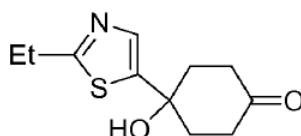
Etapa A: 8-(2-etil-tiazol-5-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-etil-tiazol (Aldrich) y 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,95 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

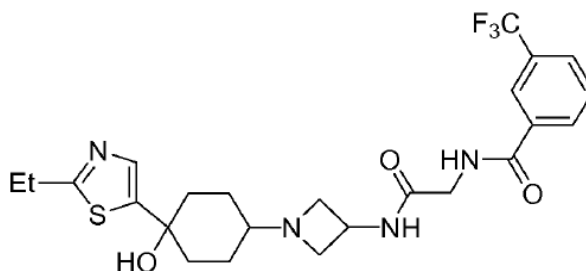
Etapa B: 4-hidroxi-4-(2-etil-tiazol-5-il)-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(2-etil-tiazol-5-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,85 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa C: N-({1-[4-(2-etil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-etil-tiazol-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

42a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,28 (m, 2H).

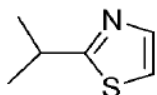
42b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,92 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

5 **Ejemplo 43: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: 2-isopropil-tiazol

10



15

Se cargó 5-isopropenil-tiazol (TCI, 5 g, 40 mmol) en MeOH (20 ml), con Pd/C al 5% (Aldrich, ~ 2,0 g) y, a continuación, se cargó en un agitador de hidrogenación Parr con 40 psi de H_2 a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de Celite. La solución resultante se concentró y se hizo pasar rápidamente a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

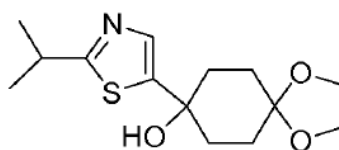
20

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_6\text{H}_9\text{NS}$, 127; encontrado: 128 (M+H).

25

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

30



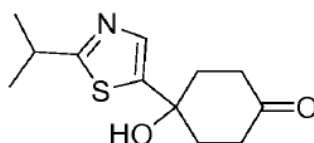
35

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-iso-propil-tiazol y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$, 283; encontrado: 284 (M+H).

40

Etapa C: 4-hidroxi-4-(2-iso-propil-tiazol-5-il)-ciclohexanona

45



50

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

55

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 6H).

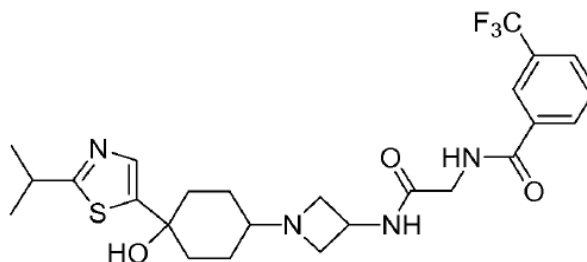
Etapa D: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

60

65

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-iso-propil-tiazol-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

43a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

20

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,5 Hz, 6H).

43b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

25

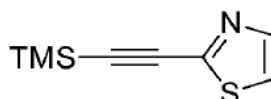
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

30

Ejemplo 44: N-({1-[4-(2-etinil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 2-trimetilsilaniletinil-tiazol

35



40

Una solución de 2-bromotiazol (Aldrich, 5,0 g, 30,5 mmol), etinil-trimetil-silano (Aldrich, 3,0 g, 30,5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Aldrich, 500 mg, 0,71 mmol) y CuI (Aldrich, 400 mg, 1,52 mmol) en THF (20 ml) se trató con TEA (5 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se calentó a 60°C durante 4 horas. El sólido se separó por filtración a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

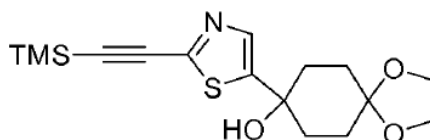
45

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 0,28 (s, 9H).

50

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

55



60

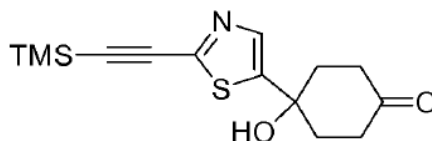
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-trimetilsilaniletinil-tiazol, preparado como en la etapa anterior, y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{SSi}$, 337; encontrado: 338 (M+H).

65

Etapa C: 4-hidroxi-4-(2-trimetilsilaniletinil-tiazol-5-il)-ciclohexanona

5

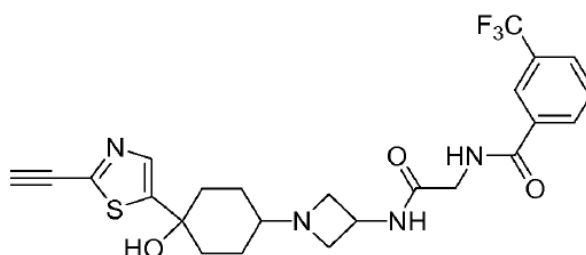


10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(2-trimetilsilaniletinil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{14}H_{19}NO_2SSi$, 293; encontrado: 294 (M+H).

15 *Etapa D: N-({1-[4-(2-etinil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

20



25

30 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-trimetilsilaniletinil-tiazol-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1 seguido de tratamiento con TBAF.

44a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

35 1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

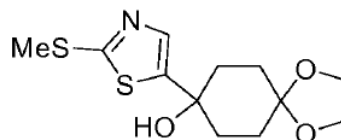
44b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

40 1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

45 **Ejemplo 45: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metilsulfanil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

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

50



55

60 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-metilsulfanil-tiazol (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

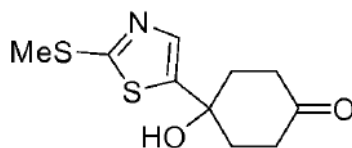
60

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,15 ~ 2,02 (m, 6H), 1,65 (m, 2H).

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

65

5

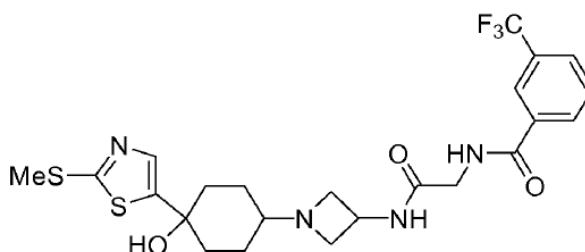


10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(2-metilsulfanil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{10}H_{13}NO_2S_2$, 243; encontrado: 244 (M+H).

15 **Etapa C:** *N*-({1-[4-hidroxi-4-(2-metilsulfanil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

20



25

30 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 8-(2-metilsulfanil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, y *N*-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

35 **45a:** isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (400 MHz, *d*-MeOH) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

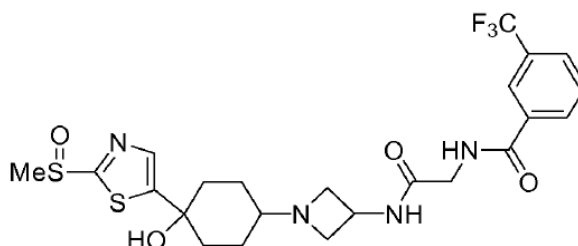
40 **45b:** isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

45

Ejemplo 46: *N*-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfanil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

50



55

60 Se trató *N*-({1-[4-hidroxi-4-(2-metilsulfanil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **45a**, 100 mg, 0,19 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (1 ml), con OXONE (Aldrich, 230 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con cloroformo y "cóctel" IPA (~ 3:1, v/v). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que a continuación se purificó mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y

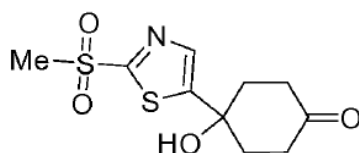
65

NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar los compuestos del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 47: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

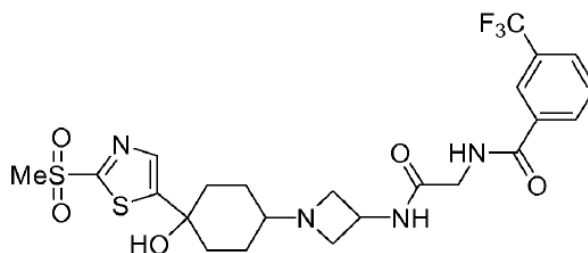
Etapa A: 4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por oxidación con OXONE de 8-(2-metilsulfanil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado en la Etapa B del Ejemplo 45, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 46.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,30 (m, 2H).

Etapa B: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

47a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

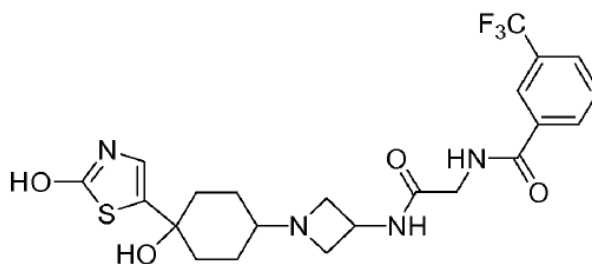
47b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

¹H RMN (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 48: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-hidroxi-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se calentó a 60°C, en un tubo sellado durante 2 horas, una solución de N-((1-[4-(2-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**, 100 mg, 0,18 mmol) y LiOH hidratado (Aldrich, 15 mg, 0,36 mmol) en agua (1 ml) y THF (1 ml). La solución bruta se purificó directamente mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH₃ 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH₃ 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

20

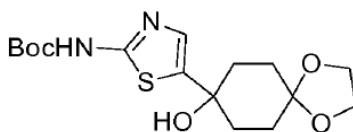
¹H RMN (400 MHz, *d*_r-MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

25

Ejemplo 49: N-((1-[4-(2-amino-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil)-metil)-3-trifluorometil-benzamida

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

30



35

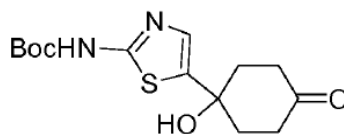
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir del éster terc-butílico del ácido tiazol-2-il-carbámico (preparado según Das, B. *et al.* Tetrahedron Lett. 2006, 47, 7551-7556) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

40

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₆H₂₄N₂O₅S, 356; encontrado: 357 (M+H).

Etapa B: éster terc-butílico del ácido [5-(1-hidroxi-4-oxo-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico

45



50

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

55

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

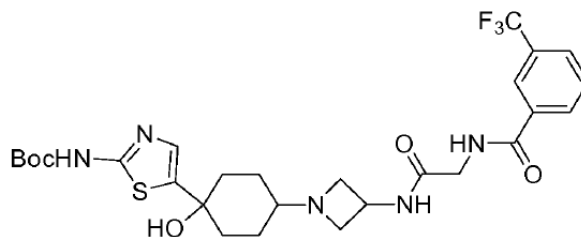
60

Etapa C: éster terc-butílico del ácido [5-(1-hidroxi-4-{3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidín-1-il}-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico

65

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de éster terc-butílico del ácido [5-(1-hidroxi-4-oxo-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico, preparado como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

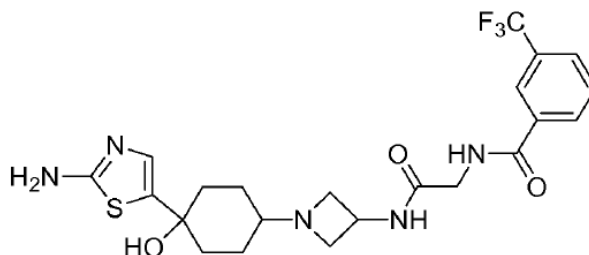
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (m, 2H).

20

Etapa D: N-({1-[4-(2-amino-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

25

30



35

Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro por desprotección con TFA del éster terc-butílico del ácido [5-(1-hidroxi-4-{3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidín-1-il}-ciclohexil)-tiazol-2-il]-carbámico, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 16.

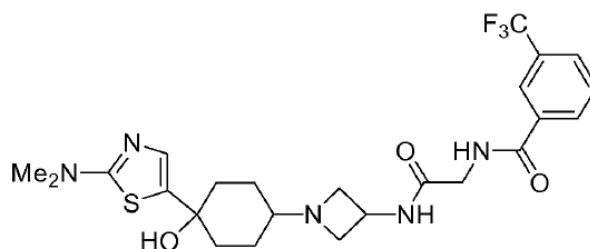
40

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 497; encontrado: 498 (M+H).

Ejemplo 50: N-({1-[4-(2-dimetilamino-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45

50



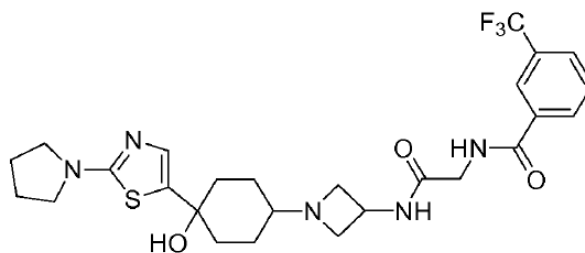
55

Una solución de N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metansulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**, 100 mg, 0,18 mmol) y dimetilamina (Aldrich, 40% en agua, 2 ml) en DMF (1 ml) se calentó a 120°C en un tubo sellado durante la noche. La solución bruta se purificó directamente mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

60

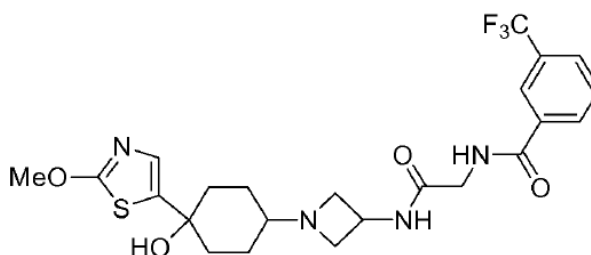
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,15 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

65

Ejemplo 51: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

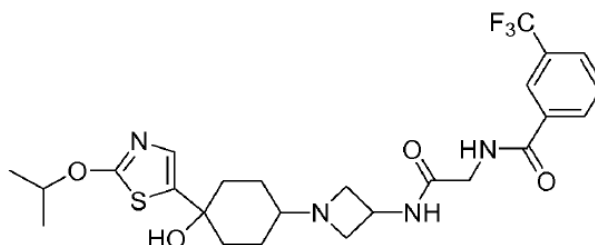
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**), y pirrolidina (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 50.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,18 (m, 1H).

Ejemplo 52: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se trató una solución de N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**, 100 mg, 0,18 mmol), con NaOMe (Aldrich, 0,5 M en MeOH, 1 ml) en DMF (1 ml) a 80°C durante 4 horas. La solución bruta se purificó directamente mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,92 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

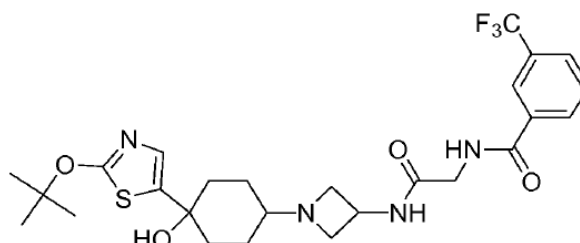
Ejemplo 53: N-({1-[4-hidroxi-4-(2-isopropoxi-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**) e i-PrONA (preparado *in situ* a partir de IPA y NaH al 95%) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 52.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,60 (t,

J = 6,5 Hz, 2H), 3,02 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,35 (m, 2H).

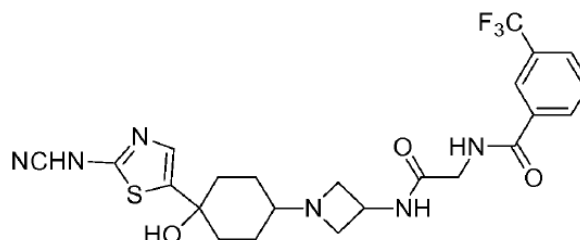
Ejemplo 54: N-({1-[4-(2-terc-butoxi-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**) y t-BuOK (Aldrich, 1,0 N en THF) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 52.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{26}H_{33}F_3N_4O_4S$, 554; encontrado: 555 (M+H).

Ejemplo 55: N-({1-[4-(2-cianoamino-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

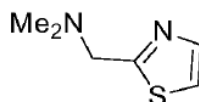


Se trató una solución de cianamida (Aldrich, 23 mg, 0,54 mmol) en DMF (1 ml), con NaH (95%, 14 mg, 0,54 mmol) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta solución se añadió N-({1-[4-hidroxi-4-(2-metanosulfonil-tiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida (isómero menos polar, **47a**, 100 mg, 0,18 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante 4 horas. La solución bruta se purificó directamente mediante un sistema CombiFlash® utilizando como eluyente acetato de etilo y NH_3 7N en MeOH (de acetato de etilo puro a NH_3 7N al 5% en MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{23}H_{25}F_3N_6O_3S$, 522; encontrado: 523 (M+H).

Ejemplo 56: N-({1-[4-(2-dimetilaminometil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

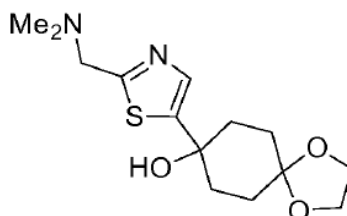
Etapa A: Dimetil-tiazol-2-ilmetil-amina



Una solución de tiazol-2-carbaldehído (Aldrich, 2,0 g, 17,7 mmol) en DCM (20 ml) se trató con dimetilamina (Aldrich, 40% en agua, 3 ml) y tamices moleculares (~ 1,0 g) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (4,2 g, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,42 (s, 6H).

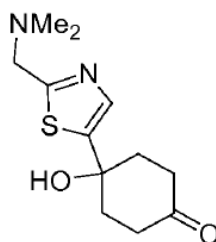
Etapa B: 8-(2-dimetilaminometil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir dimetil-tiazol-2-ilmetil-amina, preparada como en la etapa anterior, y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 298; Encontrado: 299 (M+H).

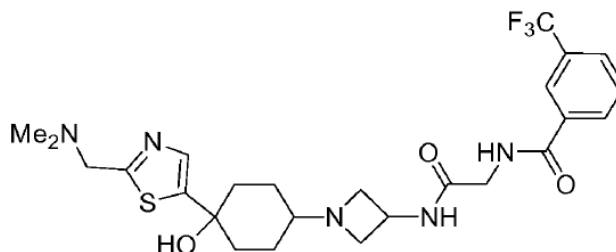
Etapa C: 4-(2-dimetilaminometil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona



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

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 254; encontrado: 255 (M+H).

Etapa D: N-({1-[4-(2-dimetilaminometil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

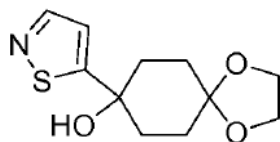


Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-(2-dimetilaminometil-tiazol-5-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,19 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

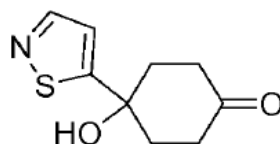
Ejemplo 57: N-([1-(4-hidroxi-4-isotiazol-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 8-isotiazol-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir isotiazol (Focus Synthesis) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

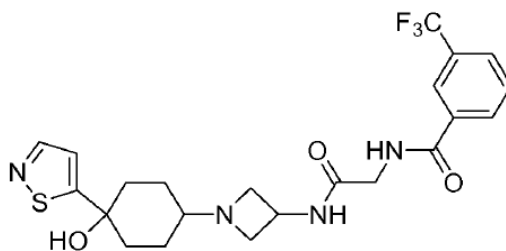
Etapa B: 4-hidroxi-4-isotiazol-5-il-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-isotiazol-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,30 (m, 2H).

Etapa C N-([1-(4-hidroxi-4-isotiazol-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-isotiazol-5-il-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

57a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice, preparado como hemisuccinato,

^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

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

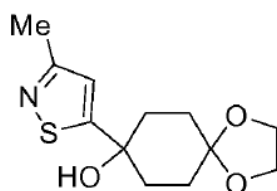
^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 58: N-([1-(4-hidroxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapa A: 8-(3-metil-isotiazol-5-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol

5

10



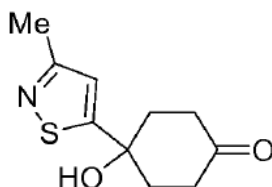
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 3-metil-isotiazol (Focus Synthesis) y 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ona en éter utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{12}H_{17}NO_3S$, 255; encontrado: 256 (M+H).

Etapa B: 4-hidroxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexanona

20

25



30

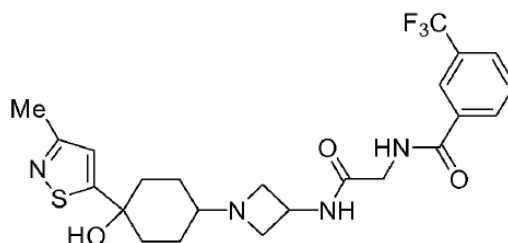
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(3-metil-isotiazol-5-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (s, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,20 (m, 2H).

Etapa C: N-({1-[4-hidroxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida

40

45



50

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(3-metil-5-isotiazol-il)-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

58a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

60

58b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

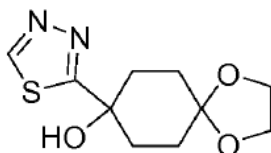
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

5 **Ejemplo 59: N-([1-(4-hidroxi-4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: 8-[1,3,4]tiadiazol-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

10

15



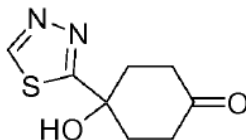
20 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de [1,3,4]tiadiazol (3B Scientific) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₀H₁₄N₂O₃S, 242; encontrado: 243 (M+H).

25

Etapa B: 4-hidroxi-4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-ciclohexanona

30



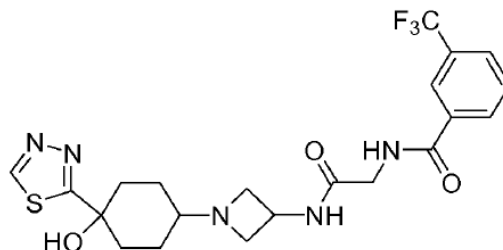
35 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-[1,3,4]tiadiazol-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,35 (m, 4H).

40 Etapa C: N-([1-(4-hidroxi-4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

45

50



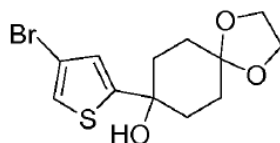
55 Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-[1,3,4]thiadiazol-2-il-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,60 (m, 2H).

65 **Ejemplo 60: N-([1-(4-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: 8-(4-bromo-tiopen-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

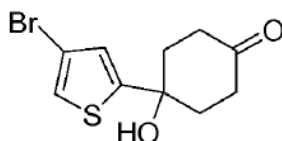
5



10 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-bromotiofeno (Aldrich) y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona utilizando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 33. ^1H RMN (MeOH) δ : 6,99 (s, 1H), 6,88 - 6,97 (m, 1H), 3,94 - 4,00 (m, 4H), 2,07 - 2,23 (m, 2H), 1,94 - 2,07 (m, 4H), 1,58 - 1,71 (m, 2H).

15 *Etapa B: 4-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona*

15



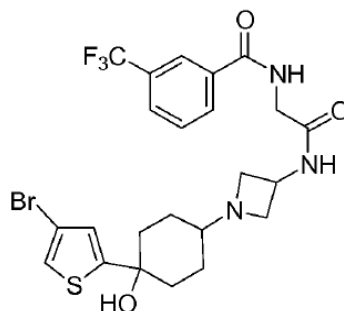
20

25 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desprotección de 8-(4-bromo-tiofen-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1.

^1H RMN (MeOH) δ : 7,12 - 7,16 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 2,11 - 2,24 (m, 4H).

30 *Etapa C: N-({1-[4-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

35



40

45

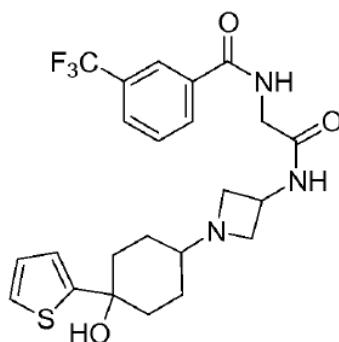
Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por aminación reductora de 4-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometilbenzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

50 ^1H RMN (MeOH) δ : 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,58 (m, 4H), 2,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46 - 2,60 (m, 2H), 2,22 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 1,66 - 1,80 (m, 2H), 1,49 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,36 (dd, J = 13,9, 4,5 Hz, 2H).

55

60

65

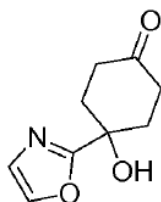
Ejemplo 61: N-([1-(4-hidroxi-4-tiofen-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por desbromación reductora de N-([1-(4-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 32.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,96 - 7,07 (m, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 4,43 - 4,57 (m, 1H), 4,14 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,96 (br, s, 2H), 3,21 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,14 (br., s., 1H), 2,17 - 2,32 (m, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,74 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 9,3 Hz, 2H).

Ejemplo 62: N-([1-(4-hidroxi-4-oxazol-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

Etapas A: 4-hidroxi-4-oxazol-2-il-ciclohexanona

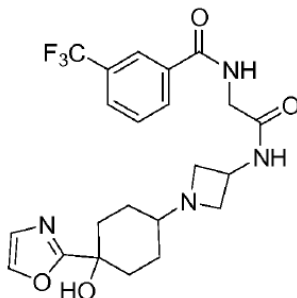


Se preparó el compuesto del título utilizando un procedimiento modificado similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

Se agitaron previamente borano-THF (Aldrich, 1,0 M, 30,4 ml, 30,4 mmol) y oxazol (Aldrich, 2,0 ml, 30,41 mmol) en THF (20 ml), a -78°C durante 1 hora antes de añadir *n*-butil-litio (2,5 M, 12,1 ml, 30,4 mmol) seguido de monoetilenacetal de 1,4-ciclohexanodiona (5,2 g, 33,45 mmol). Después de mantener la reacción a -78°C durante 4 horas, se añadió a la reacción HCl 1N y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche seguido de tratamiento acuoso con NaHCO_3 y EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 0%-100% con NH_3 en MeOH).

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7,66 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,76 - 2,98 (m, 2H), 2,19 - 2,48 (m, 4H), 1,86 - 2,15 (m, 2H).

Etapas B: N-([1-(4-hidroxi-4-oxazol-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida

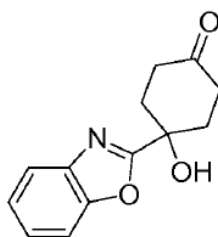


Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por aminación reductora de 4-hidroxi-4-oxazol-2-il-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

5 ^1H RMN (MeOH) δ : 8,20 - 8,32 (m, 1H), 8,10 - 8,20 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,22 (m, 1H), 4,43 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,76 - 2,96 (m, 1H), 2,52 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,21 - 2,33 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), 1,76 - 1,92 (m, 2H).

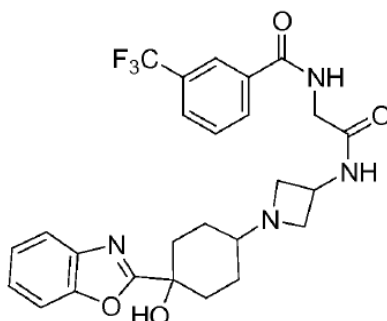
10 **Ejemplo 63: N-([1-(4-benzoxazol-2-il-4-hidroxi-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida**

Etapa A: 4-benzoxazol-2-il-4-hidroxi-ciclohexanona



25 Se preparó el compuesto del título a partir de benzoxazol (Aldrich) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 61.

30 *Etapa B: N-([1-(4-benzoxazol-2-il-4-hidroxi-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-3-trifluorometil-benzamida*

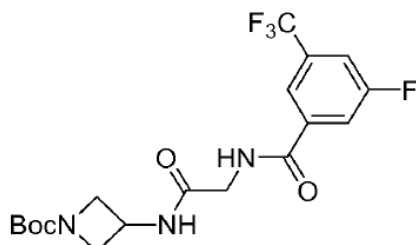


45 Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por aminación reductora de 4-benzoxazol-2-il-4-hidroxi-ciclohexanona, preparada como en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

50 ^1H RMN (MeOH) δ : 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 2H), 4,42 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 1,88 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 4H), 1,16 - 1,35 (m, 2H).

55 **Ejemplo 64: 3-fluoro-N-([1-(4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-5-trifluorometil-benzamida**

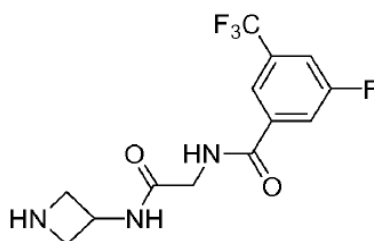
Etapa A: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-5-fluoro-benzoilamino)-acetilamino-azetidina-1-carboxílico



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por acoplamiento EDCI entre éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico (AstaTech) y ácido (5-fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (preparado mediante un método similar al de Ingersoll, A.W. *et al.*, Organic Synthesis 1932, XII, 40-2) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

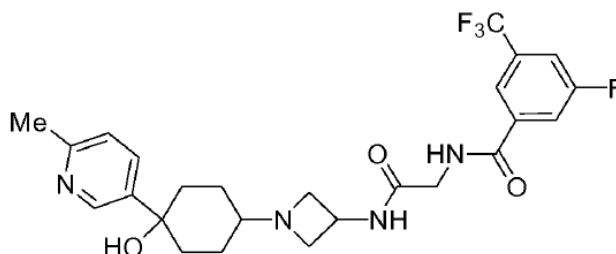
Etapa B: sal de TFA de N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-5-fluoro-benzamida



Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro por desprotección con TFA del éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$, 319; encontrado: 320 (M+H).

Etapa C: 3-fluoro-N-([1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-5-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 13, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-5-fluoro-benzamida, preparada como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

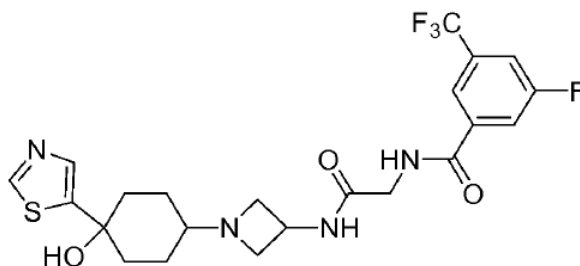
64b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,00 (s, br, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,18 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,65 (m, 4H).

Ejemplo 65: 3-fluoro-N-([1-(4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-5-trifluorometil-benzamida

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 40, y N-(azetidina-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-5-fluoro-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

20

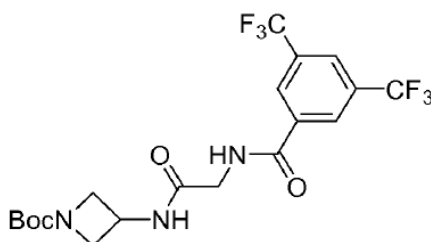
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,65 (m, J = 6,5 Hz, 2H), 3,00 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 66: N-({1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidina-3-ilcarbamoil}-metil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

25

Etapa A: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico

30



35

40

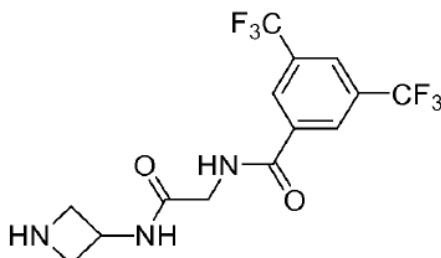
Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por acoplamiento EDCI entre éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico y ácido (3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-acético (preparado mediante un método similar al de Ingersoll, A.W. *et al.*, Organic Synthesis 1932, XII, 40-2) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$, 469; encontrado: 470 (M+H).

45

Etapa B: sal de TFA de N-(azetidina-3-ilcarbamoilmetil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida

50



55

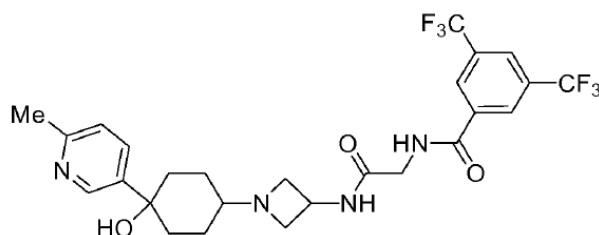
60

Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro por desprotección con TFA del éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico, preparado como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1.

65

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,88 (m, 2H)

Etapa D: *N*-([1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 13, y *N*-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida, preparada como en la etapa anterior, utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

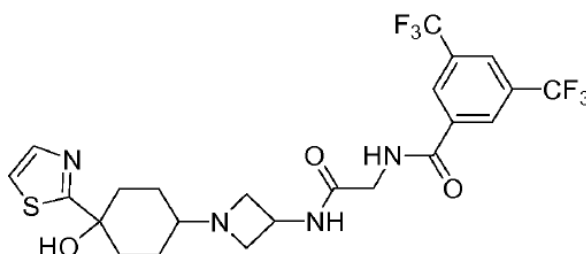
66a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

66b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, br, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 67: *N*-([1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 40, y *N*-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

67a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

67b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

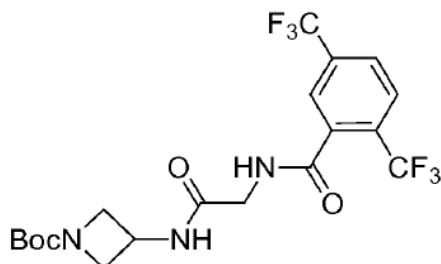
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, br, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 68: *N*-([1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-2,5-bis-trifluorometil-benzamida

Etapa A: éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(2,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por acoplamiento EDCI entre éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico y ácido (2,5-bis(trifluorometil-benzoilamino)-acético (preparado mediante un método similar al de Ingersoll, A.W. *et al.*, Organic Synthesis 1932, XII, 40-2) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

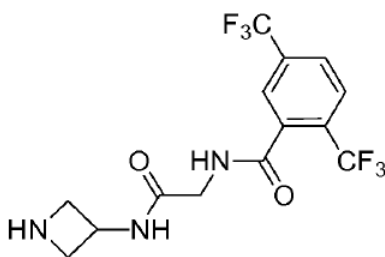
ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{19}H_{21}F_6N_3O_4$, 469; encontrado: 470 (M+H).

20

Etapa B: sal de TFA de N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-2,5-bis-trifluorometil-benzamida

25

30



35

Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro por desprotección con TFA del éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1.

40

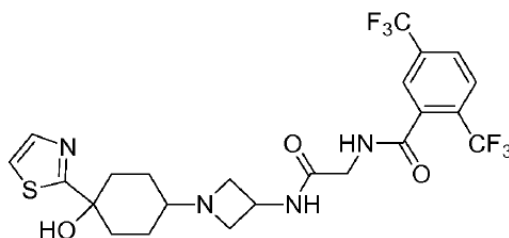
1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 7,5, 5,0 Hz, 2H), 4,30 (dt, J = 7,5, 4,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H).

45

Etapa C: N-([1-(4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-2,5-bis-trifluorometil-benzamida

50

55



60

Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco por aminación reductora de 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 40, y N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-2,5-bis-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

65

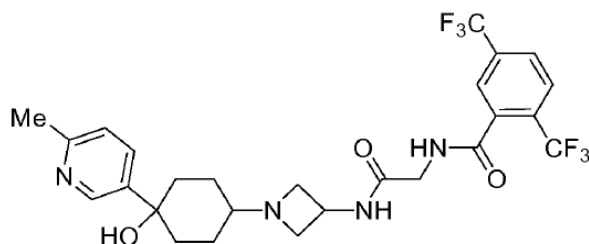
1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 69: N-([1-(4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-cianohexil)-azetidín-3-ilcarbamoil]-metil)-2,5-bis-trifluorometil-benzamida

65

5

10



15

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 13, y N-(azetidin-3-ilcarbamoilmetil)-2,5-bis-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

20

69a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

25

69b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

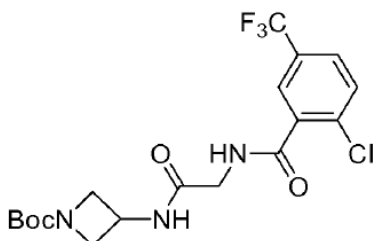
30

Ejemplo 70: 2-cloro-N-((1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexil]-azetidín-3-ilcarbamoil)-metil)-5-trifluorometil-benzamida

35

Etapa A: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico

40



45

Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por acoplamiento EDCI entre éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico y ácido (2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-acético (preparado mediante un método similar al de Ingersoll, A.W. *et al.*, Organic Synthesis 1932, XII, 40-2) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

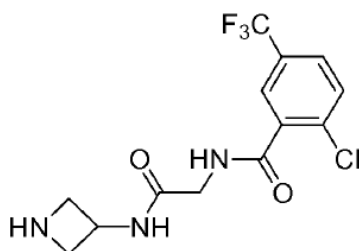
50

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 435; encontrado: 436 (M+H).

Etapa B: sal de TFA de N-(azetidín-3-ilcarbamoilmetil)-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida

55

60

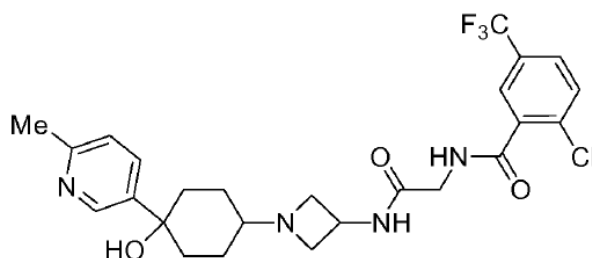


65

Se preparó el compuesto del título como un aceite incoloro por desprotección con TFA del éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-carboxílico utilizando el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1.

5 ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,45 (dt, J = 7,0, 4,5 Hz, 2H), 4,28 (dt, J = 7,0, 4,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H).

Etapa C: 2-cloro-N-([1-[4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-cianohexil]-azetidín-3-ilcarbamóil]-metil)-5-trifluorometil-benzamida



Se prepararon los compuestos del título como sólidos blancos por aminación reductora de 4-hidroxi-4-(6-metil-piridin-3-il)-ciclohexanona, preparada como en la Etapa B del Ejemplo 13, y N-(azetidín-3-ilcarbamóilmetil)-2-cloro-5-trifluorometil-benzamida utilizando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1.

70a: isómero menos polar procedente de la columna de gel de sílice,

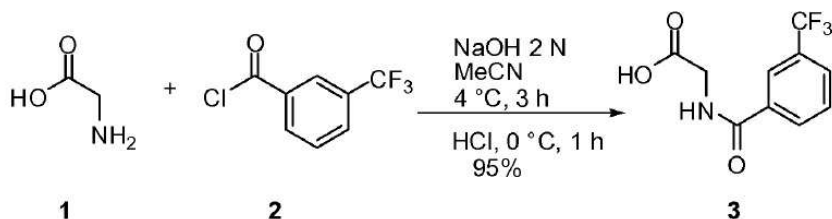
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,70 (d, br, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

70b: isómero más polar procedente de la columna de gel de sílice,

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

40 **Ejemplo 71: N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidínil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida, 40a (hemisuccinato y monohidrato de la base libre)**

Etapa A: ácido 2-(3-(trifluorometil)benzamido)acético, 3



Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
Glicina (1)	99,00	75,07	1,00	1,00	4,19	320,0 g
Cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (2)	97,00	208,57	1,38	0,98	4,12	885,0 g
Acetonitrilo	99,0	41,05	0,78		22,67	1,2 l
Hidróxido sódico	2,00 M	40,00	1,04	2,53	10,62	5,31 l
Acetonitrilo	99,0	41,05	0,78		14,17	0,75 l

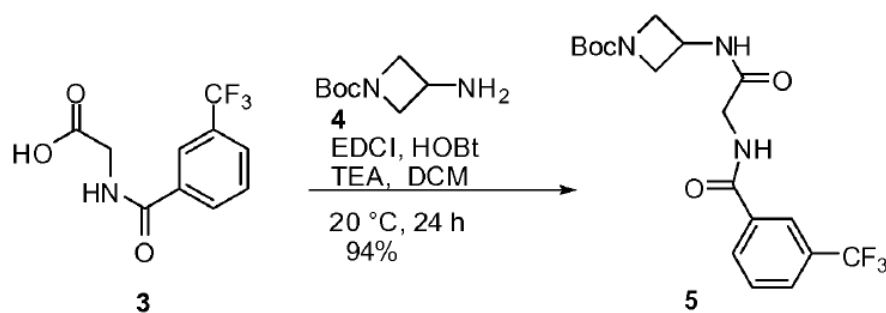
Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 12 l, equipado con un controlador termopar, agitador mecánico, manta calefactora, condensador y un adaptador de entrada/salida de nitrógeno, con glicina (**1**, Alfa Aesar) (318 g; 4,19 mol), acetonitrilo (1,2 l) y una solución de hidróxido sódico (5,31 l; 10,62 mol), y la mezcla se enfrió a 4°C con agitación. Se añadió, gota a gota durante 2 horas, una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (**2**, Alfa Aesar) (885,0 g, 4,12 mol) (640 ml) en acetonitrilo (0,75 l) (total de 1,39 l) mientras se mantenía la temperatura interna entre 4°C-6°C, y la solución ligeramente anaranjada-rosada se agitó a 4°C durante 30 minutos más. La reacción se acidificó a pH = 3 con solución concentrada de HCl al 37% (400 ml añadidos durante 30 minutos) a 0°C-6°C, y se agitó durante 1 hora a 0°C (hasta obtener una suspensión ligeramente amarillenta). El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O desionizada ("D.I.") fría (0°C) (300 ml x 2), se secó por aspiración de aire durante 2 horas, y, a continuación, se colocó en una estufa de secado a 60°C a vacío doméstico (120 mmHg) durante 20 horas para proporcionar **3** puro como un sólido blanquecino. El filtrado se extrajo con EtOAc (1 l x 2), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), y se concentraron a 66°C a vacío doméstico y, a continuación, a alto vacío (20 mmHg) para dar el producto bruto como un sólido céreo blanquecino, que se trituró y se sonicó con tolueno (1 l) y se agitó a 10°C durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos (50 ml x 2), se secó en una estufa de vacío a 50°C a vacío doméstico para proporcionar el compuesto del título, **3**, puro adicional como un sólido blanquecino. La estructura de **3** se confirmó con su ¹H-RMN.

*Etapa B: éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico, **5***

20

25

30



35

40

Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
3	99,0	247,17	1,00	1,00	2,40	600,0 g
N-Boc-3-(amino)azetidina (4)	98,00	172,23	1,38	1,06	2,55	448,0 g
HOBT	98,00	135,13	1,00	0,117	0,28	37,7 g
EDCI	99,00	191,70	1,02	1,42	3,41	660,0 g
Trietilamina	99,0	101,19	0,73	1,30	3,13	0,44 l
Diclorometano	99,0	84,93	1,32		135,91	8,8 l

45

50

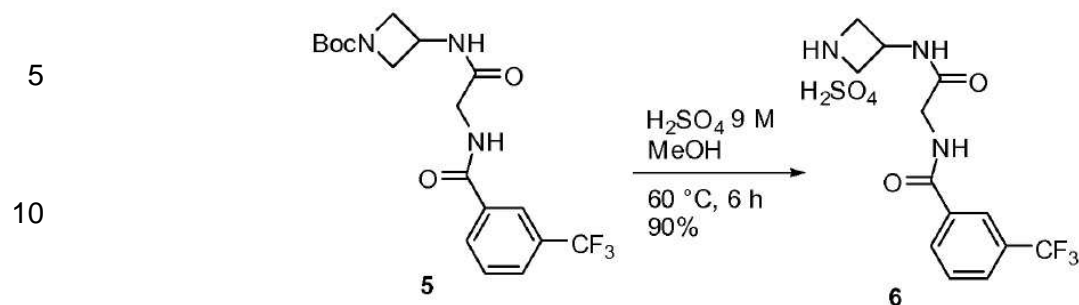
Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 12 l, equipado con un controlador termopar, agitador mecánico, manta calefactora, condensador y un adaptador de entrada de nitrógeno, con ácido **3**, preparado como en la etapa anterior (600 g; 2,40 mol), diclorometano (8,8 l), TEA (440 ml; 3,13 mol), N-Boc-3-(amino)azetidina (**4**, CNH Technologies, Inc.) (448 g; 2,55 mol) y HOBT (37,7 g; 0,28 mol, AK Scientific), y se agitó la mezcla a 20°C durante 5 minutos, se añadió EDCI (506 g; 2,64 mol; 1,1 eq, AK Scientific) en una porción. Se agitó la mezcla a 20°C durante 6 horas más. Se añadió más EDCI (120,0 g, 0,626 mol, 0,26 eq) y la reacción se agitó a 20°C durante 20 horas. Se añadió de nuevo EDCI (33,3 g; 0,174 mol; 0,05 eq) en la hora 21^a y la reacción se agitó a 20°C durante 4 horas más. La reacción se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (4 l x 2) (pH acuoso = 9) y salmuera (3 l x 2), y la fase orgánica separada se concentró a 60°C a vacío doméstico (120 mmHg) y, a continuación, a alto vacío (20 mmHg) para dar **5** bruto como un jarabe amarillento poco espeso.

55

60

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 12 l, equipado con un controlador termopar, agitador mecánico, manta calefactora, condensador y un adaptador de entrada de nitrógeno, con una solución caliente (60°C) de **5** bruto en EtOAc (3,1 l) y se calentó la mezcla a 73°C con agitación, mientras se añadía heptano caliente (60°C) (10,0 l) en cinco porciones (2 l x 5) durante 30 minutos. La solución turbia ligeramente blanca resultante se agitó a 73°C durante 10 minutos. Se quitó la manta calefactora y la mezcla se enfrió gradualmente a 20°C durante 3 horas, y adicionalmente a 10°C en un baño de agua y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexanos (300 ml x 2), se secó por aspiración de aire y, a continuación, se colocó en una estufa de secado a 50°C a vacío doméstico durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título, **5**, puro como un sólido cristalino blanquecino. La estructura de **5** se confirmó mediante ¹H-RMN.

*Etapa C: sal de sulfato de N-(azetidina-3-ilcarbamoylmetil)-3-trifluorometil-benzamida, **6***



15

Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
5	99,60	401,39	1,00	1,0	1,08	434,0 g
Ácido sulfúrico	48,0 (9,03 M)	98,08	1,11	1,25	1,35	150 ml
Metanol	99,0	32,04	0,79		86,48	3,5 l
Bicarbonato sódico	99,0	84,01	2,17	4,63	5,00	420,0 g

20

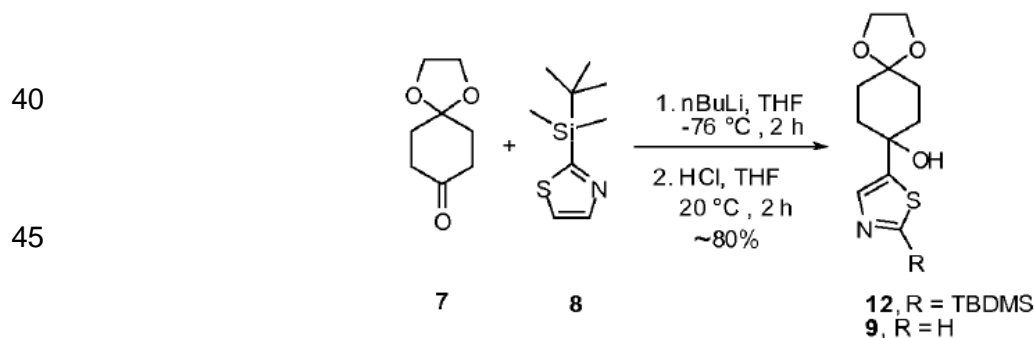
25

30

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 12 l, equipado con un termopar, un agitador mecánico, un condensador y un adaptador de entrada de nitrógeno, con el producto intermedio **5** protegido con Boc, preparado como en la etapa anterior (434 g; 1,08 mol) y metanol (3,5 l) y la solución se agitó a 20°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió, gota a gota durante 3 minutos, una solución de H₂SO₄ 9 M (140 ml; 1,26 mol) y, a continuación, se calentó la mezcla a 60°C y se agitó durante 6 horas. La reacción se enfrió a 40°C y se añadió NaHCO₃ (420 g; 5,00 mol) en una porción y se agitó a 12°C-16°C durante 1 hora. El sólido blanco se separó por filtración y se lavó con MeOH (200 ml x 3) y, a continuación, se desechó después de comprobarse mediante HPLC. El filtrado (total de aproximadamente 4,0 l) se concentró a 50°C a alto vacío (20 mmHg) y se añadió MeOH (1 l) una vez para proporcionar el compuesto del título, **6**, bruto como un sólido blanquecino espumoso, que se mantuvo a 0°C en oscuridad en atmósfera de N₂ y se utilizó para la posterior reacción sin purificación adicional. La estructura del compuesto **6** se confirmó mediante ¹H-RMN.

35

Etapa D: 8-tiazol-5-il-1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-ol, 9



50

Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
monoetenacetal de 1,4-ciclohexadiona (7)	98,00	156,18	1,00	1,0	1,25	200,0 g
2-(t-butildimetilsilil)-tiazol (8)	98,0	199,39	0,98	1,0	1,25	255,3 g
n-BuLi (en ciclohexano)	2,0 M	64,06	0,77	1,28	1,60	800,0 ml
THF	99,9	72,11	0,89	19,2	29,2	0,5 l + 1,5 l x2
HCl	1,0 M	181,31	1,00	1,08	1,65	165,0 ml

55

60

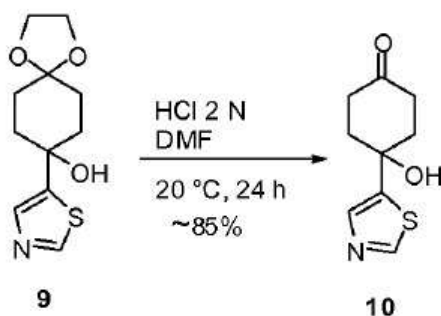
65

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 12 l, equipado con un termopar, un agitador mecánico, un embudo de goteo de igualación de presión, un septo y un adaptador de entrada/salida de nitrógeno, con THF (0,5 l) y se enfrió a -50°C. Se añadió butil-litio (800 ml, 1,60 mol, 2,0 M en ciclohexano), mediante una cánula, con presión de nitrógeno moderada. Se añadió, gota a gota durante 45 minutos, una solución de 2-(t-butildimetilsilil)-tiazol (255,3 g, 1,25 mol, Synthonix) en THF (1,5 l) mientras se mantenía la temperatura interna entre -51°C y -48°C. La solución de color amarillo verdoso transparente resultante se agitó a una temperatura entre -50°C y -53°C durante 30 minutos y, a continuación, se enfrió a -73°C. Se añadió, gota a gota durante 50 minutos, una solución de monoetenacetal de 1,4-ciclohexadiona (200,0 g; 1,25 moles, AK Scientific) en THF (1,5 l), y se agitó la mezcla a

-76°C durante 2 horas. El desarrollo de la reacción se supervisó mediante HPLC y LC-MS. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (1,0 l), y, a continuación, se diluyó con H₂O D.I. (2,0 l) y EtOAc (3,5 l) con agitación rápida. El baño de hielo seco se sustituyó con un baño de agua y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 l), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (800 ml) y, a continuación, se concentró a 68°C a alto vacío (20 mmHg) para proporcionar el producto intermedio **12** bruto como un aceite espeso ligeramente pardusco.

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 2 l, con una solución del anterior **12** bruto (472,7 g) en THF (2 l), se añadió HCl 1,0 N (165 ml, 0,165 mol) en una porción y se agitó la mezcla a 28°C-24°C durante 2 horas. El desarrollo de la reacción se supervisó mediante HPLC y LC-MS. La reacción se enfrió a 0°C, el pH de la mezcla se ajustó 9-10 mediante adición de NaOH 1N (220 ml) y, a continuación, el disolvente se concentró a 60°C a alto vacío (20 mmHg). El material resultante se disolvió en EtOAc (4 l) y se lavó con NaHCO₃ saturado (800 ml). Después de la separación de fases, se añadió NaCl sólido a la fase acuosa, que se extrajo con EtOAc (2 l) nuevamente. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a 68°C a alto vacío (20 mmHg) para proporcionar el producto, **9**, bruto como un sólido céreo blanquecino. El producto **9** bruto (352,4 g) se suspendió en hexano (1,5 l) y, a continuación, se agitó a 20°C con sonicación durante 20 minutos; el sólido blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (300 ml x 2), se secó al aire y, a continuación, se colocó en una estufa de secado a 60°C durante 20 horas para proporcionar **9** puro como un sólido cristalino blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura del compuesto **9** se confirmó mediante ¹H RMN.

Etapa E: 4-hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona, **10**

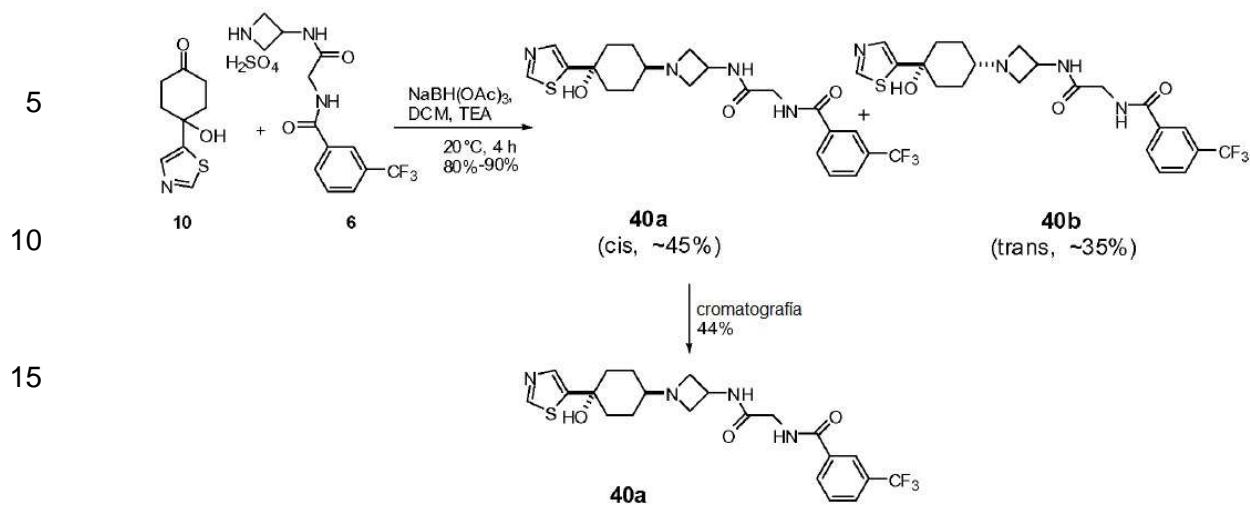


Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
Cetal 9	99,0	241,31	1,0	1,0	1,30	316,3 g
DMF	99,0	73,10	0,994	1,56	3,08	238,0 ml
HCl	2,0 N	36,46	1,0	1,14	2,26	1,13 l

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 5 l, equipado con un termopar, un agitador mecánico, un condensador y un adaptador de entrada/salida de nitrógeno, con cetal **9**, preparado como en la etapa anterior, (316,3 g, 1,30 mol) y DMF (238,0 ml) con agitación. Se añadió durante 2 minutos una solución de HCl 2 N (1,13 l, 2,26 mol); se agitó la mezcla a 26°C durante 5 minutos, se calentó hasta 60°C, y se agitó durante 3 horas. El desarrollo de la reacción se supervisó mediante HPLC y LC-MS. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de agua helada, y la fase acuosa (pH = 2~3) se ajustó a pH alcalino (pH = 10~11) añadiendo, gota a gota, solución de NaOH 4N con agitación rápida. La suspensión alcalina resultante se agitó a 0°C durante 1 hora; el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría (100 ml), se secó por aspiración de aire durante 1 hora, y, a continuación, se colocó en una estufa de secado a vacío doméstico (120 mmHg) a 50°C durante 48 horas para proporcionar el compuesto del título, **10**, como un sólido cristalino beige.

El filtrado se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (1 l x 4). El extracto combinado se lavó con salmuera (500 ml) y se concentró a 68°C a alto vacío (20 mmHg) durante 1 hora para proporcionar **10** impuro recuperado como un sólido céreo de color naranja. Este **10** impuro se suspendió en EtOAc/hexanos (100/200, ml/ml) a 66°C con sonicación y, a continuación, se agitó a 20°C durante 1 hora. El sólido amarillento brillante se recogió por filtración, se lavó con hexano (50 ml x 2), se secó al aire y, a continuación, se colocó en una estufa de secado a vacío doméstico (120 mmHg) a 50°C durante 20 horas para proporcionar una cantidad adicional del compuesto del título, **10**, más puro, como un sólido amarillento. La estructura del compuesto **10** se confirmó mediante ¹H RMN.

Etapa F: N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidini]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida, **40a**



25

Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
6 (sal de H ₂ SO ₄)	90,0	301,10	1,00	1,03	0,87	291,04 g
Cetona 10	98,0	197,26	1,00	1,0	0,845	170,0 g
Triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc) ₃)	95,0	211,94	1,00	1,23	1,04	231,76 g
MeCN	99,9	41,05	0,78		92,1	4,82 l

30

35

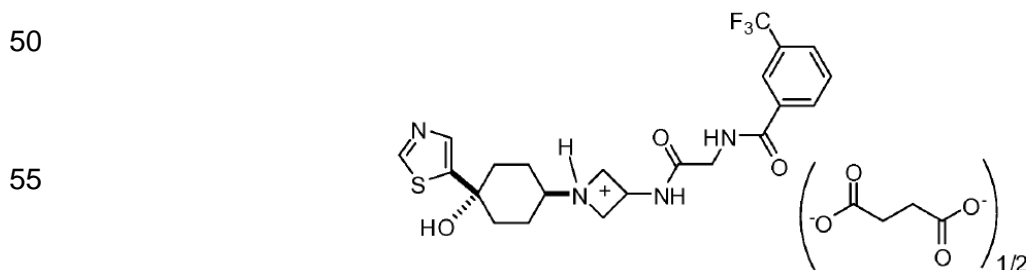
Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 22 l, equipado con un termopar, un agitador mecánico, un condensador y un adaptador de entrada/salida de nitrógeno, con sal de H₂SO₄ **6**, preparada como en la Etapa C de este ejemplo (291,04 g, 0,870 mol), MeCN (4,82 l) y cetona **10**, preparada como en la etapa anterior, (170,0 g, 0,845 mol). La suspensión ligeramente amarillenta se agitó a 16°C durante 10 minutos y, a continuación, se trató con NaBH(OAc)₃ (231,76 g, 1,04 mol, Alfa Asear) añadido durante 5 minutos y la mezcla se agitó a 28°C-20°C durante 2 horas. El desarrollo de la reacción se supervisó mediante HPLC y LC-MS. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de NaHCO₃ saturado (2,5 l), seguido de adición de EtOAc (2,5 l), y la mezcla resultante se agitó rápidamente durante 10 minutos. Después de la separación de fases, la fase acuosa (pH = 8-9) se extrajo con EtOAc (2,0 l), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2,0 l) y se concentró a 66°C a alto vacío (20 mmHg) para proporcionar una mezcla de **40a** y **40b** como un sólido espumoso blanco.

40

45

La mezcla 40a/40b bruta anterior se separó con un sistema de HPLC preparativa Combi Flash® Companion® XL utilizando una columna de fase normal Redi Sep® (9 x 1,5 Kg), y se eluyó con NH₃ 7N en MeOH/EtOAc (de 0%/100% a 6,5%/93,5% con un caudal = 300 ml/min y supervisado a una UV_{máx} = 230 nm), para proporcionar la base libre **40a** pura como un sólido espumoso blanco. La estructura del compuesto **40a** se confirmó mediante ¹H RMN.

Etapa G: hemisuccinato de N-[2-([1-*trans*-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil)amino]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida



60

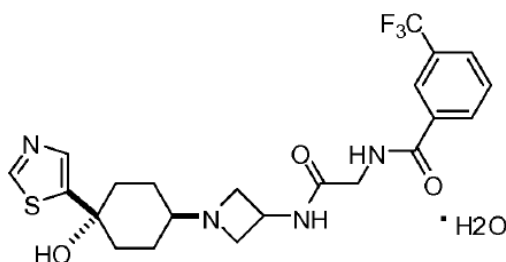
65

Nombre del compuesto / reactivo	Pureza (%)	PM	d (g/ml)	eq.	mol	p. o vol.
40a (base libre)	99,0	482,53	1,00	1,0	0,872	420,5 g
Ácido succínico	98,8	118,09	1,56	0,51	0,444	52,48 g
EtOAc	99,0	88,11	0,90	19,7	17,2	1,682 l
EtOH	99,99	46,07	0,79	8,29	7,22	0,425 l

Se cargó un matraz de fondo redondo, de 4 bocas y 5 l, equipado con un termopar, un agitador mecánico, un embudo de adición, un condensador, y un adaptador de entrada de nitrógeno, con la base libre **40a** (420,5 g, 0,872 mol), preparada como en la etapa anterior, ácido succínico (52,48 g; 0,444 moles) y EtOAc (1,682 l). La solución se calentó a 63°C con agitación en atmósfera de nitrógeno, y se añadió EtOH (0,421 l) con agitación hasta que el ácido succínico se disolvió completamente hasta convertirse en una solución transparente. La solución se enfrió gradualmente a 20°C y se agitó durante 2 horas; se enfrió adicionalmente a 5°C y se agitó durante una hora más. El sólido se recogió por filtración y, a continuación, se colocó en una estufa de vacío a 65°C durante 72 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. La estructura de la sal hemisuccinato de **40a** se confirmó mediante ¹H RMN.

Etapa H: Cristalización de **40a** (monohidrato de la base libre) a partir del hemisuccinato:

Monohidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida **40a**



Se cargó un matraz Erlenmeyer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética, una placa de agitación magnética y un embudo de adición de 125 ml, con la sal hemisuccinato **40a** (2,53 g, 0,872 mol), preparada como en la etapa anterior, y 12 ml de agua. A la solución resultante, se añadió NaOH 0,2 N (58 ml), con agitación, durante un período de 4 horas. La suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración y se secó en condiciones ambientales de laboratorio para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

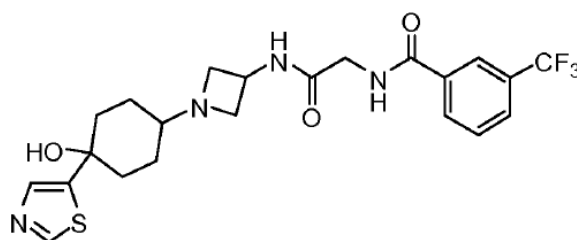
Etapa I: Cristalización de **40a** (monohidrato de la base libre) a partir de la base libre

Monohidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida **40a**

Se cargó un vial de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética, colocada sobre una placa calentadora de agitación magnética, con 10 mg de base libre **40a**, como se aisló anteriormente en la etapa F de este ejemplo, y 0,1 ml de metiletilcetona. La suspensión resultante se calentó a reflujo hasta que se disolvió el compuesto (unos minutos). Se quitó la barra de agitación y se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente. Al cabo de un día, precipitó de la solución un material cristalino. El sobrenadante se aspiró con una pipeta y los cristales se secaron al aire en condiciones ambientales de laboratorio durante 1 día para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

Ejemplo 72: Monohidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (monohidrato de la base libre 40a)

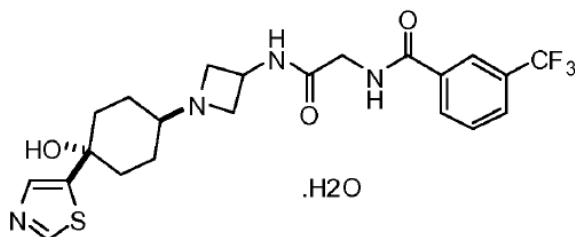
Etapa A: N-[2-([1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida



Se añadió a un reactor de inertizado N-[2-(3-azetidilamino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (3,44 kg, 4,8 p/p% en 2-MeTHF, 0,548 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF, 3,3 kg). Se añadió 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)-ciclohexanona (108,1 g, 0,537 mol). Se añadió Pt/C al 5% húmedo (213,8 g). El reactor se aclaró tres veces con N₂, a continuación se aclaró tres veces con H₂ y se agitó energicamente durante 12 horas a 25°C y a 1 bar de H₂. El catalizador se filtró y el licor madre se enfrió a 15°C. Se añadió HCl 1N (866 ml) al licor madre. Se añadió agua

(510 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se dejó que las capas se separasen durante 30 minutos y se extrajo la capa orgánica. Se añadieron a la capa acuosa 607 ml de acetato de isopropilo (iPrOAc) y se agitó durante 10 minutos. Se dejó que las capas se separasen y se extrajo la capa orgánica. Se añadió a la capa acuosa iPrOAc (607 ml) y se agitó durante 10 minutos; se dejó que las capas se separasen y se extrajo la capa orgánica. Se añadieron a la capa acuosa 790 ml de iPrOAc. A continuación, se añadió NaOH al 50% (75,10 g). Se calentó la mezcla a 55°C, se agitó durante 30 minutos a 55°C, se enfrió a 25°C durante 2 horas y se agitó durante 3 horas a 25°C. El precipitado se filtró, se lavó con 152 ml de iPrOAc y, a continuación, se lavó tres veces con 152 ml de agua. El precipitado se secó durante 20 horas a 40°C a vacío y atmósfera de N₂ para proporcionar el compuesto del título.

Etapa B: Monohidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida



Se preparó solución 1 de la siguiente manera: se añadieron 3.000 ml de metilisobutilcetona (MIK) y 8,17 ml de agua a un matraz de 4 bocas y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (394 g), preparada como en la etapa anterior, y 1.500 ml de solución 1 a un matraz de 4 bocas y se calentó a 80°C. El material insoluble se separó por filtración, se lavó con 80 ml de solución 1 y el filtrado se añadió a la mezcla de reacción. Se destiló la solución 1 a presión atmosférica para proporcionar 790 ml y se añadieron a la mezcla de reacción estos 790 ml de solución 1. La mezcla de reacción se enfrió con agitación a 0°C. Cristalizó un precipitado a partir de la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con MIK (2 x 130 ml) y se secó durante 20 horas a 40°C a vacío y atmósfera de N₂ para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido blanco.

Recristalización. Se añadieron a un reactor MIK (37,6 ml) y agua (4 ml) y se agitó durante 30 minutos a 25°C. Se dejó que las capas se separasen durante 30 minutos y se eliminó la capa acuosa. Se añadió hidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida bruto (10 g) y la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 94°C a una velocidad de 0,5°C/min y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con una curva de enfriamiento lineal durante 11 horas hasta 0°C y se agitó durante 2 horas a 0°C para proporcionar un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con 4 ml de MIK y se secó durante 20 horas a 30°C a vacío y atmósfera de N₂ para proporcionar el compuesto del título, hidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida, como un sólido blanco.

Ejemplo 73: Datos de difracción de rayos X en polvo para el monohidrato de N-[2-([1-[trans-4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-3-azetidil]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (monohidrato de la base libre 40a)

Con el fin de minimizar los posibles efectos de la orientación preferente, se trituró con moderación una muestra de **40a** (monohidrato de la base libre) utilizando un mortero de ágata y una mano de mortero para reducir el tamaño de las partículas. El **40a** (monohidrato de la base libre) se analizó tanto sin tratar como triturado. Se compararon los diagramas de difracción para verificar que no se había producido ningún cambio en la forma del cristal debido a la molienda.

El análisis se realizó utilizando un difractómetro Philips X'Pert Pro MPD (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos). Cada muestra se volvió a cargar y se analizó en un porta-muestras de 16 mm. Mediante el detector X-Celerator (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos), se exploró cada muestra de 3 a 35 °2θ a un tamaño de paso de 0,0165 °2θ y un tiempo por paso de 10,16 segundos. La velocidad de exploración efectiva fue 0,2067 °/s. Se emplearon ajustes de voltaje y corriente del instrumento de 45 kV y 40 mA.

En la Figura 1 se presenta una comparación de los diagramas de difracción de las muestras no tratada y triturada. Los datos mostraron que se produjo una orientación preferente significativa para la muestra no tratada como lo demuestran los fuertes picos a aproximadamente 7,4, 14,8 y 22,3 °2θ. Esta orientación preferente se redujo significativamente por la molienda. En la Figura 2 se presenta una visualización separada del diagrama de difracción de la muestra triturada. En la Tabla 1 se presenta una tabla de las correspondientes distancias interplanares y valores °2θ para los picos de difracción de la muestra triturada de **40a** (monohidrato de la base libre) con intensidades relativas > 5%.

Tabla 1. Distancias interplanares y valores $^{\circ}2\theta$ de los picos de difracción de JNJ-41443532-ZAF, lote 32641161

JNJ-41443532-ZAF, Lote 32641161	
Posición [$^{\circ}2\theta$]	Distancia interplanar [Å]
7,0	12,6
7,4	12,0
9,3	9,50
11,0	8,02
12,6	7,04
14,3	6,21
14,4	6,13
14,8	5,99
15,3	5,80
17,1	5,20
17,4	5,10
18,3	4,85
18,7	4,75
19,2	4,62
19,7	4,51
21,3	4,17
21,8	4,08
22,2	4,00
22,9	3,89
23,5	3,79
23,9	3,73
24,5	3,64
24,7	3,60
25,3	3,51
26,3	3,39
28,2	3,17
28,8	3,10
29,5	3,03

Ejemplo 74: 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 de la línea celular monocítica humana THP-1 de la colección americana de cultivos tipo (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 (RPMI: medio de crecimiento para cultivo celular Roswell Park Memorial Institute Medium) complementado con suero bovino fetal al 10% en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada a 37°C. La densidad celular se mantuvo entre 0,5 x 10⁶ células/ml.

Las células THP-1 se incubaron con MCP-1 marcada con ¹²⁵I 0,5 nM (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. Se realizó el recuento de placas en un contador de centelleo y luminiscencia TopCount NXT, (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.). Se restaron los valores testigo (sólo tampón) de todos los valores y los valores tratados con fármaco se compararon con los valores tratados con vehículo. Para la unión no específica se utilizó MCP-1 1 µM fría.

En la Tabla 2 aparecen los valores de CI₅₀ para la inhibición de la unión de MCP-1 a CCR2 obtenidos para los compuestos de ensayo de la invención. Cuando no se obtuvo un valor de CI₅₀ para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona a una concentración de ensayo de 25 µM.

Tabla 2: CI_{50} de la inhibición de la unión de MCP-1

Ejemplo	Unión a CCR2 (nM)
1a	44
2	290
3a	210
4a	71
5a	18
6a	190
7a	1.900
8	26
9	49
10	17
11	28
12	170
13a	45
14a	215
15	190
16	6.450
17	6.400
18	120
19	4.300
20	6.900
21	7.500
22	2.300
23	14.500
24	1.600
25a	3.100
26	300
27a	650
28a	1.100
29a	24.000
30a	5300
31a	440
32	2.700
33a	62
34a	51
35a	240
36a	3,8
37	110
38a	370
39a	13
40a	37
41a	200
42a	78
43a	57
44a	340
45a	41
46	660
47a	260
48	560
49	260
50	560
51	3.300
52	73

53	4,0
54	280
55	1.200
56	310
57a	36
58a	90
59	790
60	230
61	100
62	950
63	1.000
64a	37
65	70
66a	330
67a	370
68	500
69a	240
70a	590

Ejemplo 75: Animales.

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

Ejemplo 76: Ensayo murino de migración celular *in vivo*.

Se administró a los animales por vía oral vehículo o antagonistas de CCR2 a 3, 10 y 30 mg/kg dos veces al día. Se sometió a los animales a anestesia y laparotomía. Se eventró suavemente un asa distal del intestino delgado (5 cm de longitud) sobre una gasa estéril húmeda. Se administró, gota a gota, a la serosa del bucle eventrado MCP-1 humana sintética (1 mg/100 ml de PBS estéril) o PBS solo. Se colocó un nudo de sutura en el mesenterio para marcar el final de la zona tratada. Veinticuatro horas más tarde, se sacrificó al animal y se extrajo el segmento de intestino más la región adyacente. Se abrió el tejido a lo largo del borde mesentérico, se inmovilizó plano y se eliminó la mucosa. La capa de músculo restante se fijó brevemente en EtOH al 100% y, a continuación, se tiñó mediante reactivo de Hanks-Yates para detectar las células inmunitarias que contenían 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. Se descubrió que el compuesto del Ejemplo 40 era eficaz en el bloqueo de la migración celular.

Ejemplo 77: Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones.

Se administró a los animales por vía oral vehículo o antagonistas de CCR2 a 3, 10, 30 y 100 mg/kg dos veces al día. Una hora más tarde, se inyectó a los animales por vía intraperitoneal tioglicolato estéril (25 ml/kg, i.p., Sigma) para inducir la peritonitis. Se trató a los animales por vía oral dos veces al día con vehículo o antagonistas de CCR2. En el instante temporal 72 horas, se lavaron las cavidades peritoneales con 10 ml de solución salina estéril. Los recuentos de células totales en el líquido de lavado peritoneal se realizaron con un microscopio y la diferenciación celular se realizó mediante análisis citospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato se calculó comparando el cambio en el número de leucocitos de los ratones tratados con antagonistas de CCR2 con los ratones tratados con vehículo. A 10 mpk, por vía oral, dos veces al día, el compuesto del Ejemplo 40 demostró tener > 50% de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato.

Ejemplo 78: Atracción de monocitos hacia las vías respiratorias de ratones inducida por MCP-1.

Se trató a los animales por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3, 10 y 30 mg/kg dos veces al día. Una hora más tarde, se administraron a los animales por vía intranasal 4 µg de MCP-1 en solución salina estéril.

Se trató a los animales por vía oral dos veces al día con vehículo o antagonistas de CCR2. Al cabo de 48 horas, se sacrificó a los ratones mediante inyección intraperitoneal de solución de anestesia (pentobarbital sódico Sleepaway). Se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) total con 1,4 ml de PBS enfriado en hielo que contenía EDTA 3 mM. Los recuentos de células totales en el líquido de lavado BAL se realizaron con un microscopio y la diferenciación celular se realizó mediante análisis cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición se calculó 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%. A 10 mpk, por vía oral, dos veces al día, el compuesto del Ejemplo 40 demostró tener una inhibición > 50%.

Ejemplo 79: Insulinorresistencia y obesidad inducida por una dieta rica en grasas en ratones.

Se indujo la obesidad en los animales mediante una dieta rica en grasas que obtenía aproximadamente el 60% de las calorías a partir de lípidos (D-12492; Research Diets Inc.), durante 10 - 24 semanas a la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, los animales se alimentaron con una dieta granulada normal, en la que el 5% de las calorías se proporcionaba en forma de grasa. Se asignaron al azar los animales obesos por el peso corporal y la masa adiposa. Se trató a los animales obesos por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3, 10 y 30 mg/kg, dos veces al día. Se supervisaron el peso corporal y la ingesta de alimentos, y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. Se determinó la masa corporal con un analizador de RMN (Burker MiniSpec). Se llevó a cabo la prueba de tolerancia a la insulina en los animales sometidos a ayuno durante 3 horas. Después de una inyección de bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (1,5 U/kg), se midieron las concentraciones de glucosa en sangre utilizando un glucómetro antes y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección. Se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa después de una noche (17 horas) de ayuno. Se midieron las concentraciones de glucosa en sangre antes y 15, 30, 60, 90, 120 minutos después de una dosis oral de glucosa disuelta en agua (1 g/kg). Se supervisó el análisis del gasto energético con un sistema completo de monitorización de animales de laboratorio. Al cabo de 40 días de tratamiento con vehículo o antagonistas de CCR2, se sacrificó a los animales por asfixia con CO₂. Se calculó el porcentaje de pérdida de peso comparando los cambios en el peso corporal de los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo. A 10 mpk, por vía oral, dos veces al día, el compuesto del Ejemplo 40 demostró reducir el peso corporal > 8%.

Ejemplo 80: Modelo de ratón de asma alérgica.

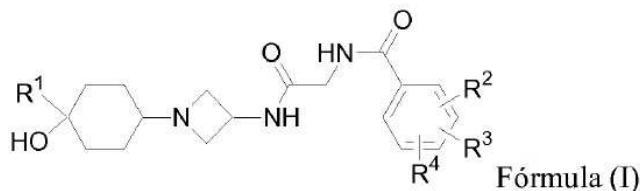
Se sensibilizó a los animales mediante inyección intraperitoneal de 10 µg de ovoalbúmina de pollo (OVA) absorbida a 1 mg de Imject® en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) los días 0 y 5. Los animales de control recibieron PBS i.p. Se provocó a los animales inmunizados con OVA mediante inhalación de aerosol de OVA al 0,5% durante 10 minutos con un nebulizador ultrasónico los días 12, 16 y 20. Se provocó a los animales de control con PBS de manera similar. Los animales sensibilizados con OVA recibieron vehículo (Methocel al 0,5%) o antagonistas de CCR2 por vía oral a 3, 10, 30 mg/kg dos veces al día a partir de los días 9-20 y una vez al día el día 21, 2 horas antes del sacrificio. Se administraron por vía oral dexametasona (5 mg/kg) y Montelukast (1 mg/kg) una vez al día. El día 21, 2 horas después de la última dosis de los compuestos CCR2, se midió la reactividad bronquial a la metacolina en aerosol utilizando un pletismógrafo corporal Buxco. El día 21 se sacrificó a los animales. Se recogió líquido de lavado broncoalveolar (1 ml) y se realizó el recuento de células totales. Se determinó el número de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos mediante análisis cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición del recuento total de leucocitos del BAL (y el recuento de eosinófilos) se calculó comparando los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si la inhibición alcanza el 30%. A 10 mpk, por vía oral, dos veces al día, el compuesto del Ejemplo 40 demostró ser eficaz en la reducción del recuento de células. Aunque la precedente memoria descriptiva ilustra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que pertenezcan al alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I)

5

10

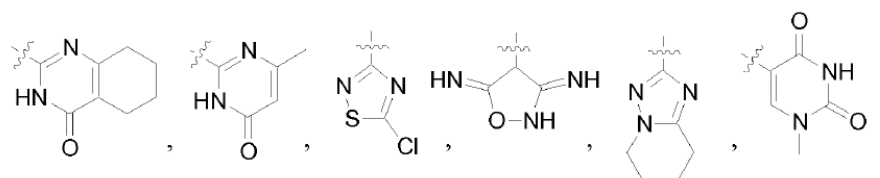


en el que:

15

R¹ es

20



25

piridilo, piridil-*N*-óxido, 1*H*-piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo;

30

en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquiloC₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, NHCOalquiloC₍₁₋₄₎, NHCONH₂, NHCONHalquiloC₍₁₋₄₎ y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; o en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; o en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, o en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; o en el que dicho 1*H*-piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, y CH₂CH₂OH, o dicho 1*H*-piridin-2-onilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; o en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con CCl₃, o pirrolidinilo, o como alternativa ambos hidrógenos en dicho átomo de carbono de dicho [1,2,4]oxadiazolilo pueden estar sustituidos por un grupo oxo;

40

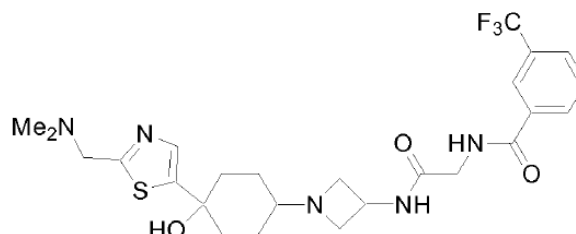
45

R² es alquiloC₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquiloC₍₃₋₆₎, heterociclilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H, u OalquiloC₍₁₋₄₎;

50

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

55



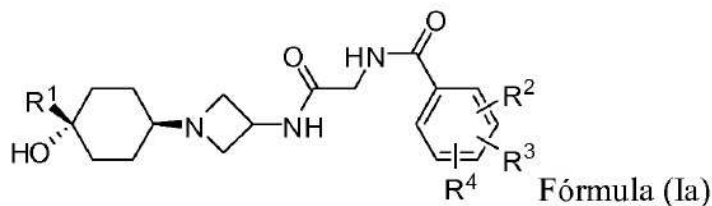
60

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

2. Compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (Ia)

65

5



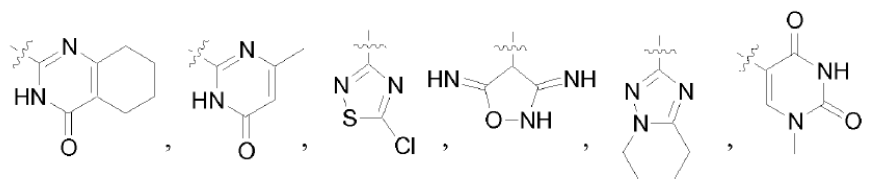
10

en el que:

15

R¹ es

20



25

piridilo, piridil-*N*-óxido, 1*H*-piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquiloC₍₁₋₄₎, NHCO₂H, NHCO₂alquiloC₍₁₋₄₎, NHCOalquiloC₍₁₋₄₎, NHCONH₂, NHCONHalquiloC₍₁₋₄₎, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; o en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; o en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, o en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; o en el que dicho 1*H*-piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, y CH₂CH₂OH, o dicho 1*H*-piridin-2-onilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; o en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con CCl₃, o pirrolidinilo, o como alternativa ambos hidrógenos en dicho átomo de carbono de dicho [1,2,4]oxadiazolilo pueden estar sustituidos por un grupo oxo;

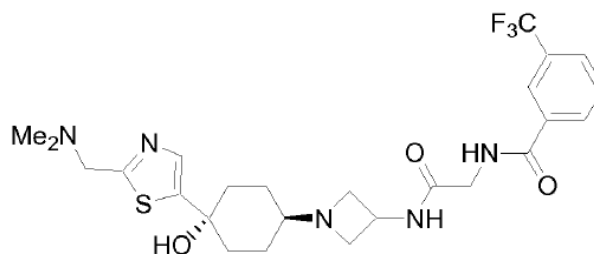
40

R² es alquiloC₍₁₋₄₎, NH₂, NO₂, NHCH₂CH₂OH, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, N(SO₂CH₃)₂, CN, F, Cl, Br, CF₃, cicloalquiloC₍₃₋₆₎, heterociclilo, OCF₃, OCF₂H, CF₂H, u OalquiloC₍₁₋₄₎;

45

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

50



55

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

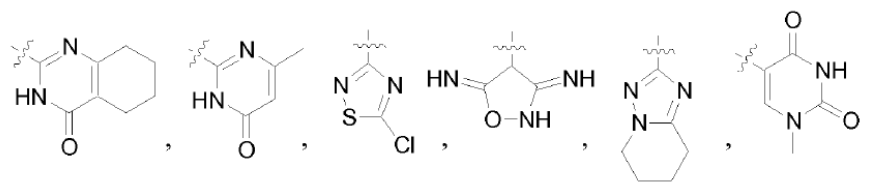
60

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

65

R¹ es

5



10 piridilo, piridil-*N*-óxido, 1*H*-piridin-2-onilo, indolilo, pirazinilo, 3-*H*-tiazol-2-onilo, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN, CO₂H, CONH₂, NHCO₂C₍₀₋₄₎alquilo, N(SO₂CH₃)₂, NHSO₂CH₃, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NHalquiloC₍₁₋₄₎, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃; en el que dicho 1*H*-piridin-2-onilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₂CN, alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CF₃, y CH₂CH₂OH, o dicho 1*H*-piridin-2-onilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos metilo; en el que dicho [1,2,4]oxadiazolilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono con CCl₃, o pirrolidinilo, o como alternativa ambos hidrógenos en dicho átomo de carbono de dicho [1,2,4]oxadiazolilo pueden estar sustituidos por un grupo oxo;

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

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

R⁴ es H, OCH₃ o F;

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

35

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

40

R¹ es piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo, piridil-*N*-óxido, o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, alquiloC₍₁₋₄₎, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, alquiloC₍₁₋₄₎OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, pirrolidinilo, OH, NH₂, NHCN y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br u OCH₃;

45

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

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

R⁴ es H o F;

50

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

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que:

55

R¹ es piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo o piridil-*N*-óxido está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OalquiloC₍₁₋₄₎, OcicloalquiloC₍₃₋₆₎, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, alquiloC₍₁₋₄₎, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂OH, Si(CH₃)₃, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, OH, NH₂, N(alquiloC₍₁₋₄₎)₂, pirrolidinilo, OalquiloC₍₁₋₄₎, NHCN, o dicho tiazolilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br;

65

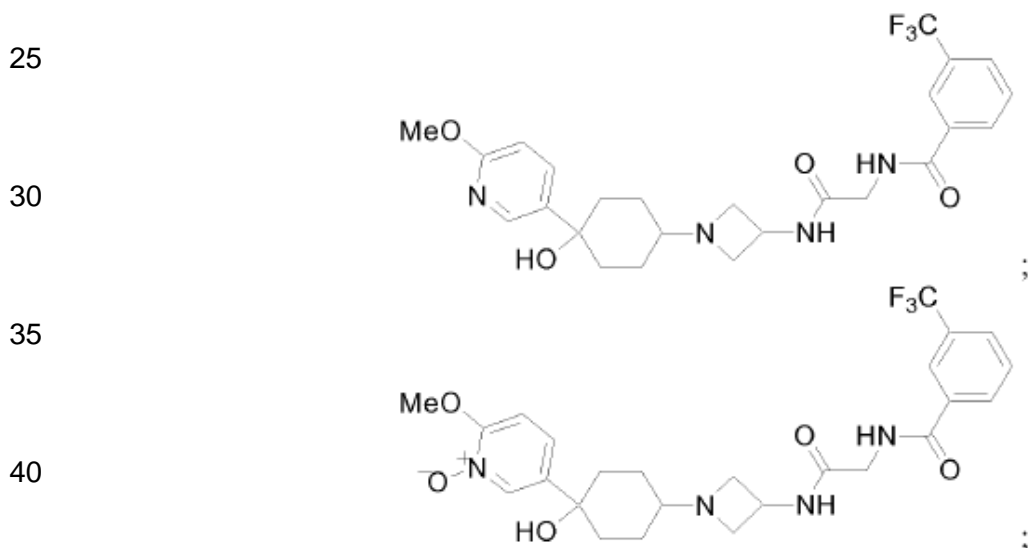
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5 en el que:

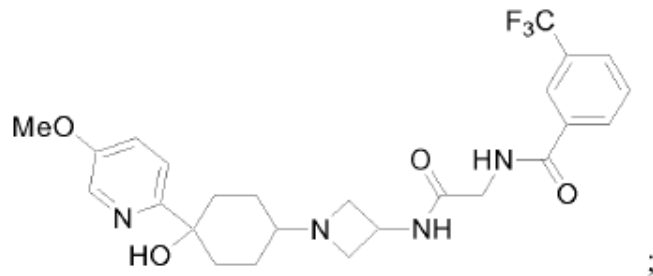
5 R¹ es piridilo, piridil-*N*-óxido sustituido con metoxi, pirimidilo, imidazolilo sustituido con metilo, pirazolilo sustituido con metilo opcionalmente sustituido con Br, tiofenilo opcionalmente sustituido con Br, benzoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o [1,3,4]tiadiazolilo; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente
 10 seleccionado del grupo que consiste en OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, ciclobutoxi, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, F, CN, CH₃, N(CH₃)₂, y Br; o dicho piridilo puede estar sustituido con un grupo OCH₃ y un CH₃; en el que dicho pirimidilo está opcionalmente sustituido con un grupo N(CH₃)₂ o uno o dos grupos OCH₃; en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con CH₂OH, Si(CH₃)₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -C≡CH, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, OH, NH₂, N(CH₃)₂, pirrolidinilo, OCH₃, OCH(CH₃)₂, NHCN, o dicho tiazolilo puede estar sustituido en dos átomos de carbono adyacentes para formar el sistema bicíclico condensado benzotiazol-2-ilo, en el que dicho benzotiazol-2-ilo está opcionalmente sustituido con Br;
 15 R² es CF₃, F, Cl, CN, u OCH₃,
 R³ es H, F, Cl o CF₃, como alternativa, R² y R³ pueden formar, junto al fenilo al que están fijados, un grupo benzo[1,3]dioxolilo;
 R⁴ es H o F;

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

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

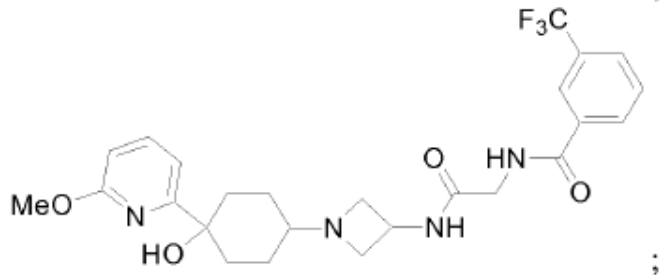


5



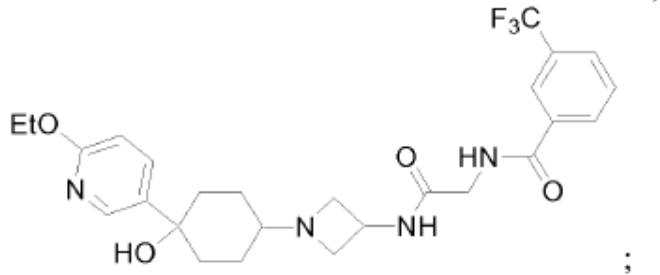
10

15



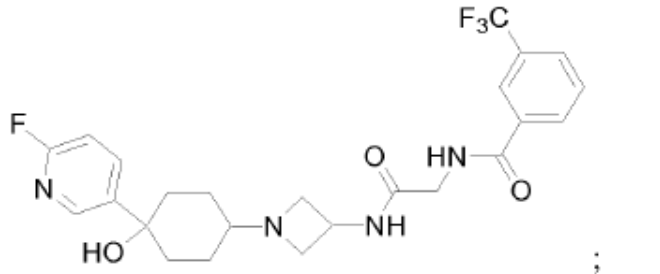
20

25



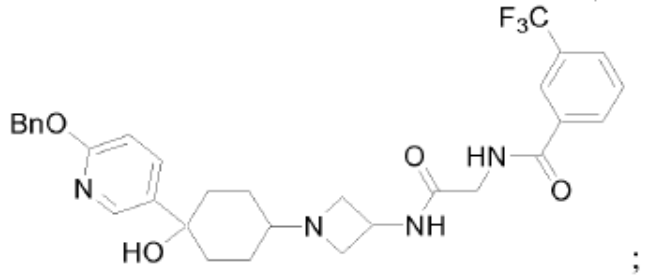
30

35



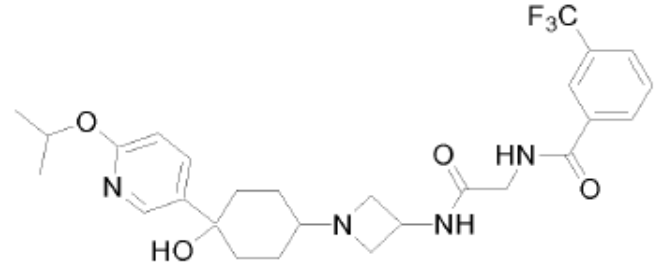
40

45



50

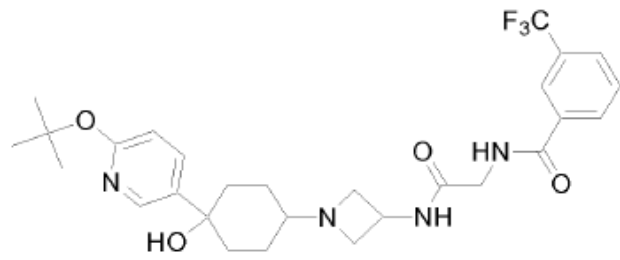
55



60

65

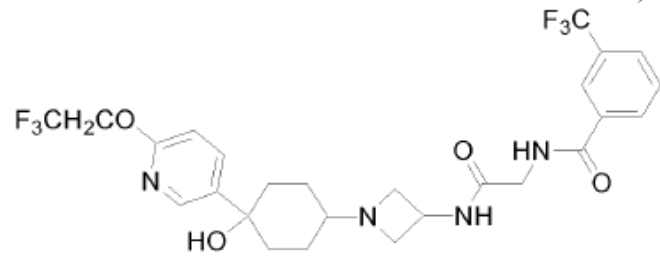
5



10

;

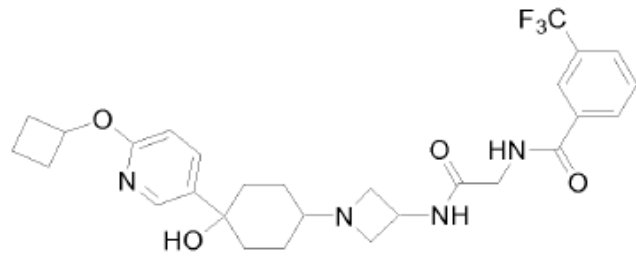
15



20

;

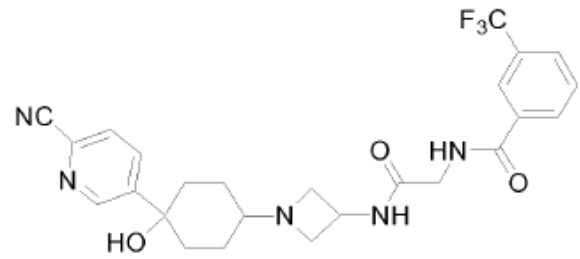
25



30

;

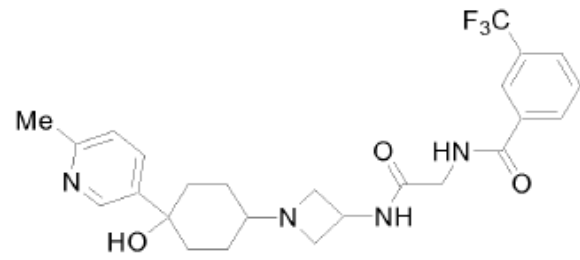
35



40

;

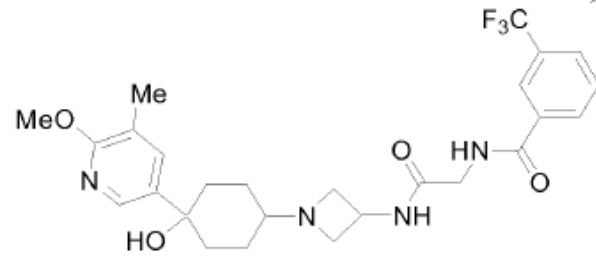
45



50

;

55

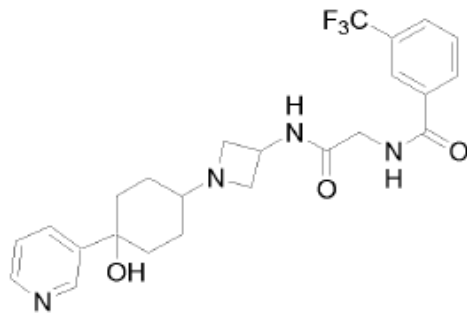


60

;

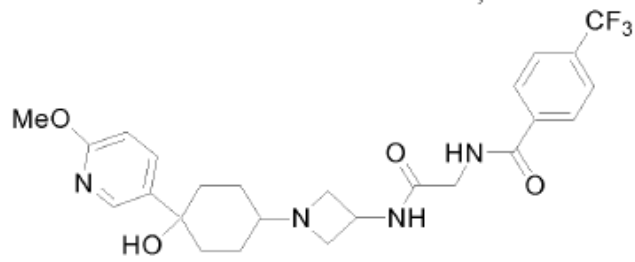
65

5



;

10

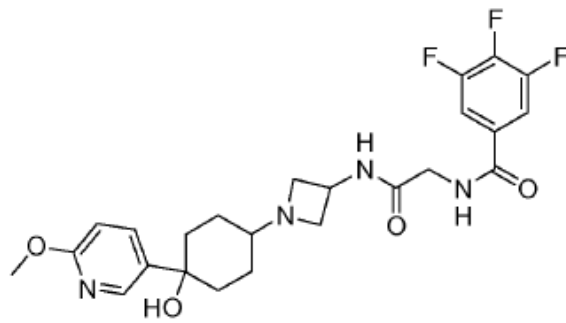


;

15

20

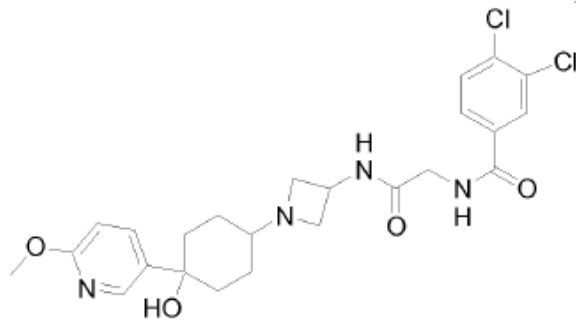
25



;

30

35

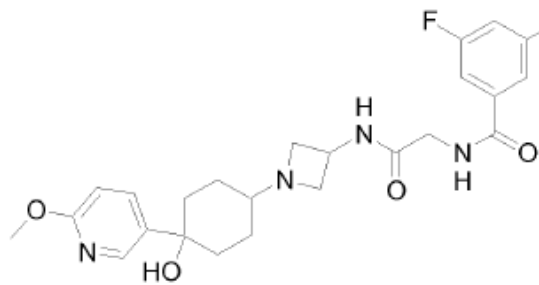


;

40

45

50



;

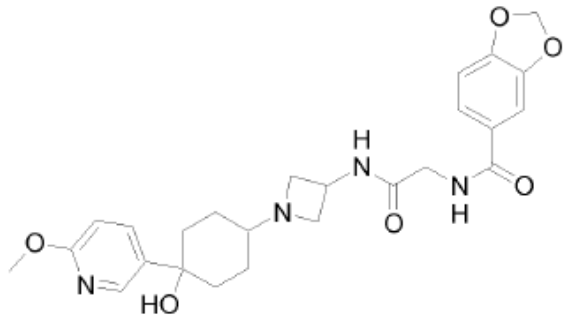
55

60

65

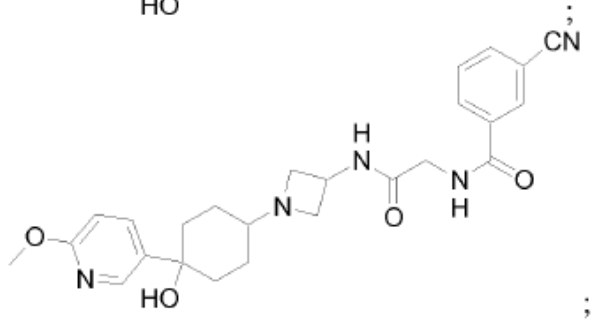
5

10



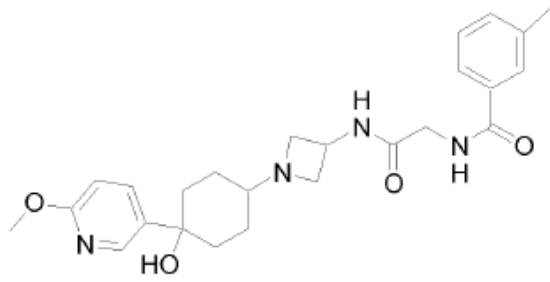
15

20



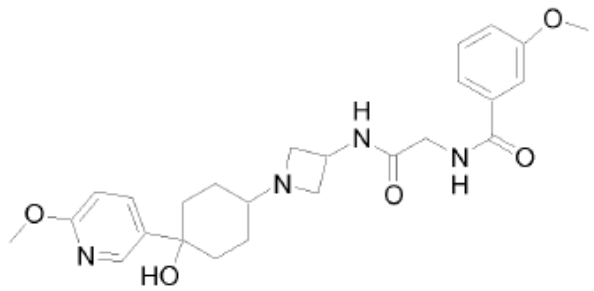
25

30



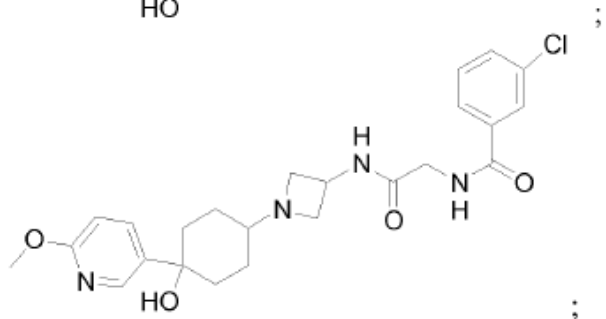
35

40



45

50

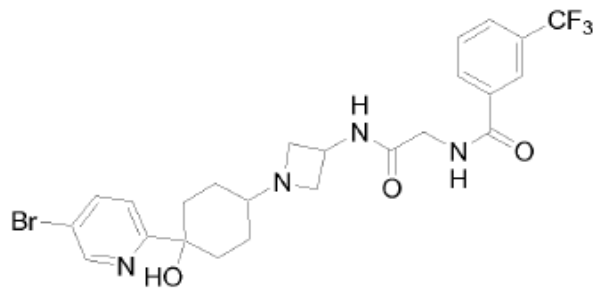


55

60

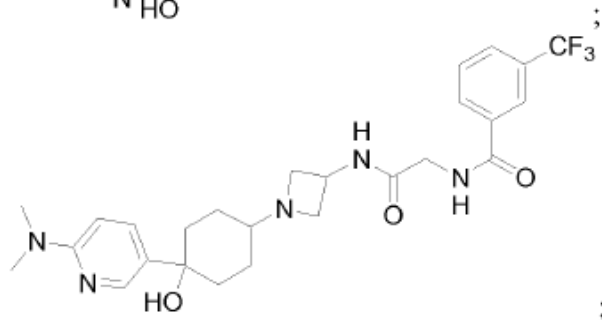
65

5



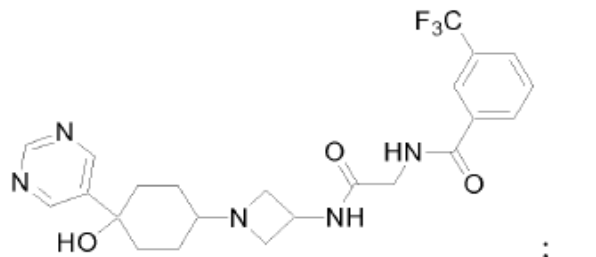
10

15



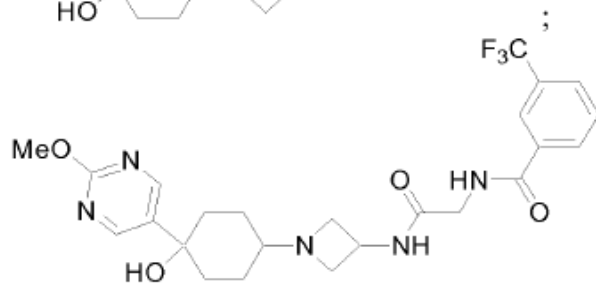
20

25



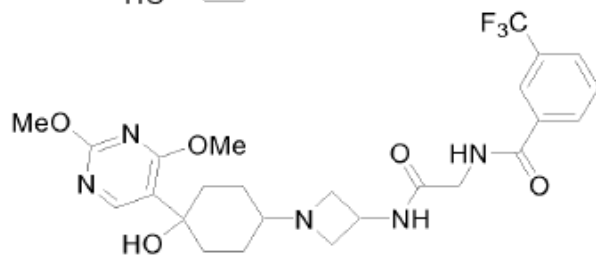
30

35



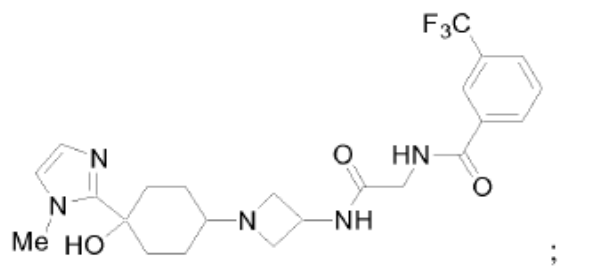
40

45



50

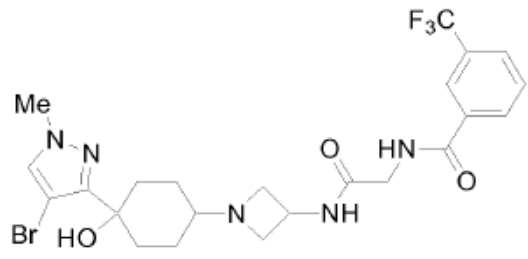
55



60

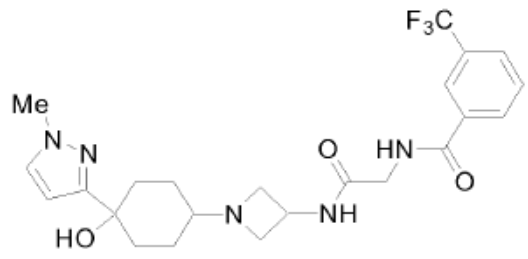
65

5



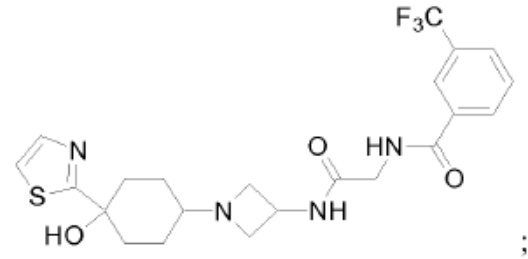
10

15



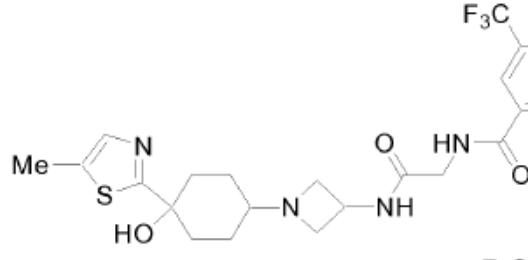
20

25



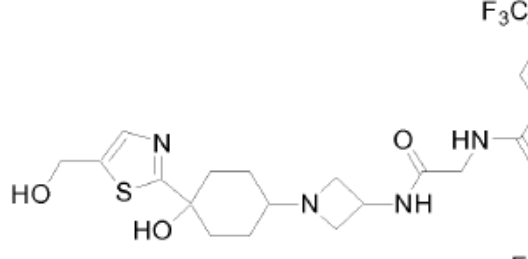
30

35



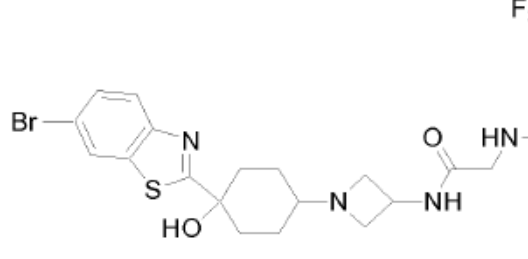
40

45



50

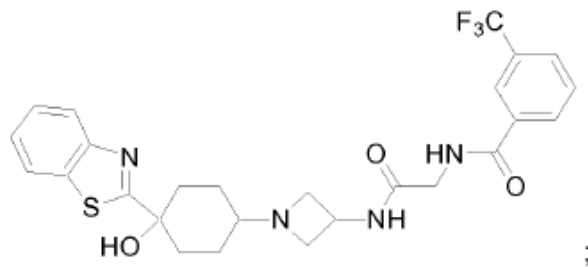
55



60

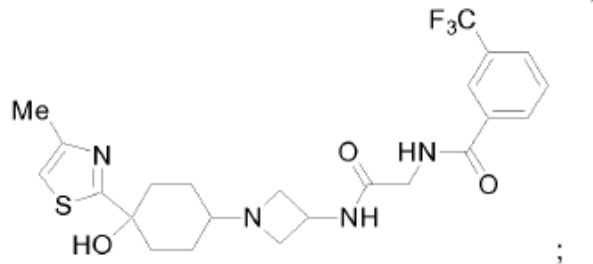
65

5



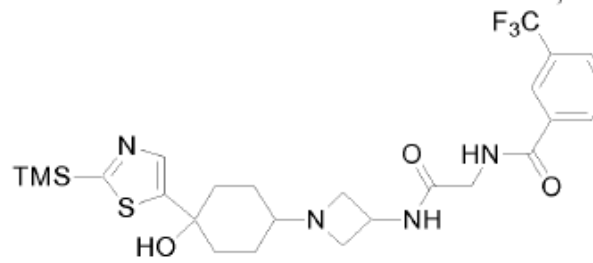
10

15



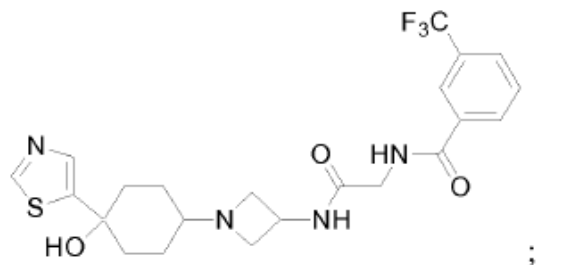
20

25



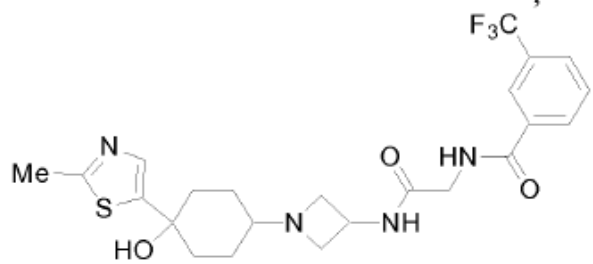
30

35



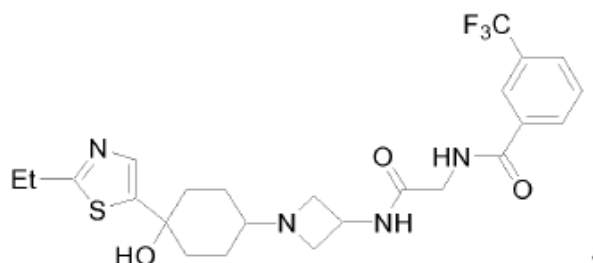
40

45



50

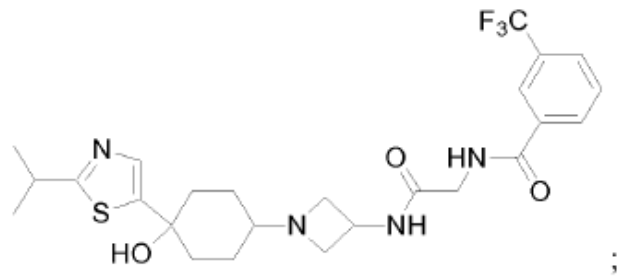
55



60

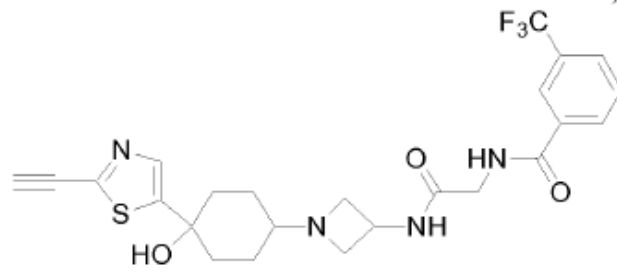
65

5



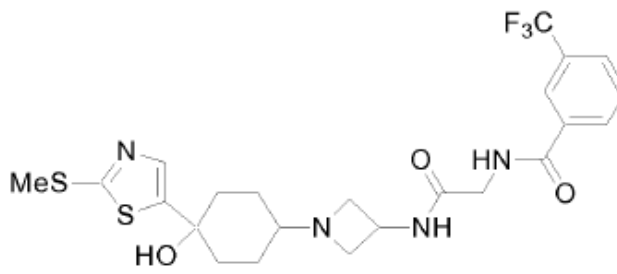
10

15



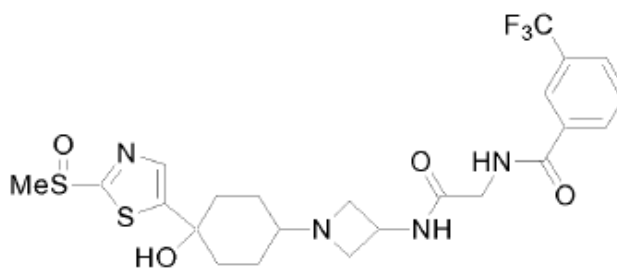
20

25



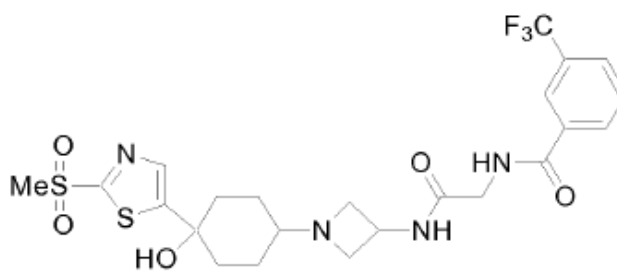
30

35



40

45



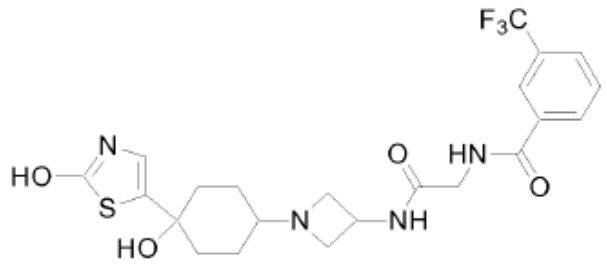
50

55

60

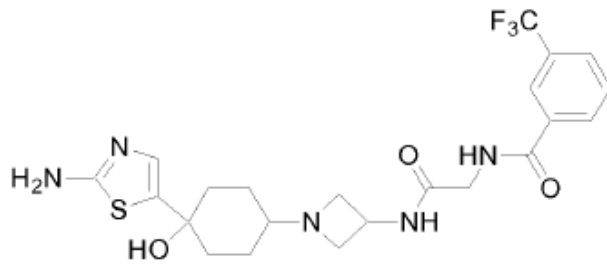
65

5



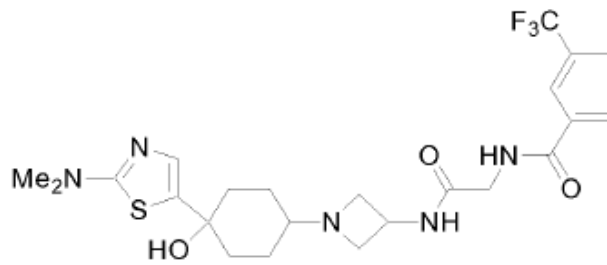
;

15



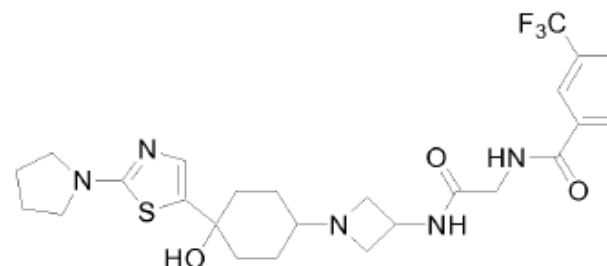
;

25



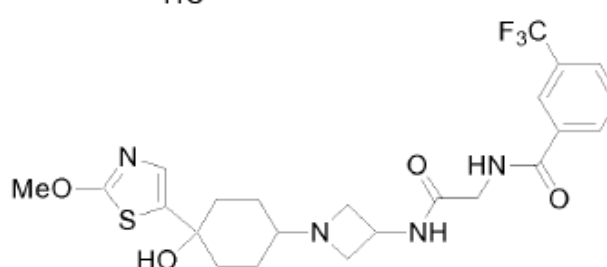
;

35



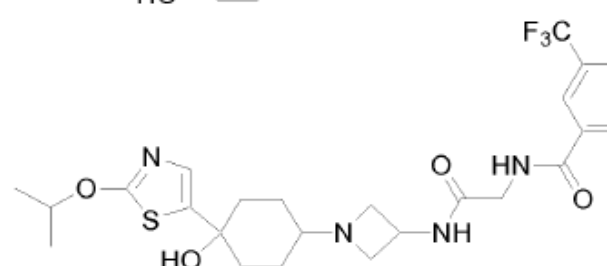
;

45



;

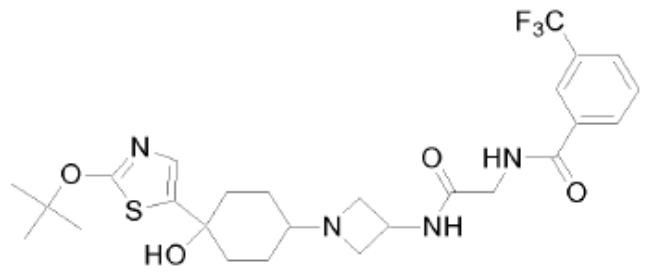
55



;

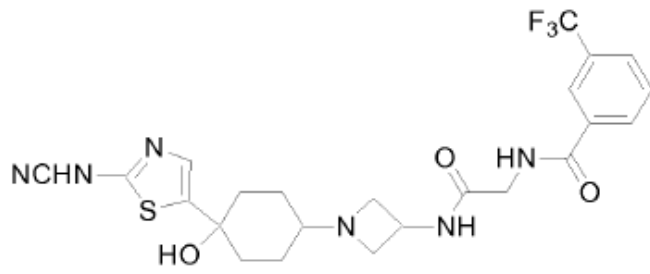
65

5



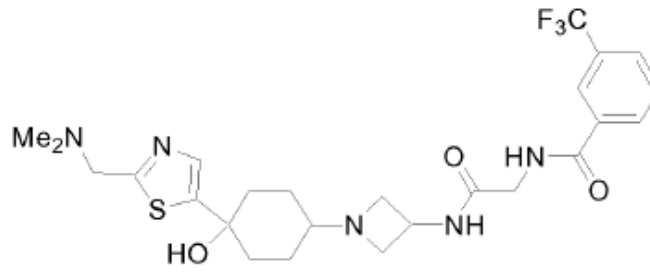
10

15



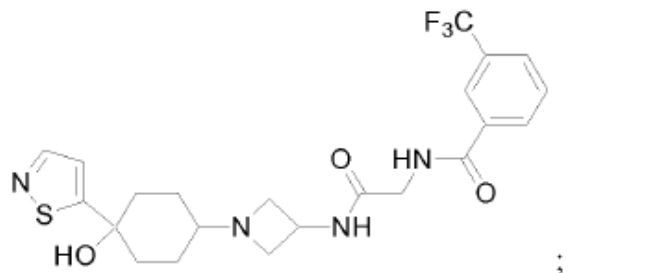
20

25



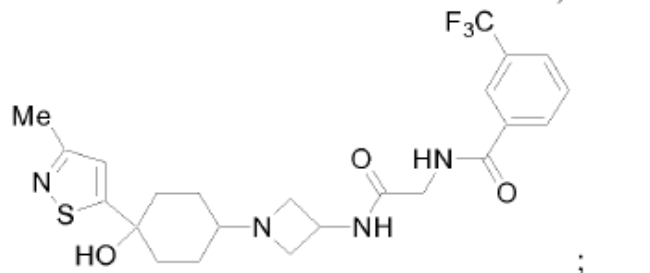
30

35



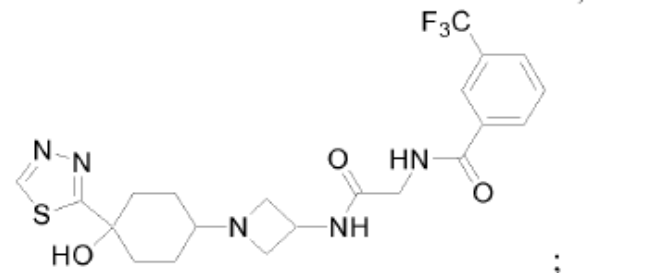
40

45



50

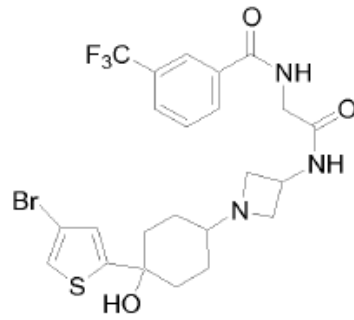
55



60

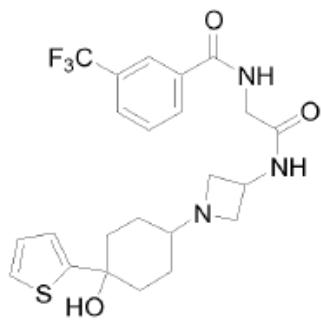
65

5



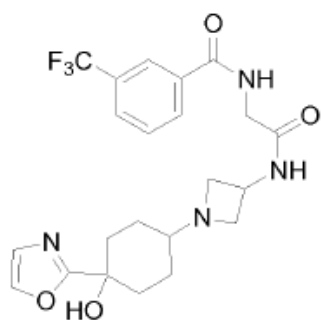
10

15



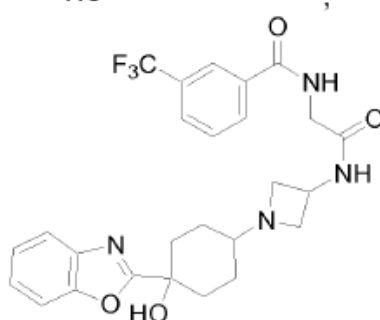
20

25



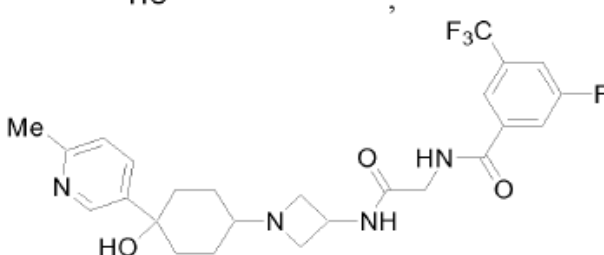
30

35



40

45



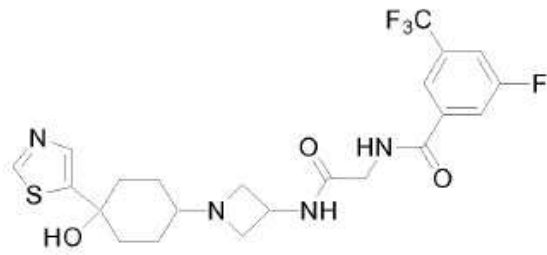
50

55

60

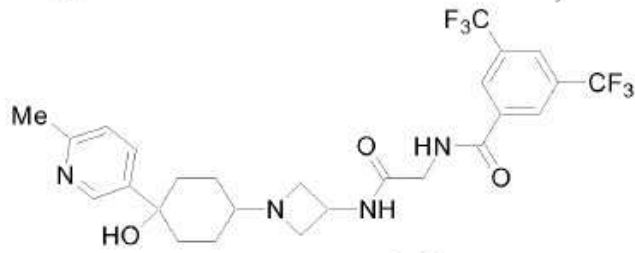
65

5



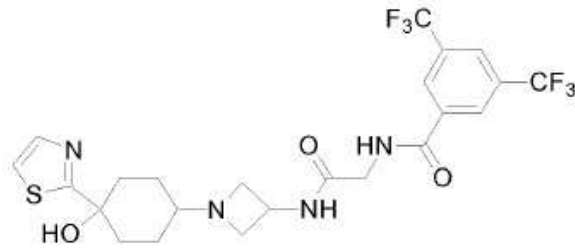
10

15



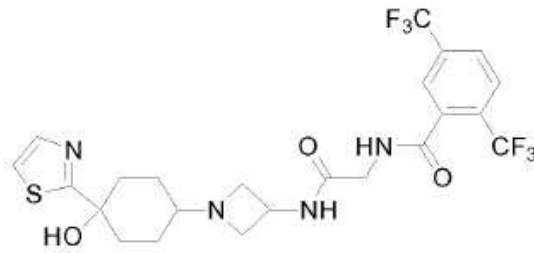
20

25



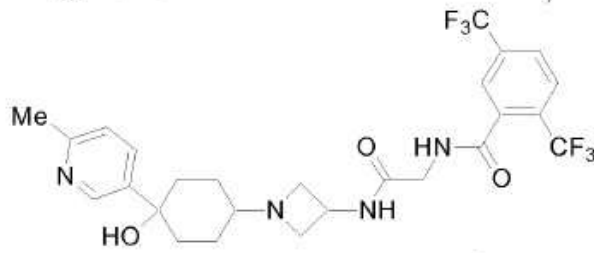
30

35



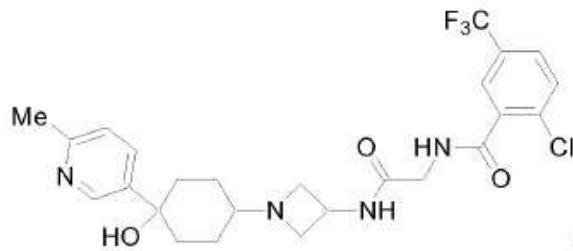
40

45



50

55



60

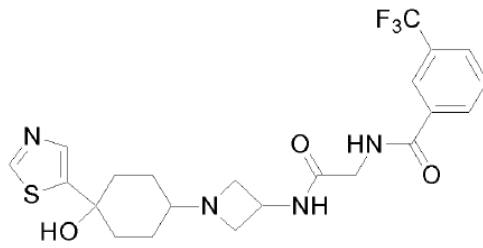
y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula

65

5

10

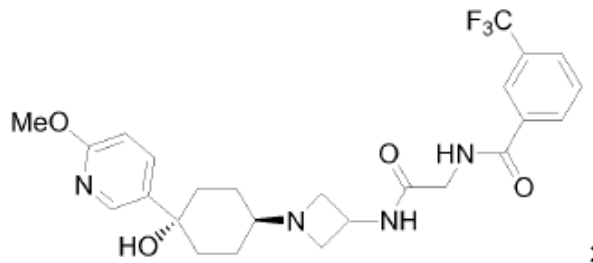


y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

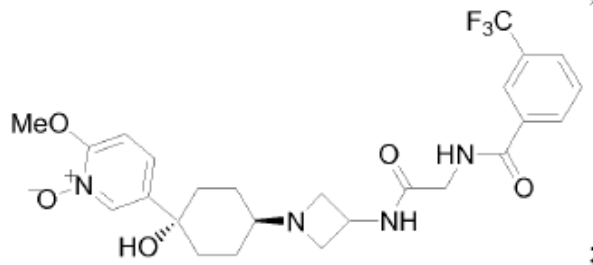
9. Compuesto según la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

20



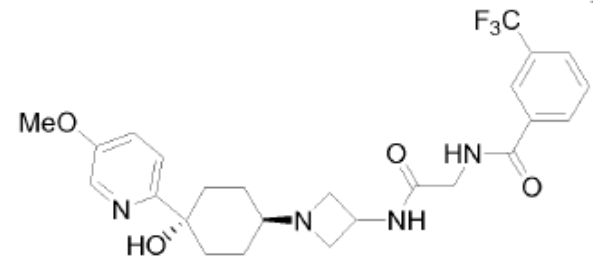
25

30



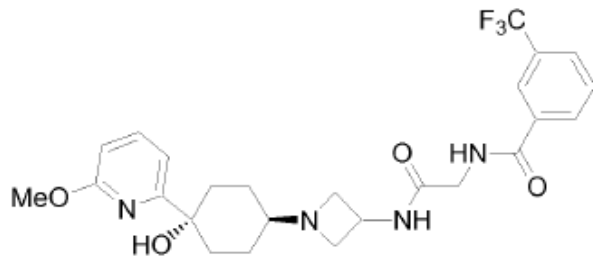
35

40



45

50

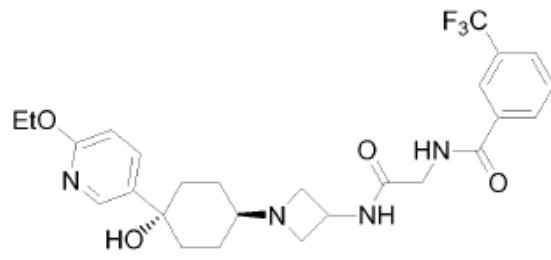


55

60

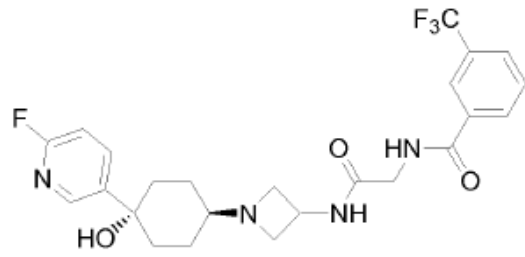
65

5

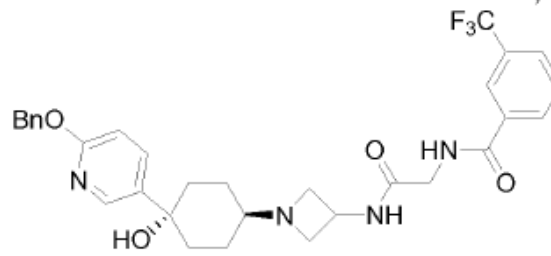


;

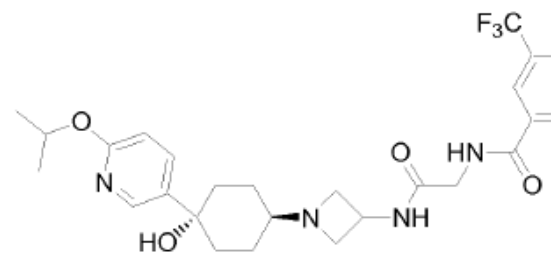
10



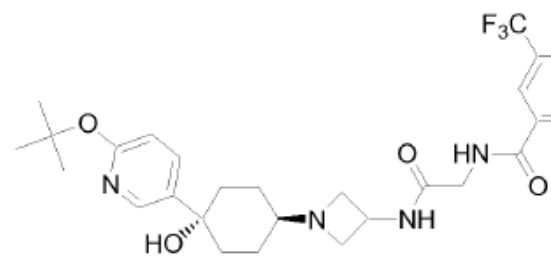
15



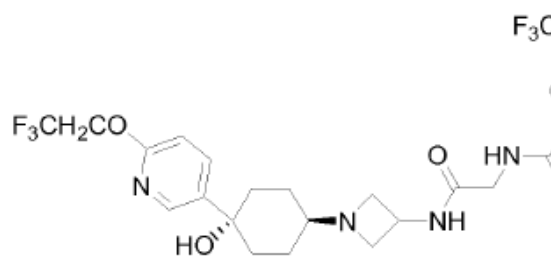
25



30



40



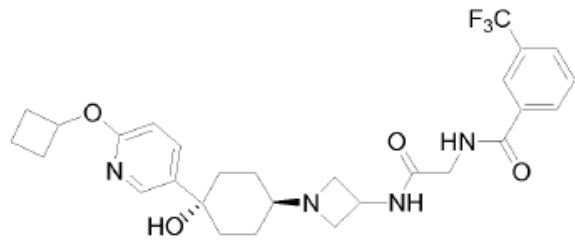
50

55

60

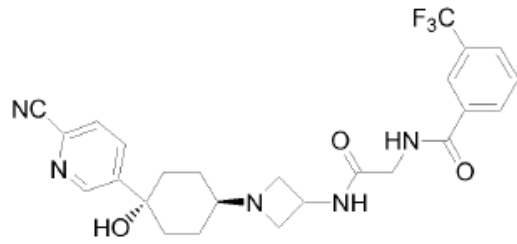
65

5



;

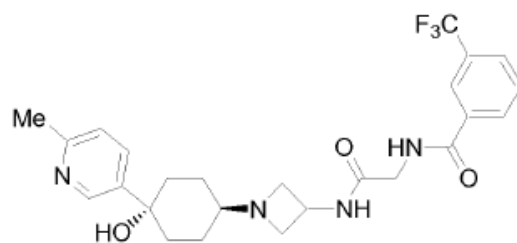
10



;

15

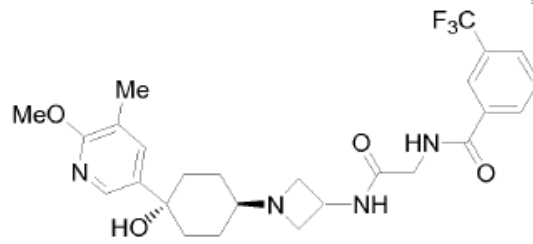
20



;

25

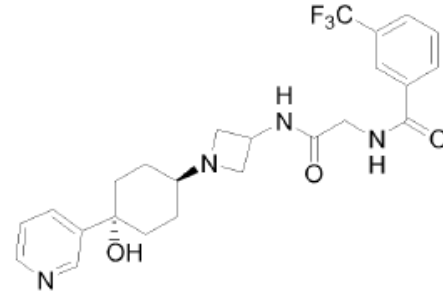
30



;

35

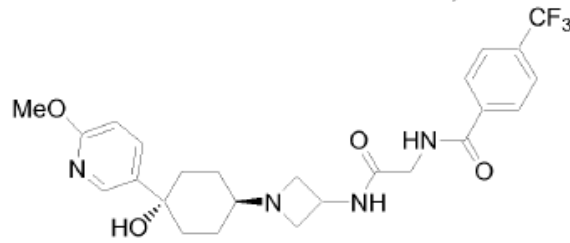
40



;

45

50



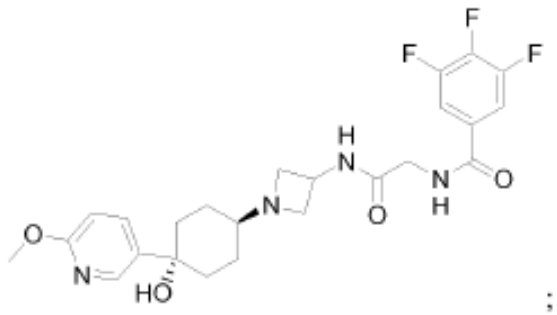
;

55

60

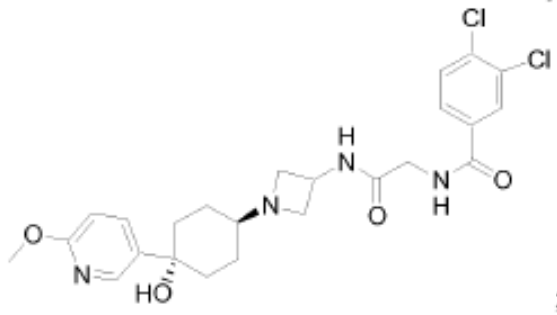
65

5



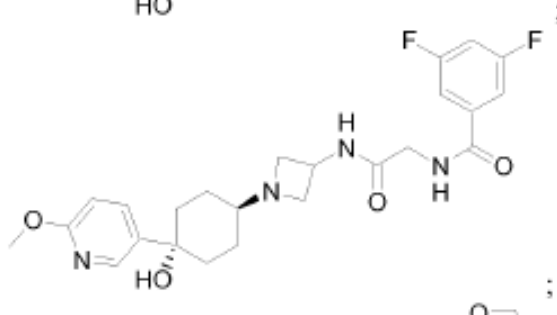
10

15



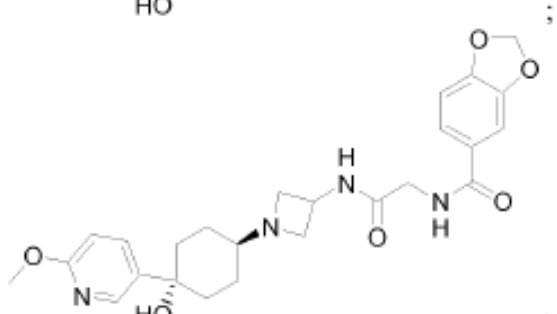
20

25



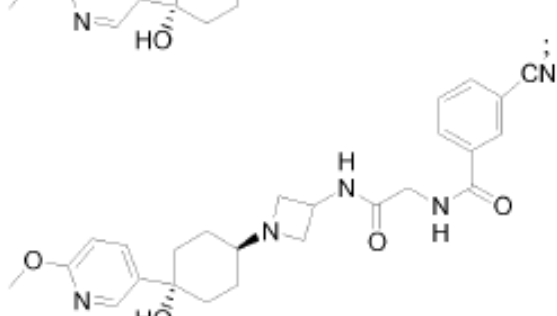
30

35



40

45



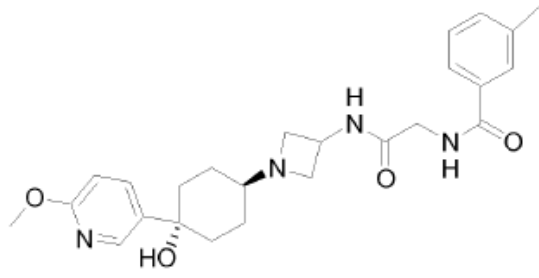
50

55

60

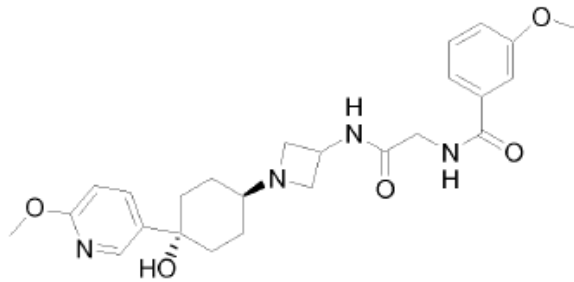
65

5



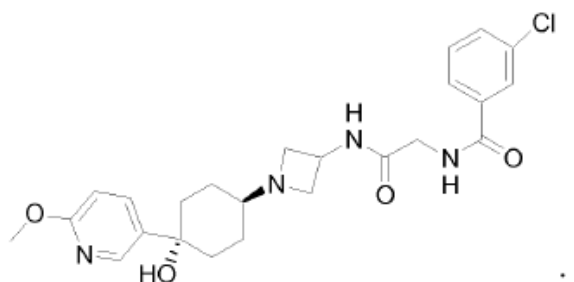
10

15



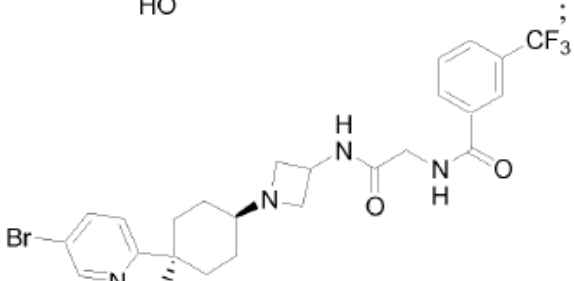
20

25



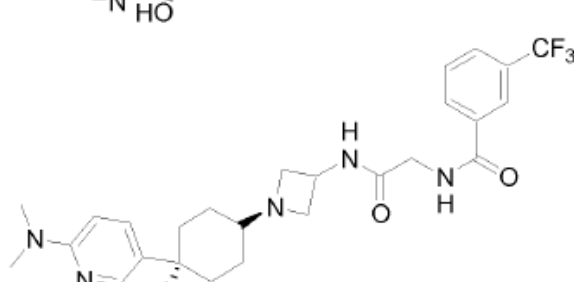
30

35



40

45



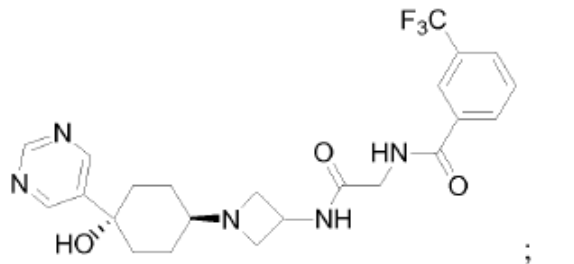
50

55

60

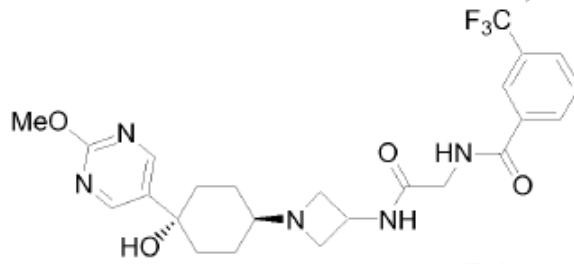
65

5



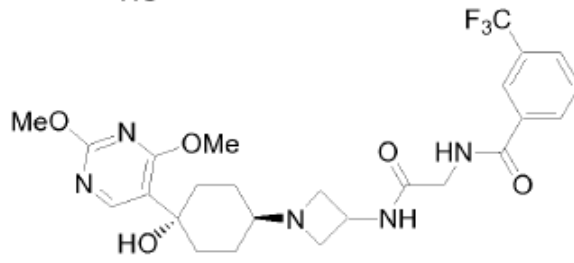
10

15



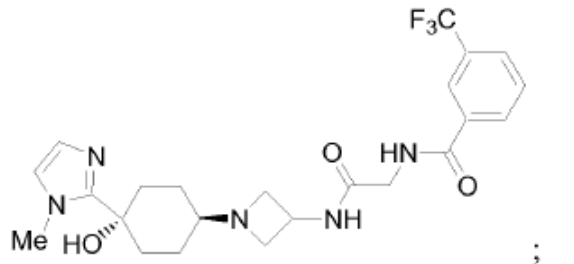
20

25



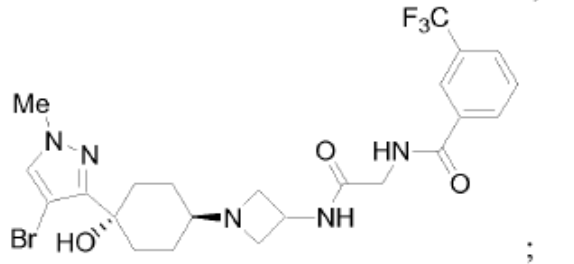
30

35



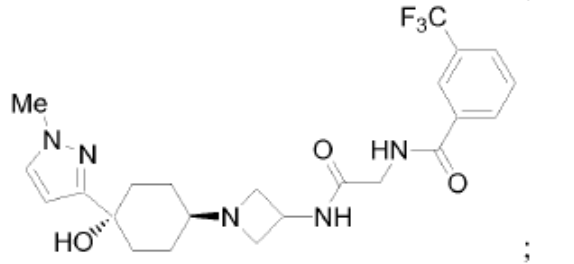
40

45



50

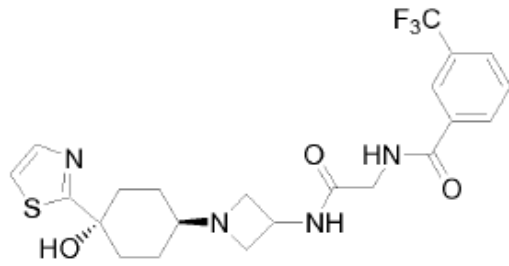
55



60

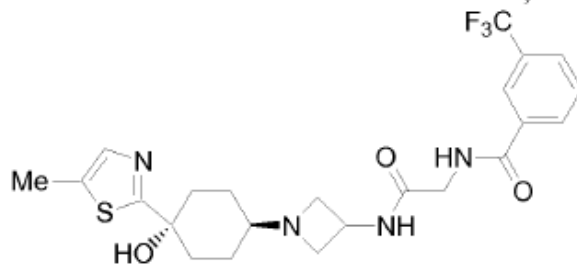
65

5



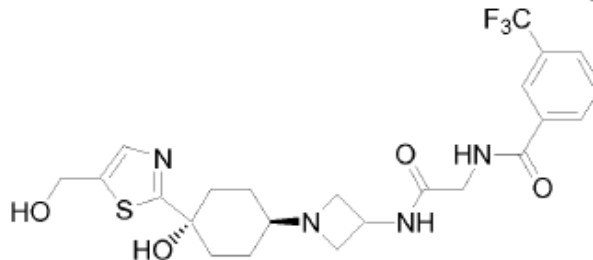
10

15



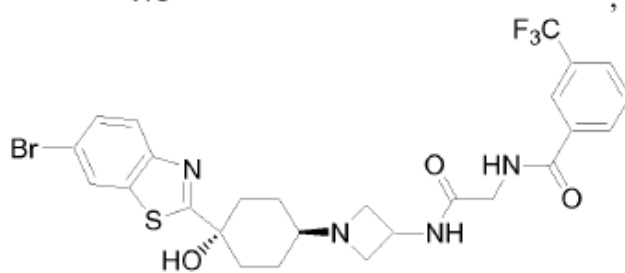
20

25



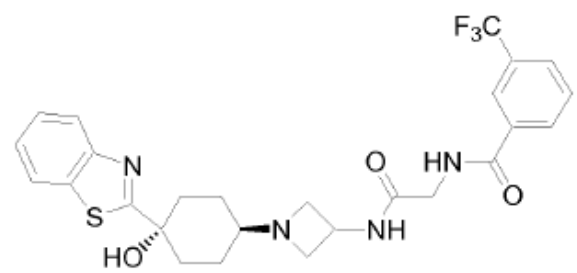
30

35



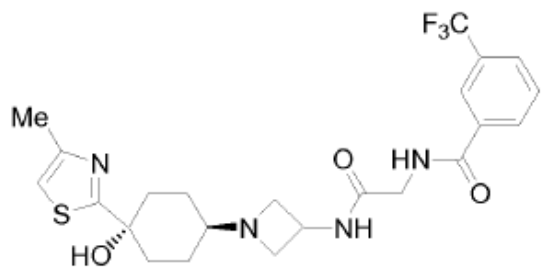
40

45



50

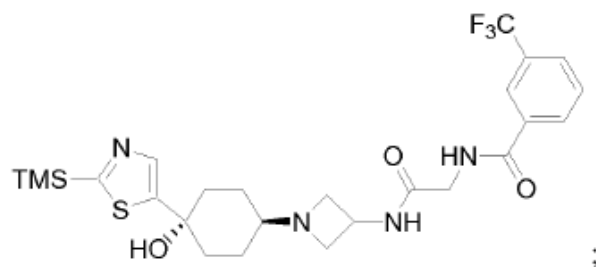
55



60

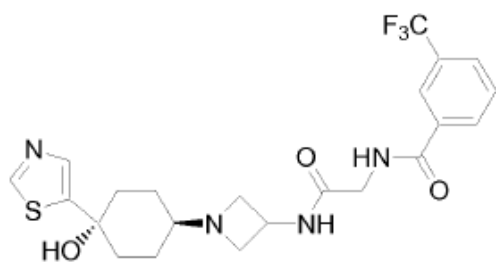
65

5



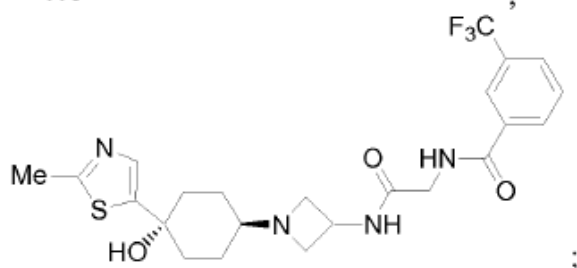
10

15



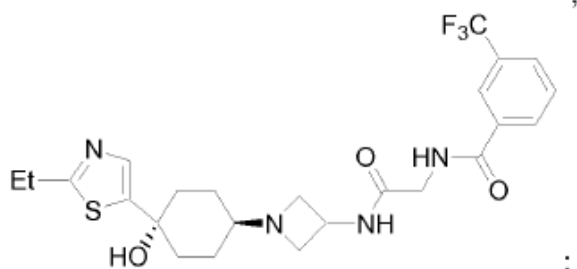
20

25



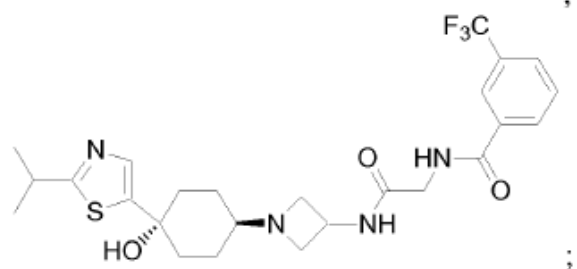
30

35



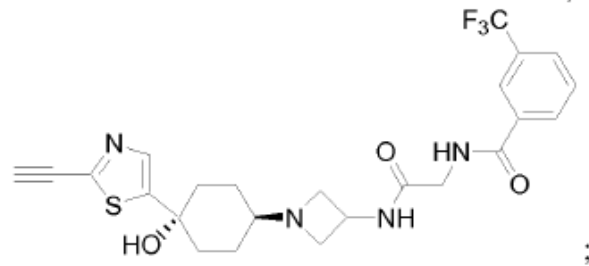
40

45



50

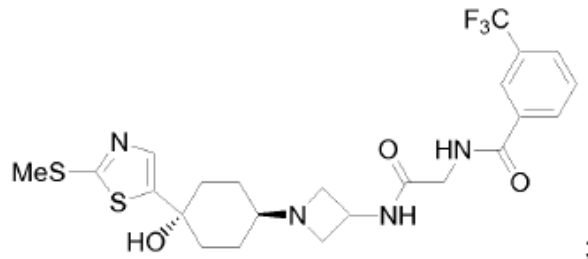
55



60

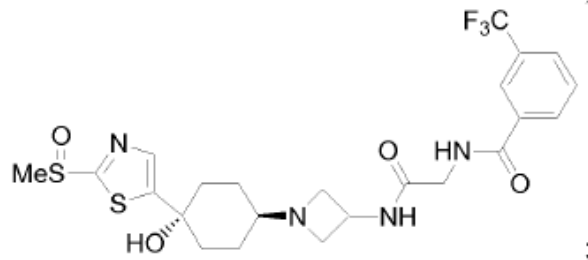
65

5



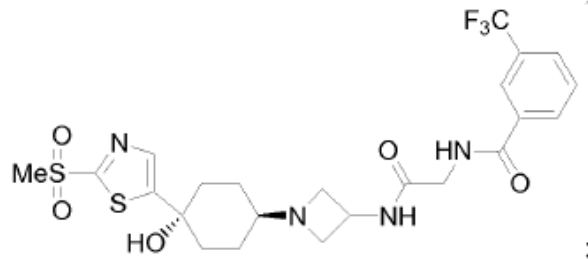
10

15



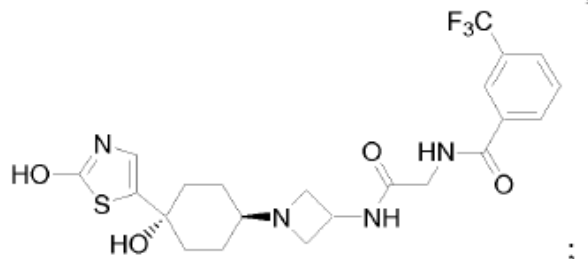
20

25



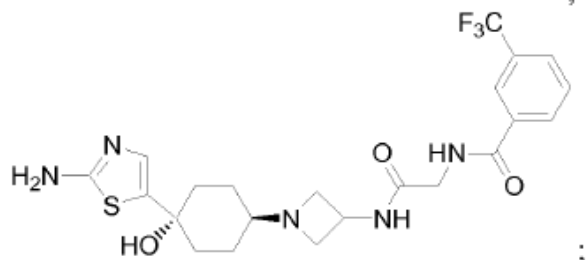
30

35



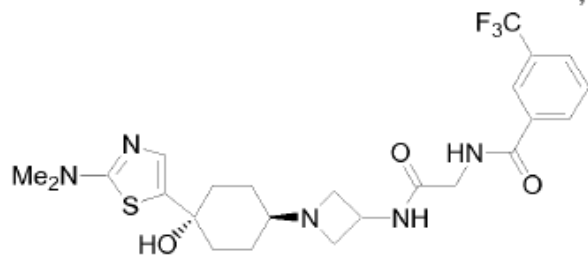
40

45



50

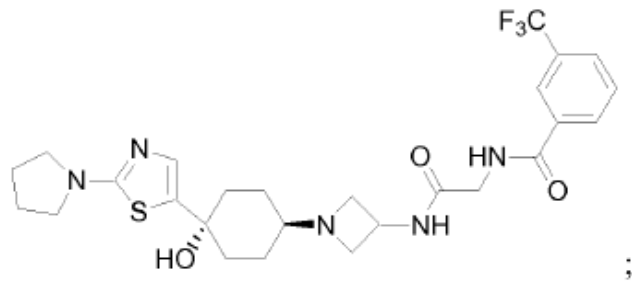
55



60

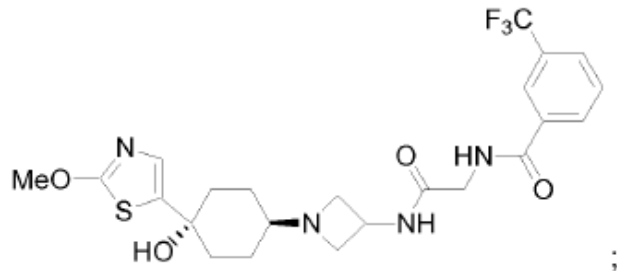
65

5



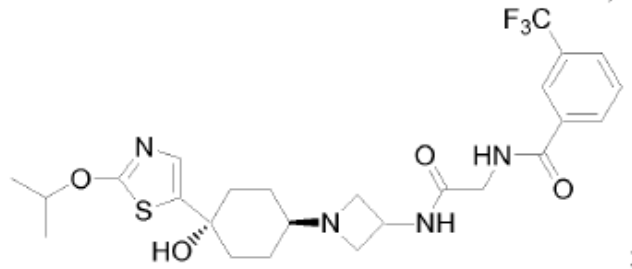
;

15



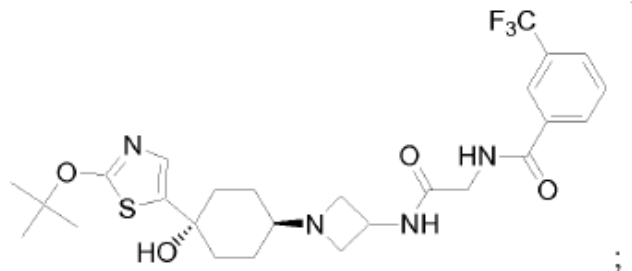
;

25



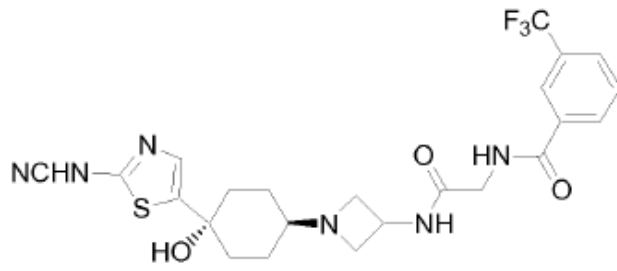
;

35



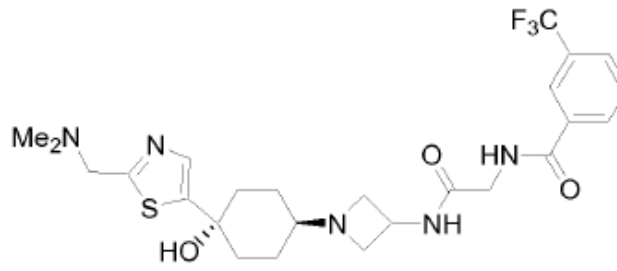
;

45



;

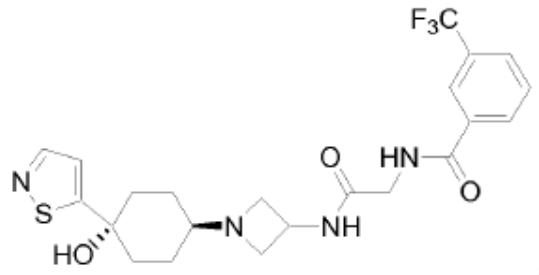
55



;

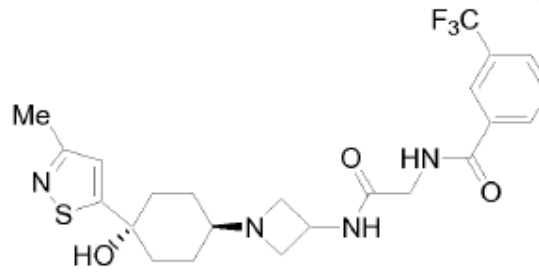
65

5



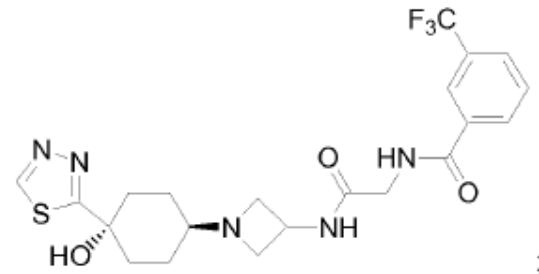
;

15



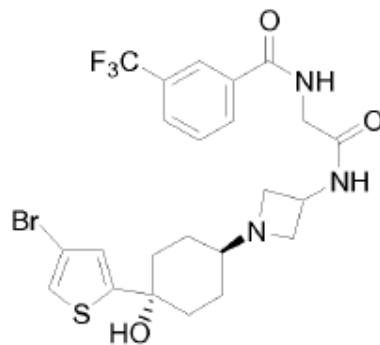
;

25



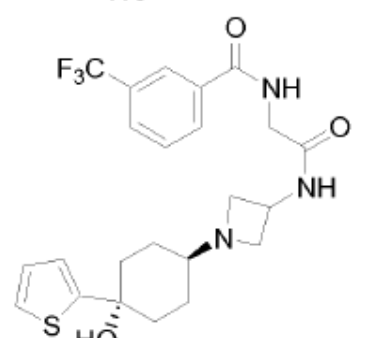
;

35



;

45

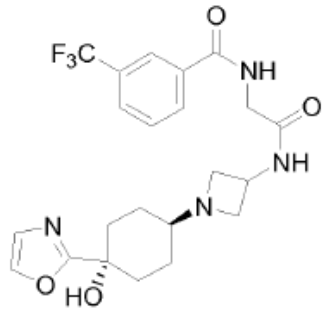


;

60

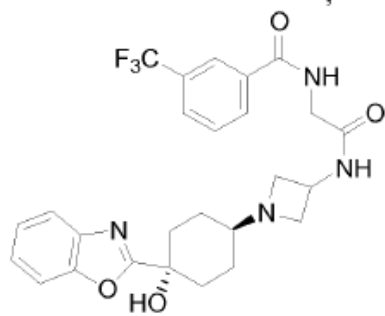
65

5



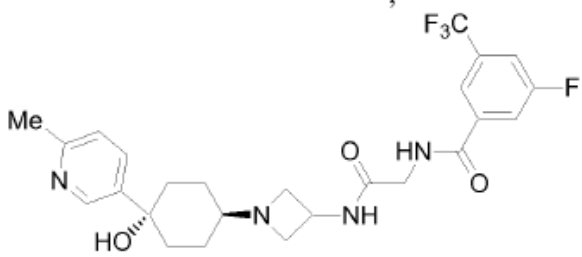
10

15



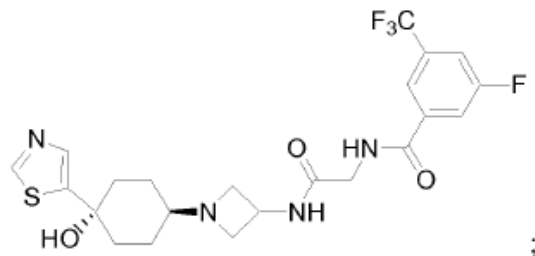
25

30



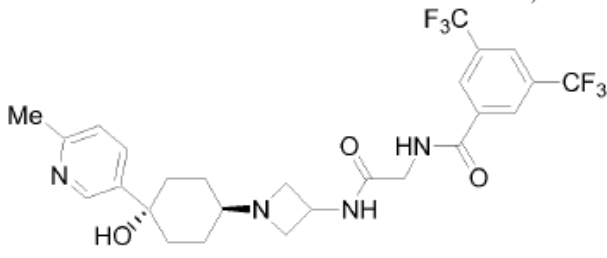
35

40



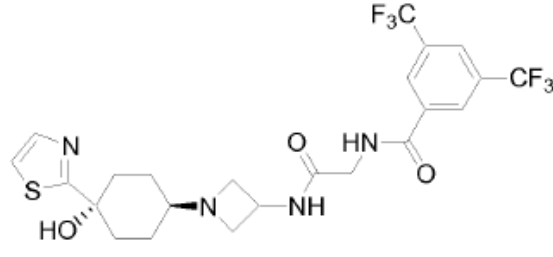
45

50



55

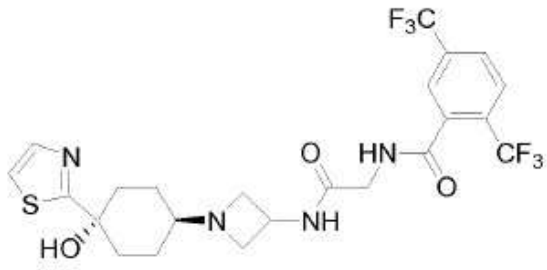
60



65

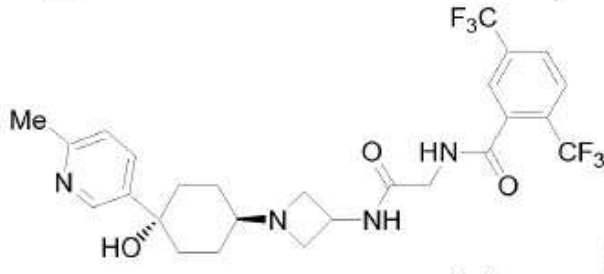
5

10



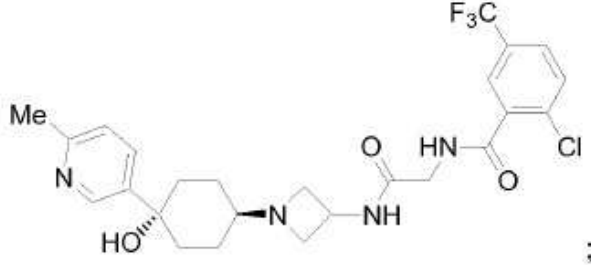
15

20



25

30



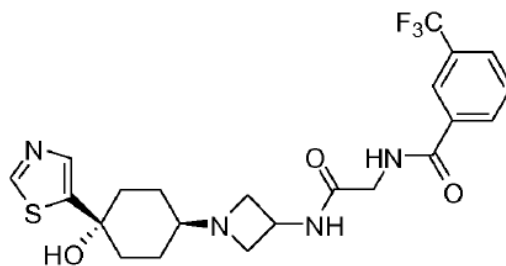
35

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

10. Compuesto según la reivindicación 2 de fórmula

40

45



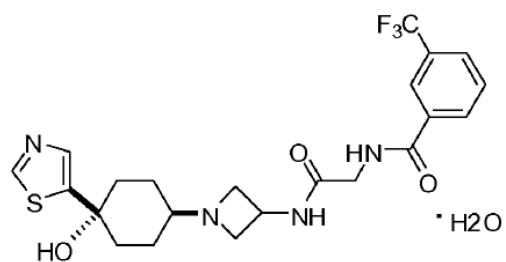
50

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

11. Compuesto según la reivindicación 10 de fórmula

55

60



65

12. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 13. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 14. Compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 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 tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia 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 perfusión, el aneurisma aórtico abdominal, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el ictus isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico.

25 15. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en: la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

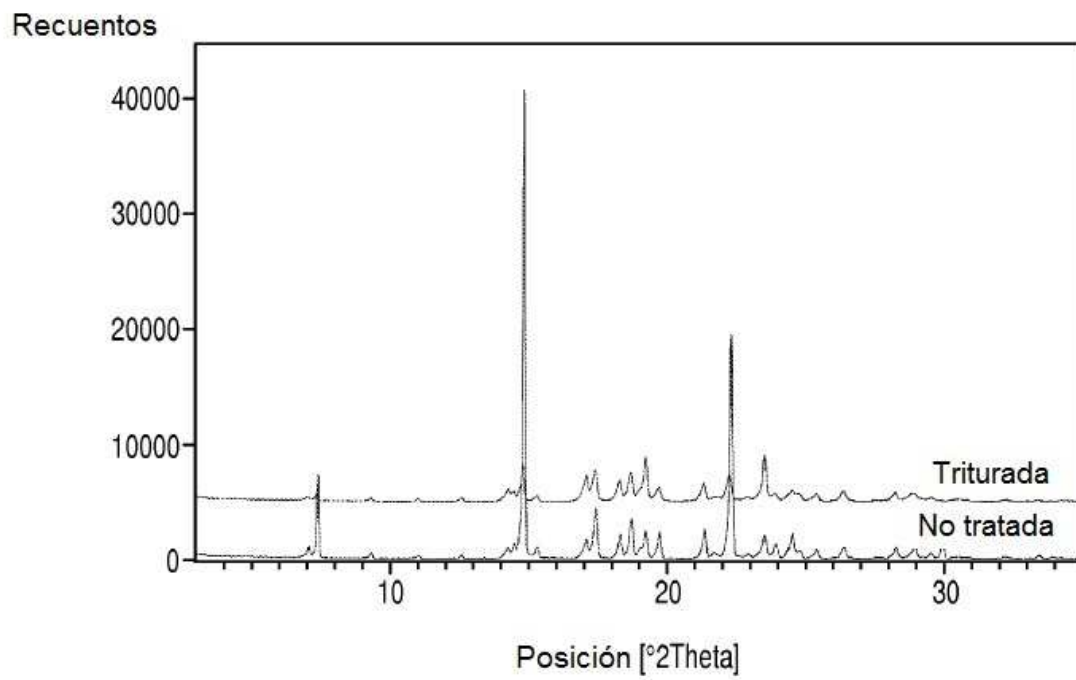


FIG. 2

