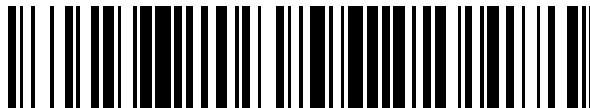


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 845**

51 Int. Cl.:

C07D 309/14	(2006.01)	C07D 307/56	(2006.01)
C07D 309/04	(2006.01)	C07D 307/84	(2006.01)
C07D 307/14	(2006.01)	C07D 313/08	(2006.01)
C07D 333/36	(2006.01)	A61K 31/341	(2006.01)
C07D 335/02	(2006.01)	A61K 31/351	(2006.01)
C07D 295/12	(2006.01)		
C07D 309/32	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2005** **E 05766641 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016** **EP 1765803**

54 Título: **Antagonistas de CCR2 de sales cuaternarias**

30 Prioridad:

25.06.2004 US 582929 P

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

10.06.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**LAGU, BHARAT y
WACHTER, MICHAEL P.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 573 845 T3

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

Antagonistas de CCR2 de sales cuaternarias**Descripción**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de sales cuaternarias que son antagonistas del receptor quimioatrayente de citoquinas 2 (CCR2), composiciones farmacéuticas y métodos para el uso de las mismas. Más particularmente, los antagonistas de CCR2 son compuestos de sales cuaternarias fenilamino sustituidos usados en aliviar o tratar los trastornos inflamatorios mediados por CCR2.

El CCR2 es un miembro de la familia GPCR de receptores, como lo son todos los receptores de quimiocinas conocidos y se expresan por monocitos y linfocitos T de memoria. La cascada de señalización de CCR2 implica la activación de fosforilasas (PLC β_2), proteína quinasas (PKC) y lípido quinasas (PI-3 quinasa).

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

La proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (en donde CC representa la subfamilia que tiene primera y segunda cisteínas adyacentes) y enlaza con el receptor de quimiocinas de superficie celular 2 (CCR2). La MCP-1 es potente factor quimiotáctico que, después de enlazar con CCR2, media en la migración de monocitos y linfocitos (es decir, quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. La MCP-1 también es expresada por las células del músculo cardiaco, células endoteliales de los vasos sanguíneos, fibroblastos, condrocitos, células de músculo liso, células mesangiales, células alveolares, linfocitos T, macrófagos y similares.

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

Los modelos de estudio animal de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición del enlace entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. La interacción entre MCP-1 y CCR2 ha sido implicada (ver Rollins BJ, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2:198; y Dawson J, et al., Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, *Expert Opin. Their. Targets*, 2003 Feb, 7(1):35-48) en patologías de enfermedades inflamatorias como uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de encías, miocardiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de perfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata, o estómago.

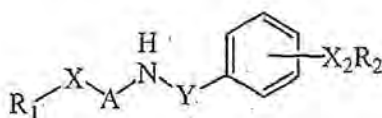
La migración de monocitos se inhibe por antagonistas de MCP-1 (ya sea anticuerpos o fragmentos inactivos, solubles de MCP-1) que han demostrado que inhiben el desarrollo de artritis, asma, y uveítis. Tanto los ratones knockout (KO) MCP-1 y CCR2 que la infiltración de monocitos en las lesiones inflamatorias disminuye significativamente. Además dichos ratones KO son resistentes al desarrollo de encefalomielitis alérgica experimental (EAE), un modelo de MS humana), asma inducida por alérgenos de cucarachas, aterosclerosis, y uveítis. Los pacientes de artritis reumatoide y enfermedad de Chron han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de THF- α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con disminuciones en la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrados.

La MCP-1 ha sido implicada en la patogénesis de rinitis alérgica crónica y estacional, habiéndose descubierto en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a ácaros del polvo. También se ha descubierto que la MCP-1 induce la liberación de histamina de basófilos in vitro. Durante condiciones alérgicas, tanto los alérgenos como las histaminas han demostrado que activan (es decir, regulan hacia arriba) la expresión de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de personas con rinitis alérgica, sugiriendo la presente de un bucle de retroalimentación positiva en dichos pacientes.

5 Sigue habiendo una necesidad de antagonistas de CCR2 de moléculas pequeñas para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 resultante de la migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de sales cuaternarias de Fórmula (I)

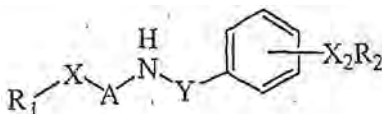


15 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son antagonistas de CCR2 y son útiles en prevenir, tratar o mejorar síndromes, trastornos o enfermedades inflamatorias mediadas por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello.

20 La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



35 y formas farmacéuticamente aceptables de la misma en el que

A es carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo;

40 X es un enlace o -CH=CH-;

R₁ se selecciona de

- 45 (1). arilo opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₁, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno; o
 (2). cicloalquilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

50 Y es un enlace o -CH₂-;

X₂ es -(CH₂)_m- en donde m es 1 ó 2;

55 R₂ es -N⁺(R₄R₅)-ZR₃;

Z es -(CH₂)_p- en donde p es =, 1 ó 2;

R₃ se selecciona de

- 60 (1). arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno;
 (2). cicloalquilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno; o, (3). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo

halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno; en donde, cuando el heterociclilo está unido a través de un miembro del anillo del átomo de carbono y un miembro del anillo del heteroátomo está adyacente a dicho átomo de carbono, entonces p es 1 ó 2;

5 R₄ y R₅ son cada uno individualmente alquilo inferior o alqueno inferior;

10 alternativamente R₄ y R₅ se combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales conteniendo opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o sulfuro, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con uno o más de alquilo inferior o alqueno inferior para formar una sal cuaternaria, y en donde -ZR₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno.

15 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que A es carbonilo, X es un enlace; R₁ se selecciona de arilo sustituido por uno o más de alquilo inferior o halógeno o cicloalquilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno; Y es un enlace; X₂ es -CH₂-; R₂ es -N⁺(R₄R₅)-R₃; R₃ se selecciona de cicloalquilo C₅-C₁₅ o heterociclilo y R₄ y R₅ son cada uno individualmente alquilo inferior.

20 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que A es carbonilo, X es un enlace; R₁ es arilo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, Y es un enlace; X₂ es -CH₂-; R₂ es -N⁺(R₄R₅)-R₃; R₃ es heterociclilo y R₄ y R₅ son cada uno individualmente alquilo inferior.

25 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que A es carbonilo.

30 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que R₁ se selecciona de

(1). arilo opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, ciano o halógeno; o

35 (2). cicloalquilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, ciano o halógeno.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que n es 0.

40 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que p es 0 ó 1.

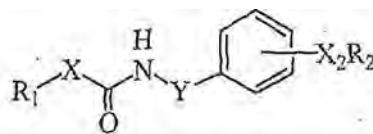
45 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que R₃ es cicloalquilo C₅-C₁₅ o heterociclilo; en el que cuando el heterociclilo está unido a través de un miembro del anillo del átomo de carbono y un miembro del anillo del heteroátomo es adyacente a dicho átomo de carbono, entonces p es 1.

50 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que R₄ y R₅ son cada uno individualmente alquilo inferior o alilo inferior.

55 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que R₄ y R₅ combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales conteniendo opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o sulfuro, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en el que -ZR₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, ciano o halógeno.

60 Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma, en el que R₄ y R₅ combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales conteniendo opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o sulfuro, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en el que -ZR₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

65 Un ejemplo es un compuesto de Fórmula (Ia)



5

o una forma farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que R_1 , X, Y y X_2R_2 se seleccionan independientemente de

10

Cpd	R_1	X	I	X_2R_2	
1	3-Br-fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,	
2	3-Br-fenilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,	
15	3	3-CF ₃ -fenilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
4	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
5	3-Br-fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
6	fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
20	7	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	3-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
8	3-Br-fenilo	enlace	enlace	3-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
9	2,3-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
10	2,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
25	11	2,5-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
12	2,6-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
13	2-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
14	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,	
30	15	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -trahidrofuran-2-ilo
35	16	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -(2R)-CH ₂ -trahidrofuran-2-ilo,
17	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
18	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -CH ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
40	19	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-tien-3-ilo,
20	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-tiopiran-4-ilo,	
45	21	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+[(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)]-tetrahidropiran-4-ilo,
22	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+{(CH ₃)[(CH ₂) ₂ CH ₃]}-tetrahidropiran-4-ilo,	
50	23	3,5-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
24	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
25	2-CH ₃ -3-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
26	3-Cl-4-F-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
55	27	3-Cl-4-OCH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
28	3-Cl-4-CH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
29	3-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
30	3-CN-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
60	31	3-OCH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
32	2-CH ₃ -4-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
33	3-CF ₃ -4-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
34	4-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,	
65	35	2-CH ₃ -5-Cl-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,

ES 2 573 845 T3

	Cpd	R ₁	X	I	X ₂ R ₂
5	36	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-(CH ₂) ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	37	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-(CH ₂) ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	38	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
10	39	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	40	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(Cl ₄) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	41	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-thiopiran-4-ilo,
	42	3,5-F ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
15	43	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	44	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-thiopiran-4-ilo,
	45	3-Cl-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
20	46	3-F-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	47	4-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	48	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	49	3-Br-fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
25	50	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	51	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -pirrolidinio),
	52	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	53	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
30	54	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -[4-(2-OCH ₃ -fenilo)-1-CH ₃ -piperazin-1-ilo],
	55	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	56	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	3-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
35	57	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -piperidinio),
	58	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-ilo),
	59	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-ilo),
	60	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-ilo),
40	61	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-ilo),
	62	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-ilo),
	63	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+[(CH ₃)(CH ₂ CH=CH ₂)]-tetrahidro-thiopiran-4-ilo,
	64	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
45	65	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	3-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	66	3-CH ₃ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	67	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
50	68	3-CF ₃ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	69	3-CH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo],
	70	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -cicloheptilo,
	71	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
55	72	3-Br-fenilo	-CH=CH-	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	73	3-Br-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	74	3-CF ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	75	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
60	76	3-Cl-4-F-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	77	2,3-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	78	2,6-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	79	3-Cl-4-OCH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
65	80	3-Cl-4-CH ₃ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	81	2,5-Cl ₂ -fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,

ES 2 573 845 T3

	Cpd	R ₁	X	I	X ₂ R ₂
5	82	3,4-Cl ₂ -fenilo	enlac	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃)-ciclopentilo,
	83	3,4-Cl ₂ -fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	84	4-F-fenilo	-CH=CH-	enlace	3-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
10	85	3-(4-CF ₃ -fenilo)-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	86	3-(4-CH ₃ -fenilo)-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	87	3-(4-CH ₃ -fenilo)-fenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	88	4-bifenilo	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
15	89	1-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	90	2-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	91	2-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ [(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)]-tetrahidropiran-4-ilo,
20	92	2-naftaleno	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ {(CH ₃)[(CH ₂) ₂ CH ₃]}-tetrahidro-piran-4-ilo,
	93	7-Br-naftaleno-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	94	7-Br-naftaleno-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	95	6-Br-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
25	96	6-Cl-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N-(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	97	6-Br-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	98	6-Cl-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	99	6-Br-2H-cromen-3-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
30	100	5,7-Cl ₂ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	101	5,7-Cl ₂ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	102	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	103	6-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
35	104	6-OCH ₃ -2H-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	105	6-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	106	6-OCH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	107	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
40	108	6-Cl-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -(2R)-CH ₂ -tetrahidrofuran-2-ilo,
	109	6-Cl-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -(2S)-CH ₂ -tetrahidrofuran-2-ilo,
45	110	6-Cl-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -(2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	111	6,8-Cl ₂ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	112	8-CH ₃ -2H-cromen-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo, 3-il
50	113	8-CH ₃ -2H-cromen-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	114	6-Cl-8-CH ₃ -2H-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	115	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	116	7,8-Cl ₂ -2H-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
55	117	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	118	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -cicloheptilo,
	119	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo,
60	120	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
	121	6-Cl-8-CH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	122	6,8-Cl ₂ -2H-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
65	123	6-F-2H-cromen-3-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	124	5-F-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	125	6-CF ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,

ES 2 573 845 T3

	Cpd	R ₁	X	I	X ₂ R ₂
5	126	8-F-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	127	7-CH ₃ -2H-cromen-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	128	7-OCH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	129	6-OCH ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
10	130	6-CF ₃ -2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
	131	4-F-2H-cromen-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
	132	5-F-2H-cromen-3-	enlace	enlace	4-CH ₂ -K+(CH ₃) ₂ -tien-3-ilo,
15	133	4-CF ₃ -2H-cromen-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	134	8-CF ₃ -2H-cromen-	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	135	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
20	136	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -pirrolidinio),
	137	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	138	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-thiopiran-4-ilo,
	139	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -(4-CH ₃ -morfolin-4-io),
25	140	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -CH ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	141	3H-benzo[f]cromen-2-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	142	3-Br-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
30	143	3-Br-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	144	3-Br-8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	145	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -(1-CH ₃ -pirrolidinio),
35	146	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
40	147	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	148	8,9-dihidro-7H-benzociclohepten-6-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
45	149	(2-CH ₃ -5-fenilo)-furan-3-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	150	[5-(4-Cl-fenilo)-2-CH ₃]-furan-3-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	151	(2-CH ₃ -5-fenilo)-furan-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
50	152	benzofuran-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	153	[5-(4-Cl-fenilo)-2-	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	154	[5-(4-Cl-fenilo)-2-CF ₃]-furan-3-il	enlace	-CH ₂ -	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	155	5-Cl-benzofuran-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
55	156	5-Cl-benzofuran-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	157	benzofuran-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -ciclohexilo,
	158	1-CH ₃ -1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
60	159	5-Cl-1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	160	5-Br-1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	161	1-CH ₃ -1H-indol-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,
	162	(1-CH ₂ -fenilo)-1H-indol-3-il	enlace	enlace	4-CH ₂ -N+(CH ₃) ₂ -tetrahidro-piran-4-ilo,

65

Cpd	R ₁	X	I	X ₂ R ₂	
5	163	1-CH3-1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
	164	5-Cl-1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-ciclohexilo,
	165	5-Cl-1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-(2S)-CH2-tetrahidrofuran 2-ilo,
10	166	5-Cl-1H-indol-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-CH2-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
	167	7,8-Cl2-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin- 4-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
15	168	7,8-Cl2-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin- 4-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-ciclohexilo,
	169	7,8-Cl2-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin- 4-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
20	170	7,8-Cl2-2,3-dihidrobenzo[b]oxepin- 4-il	enlace	-CH2-	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
	171	7,8-Cl2-2,3-dihidrobenzo(b)oxepin- 4-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tien-3-ilo,
25	172	5-Br-piridin-3-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
	173	2-Cl-piridin-4-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran -4-ilo,
	174	3-Cl-benzo[b]tien2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
30	175	2,5-Cl2-tien-3-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
	176	benzo[b]tien-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-tetrahidro-piran-4-ilo,
	177	benzo[b]tien-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N+(CH3)2-ciclohexilo,
	178	3-Cl-benzo[b]tien-2-il	enlace	enlace	4-CH2-N-(CH3)2-ciclohexilo,

35

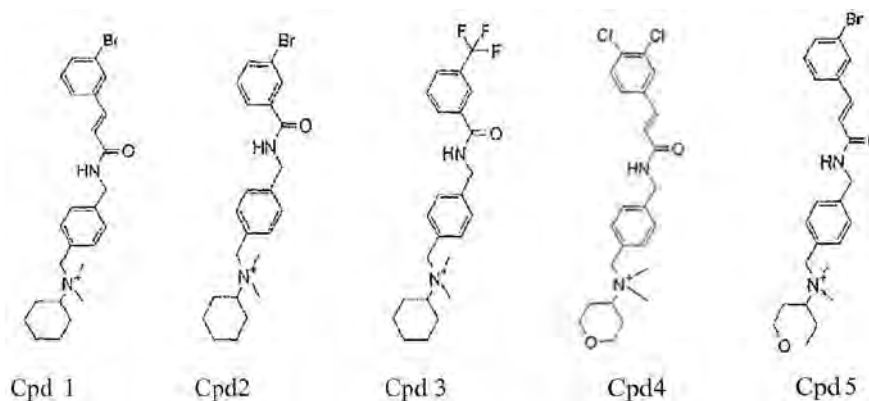
Los compuestos 95-178 (ver también a continuación) son ejemplos comparativos.

40

Un ejemplo es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma representado de la manera siguiente:

45

50

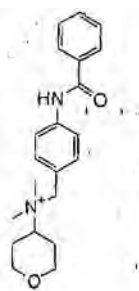


55

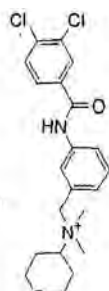
60

65

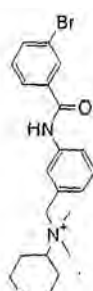
5



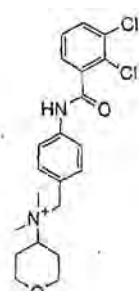
Cpd 6



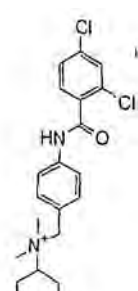
Cpd 7



Cpd 8

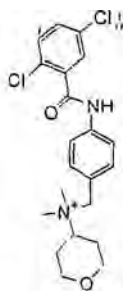


Cpd 9

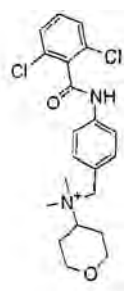


Cpd 10

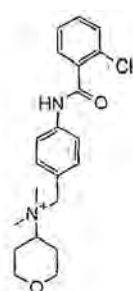
15



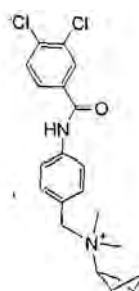
Cpd 11



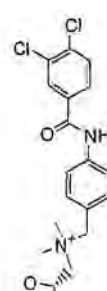
Cpd 12



Cpd 13



Cpd 14



Cpd 15

20

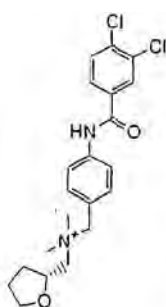
25

30

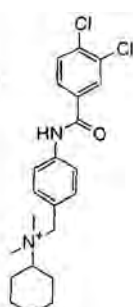
35

40

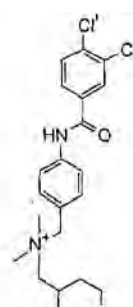
45



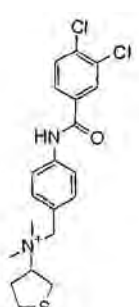
Cpd 16



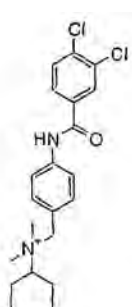
Cpd 17



Cpd 18



Cpd 19

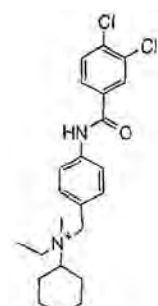


Cpd 20

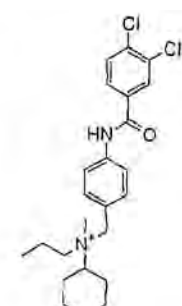
50

55

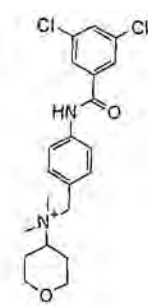
60



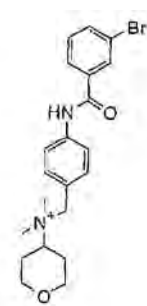
Cpd 21



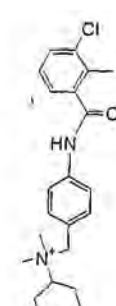
Cpd 22



Cpd 23



Cpd 24

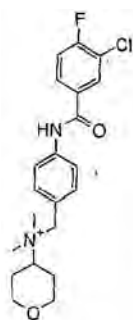


Cpd 25

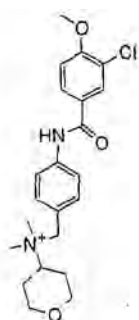
65

5

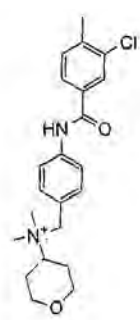
10



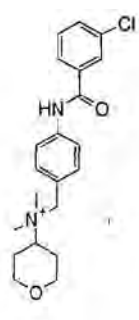
Cpd 26



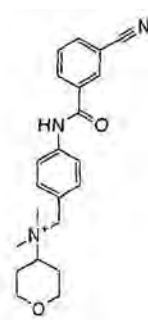
Cpd 27



Cpd 28



Cpd 29

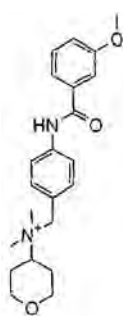


Cpd 30

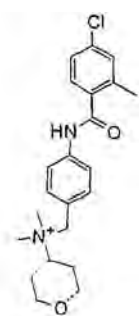
15

20

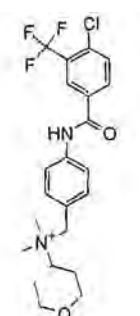
25



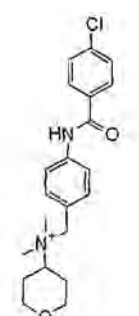
Cpd 31



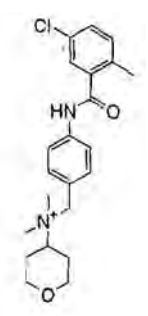
Cpd 32



Cpd 33



Cpd 34

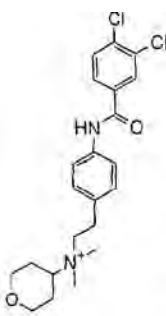


Cpd 35

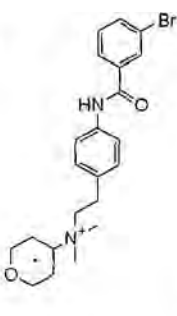
30

35

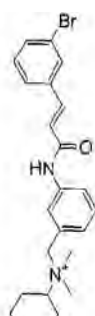
40



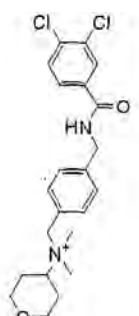
Cpd 36



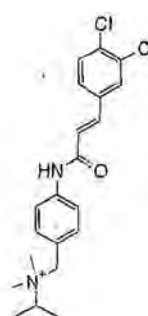
Cpd 37



Cpd 38



Cpd 39



Cpd 40

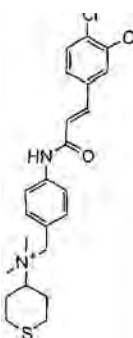
45

50

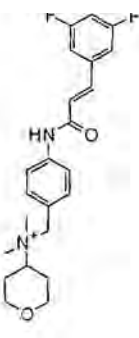
55

60

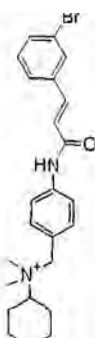
65



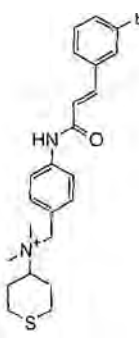
Cpd 41



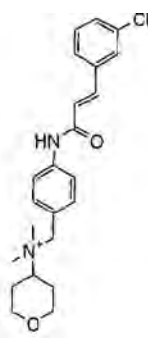
Cpd 42



Cpd 43



Cpd 44

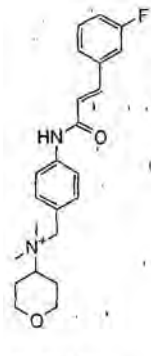


Cpd 45

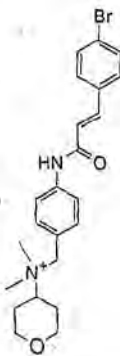
5

10

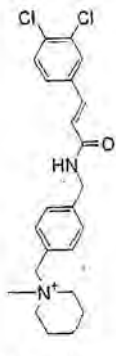
15



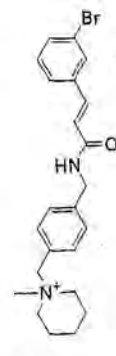
Cpd 46



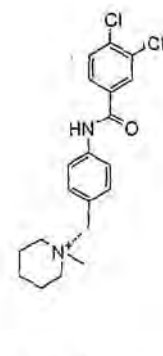
Cpd 47



Cpd 48



Cpd 49

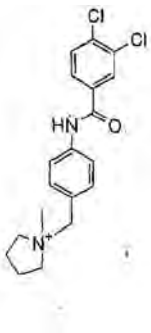


Cpd 50

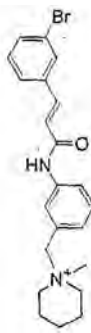
20

25

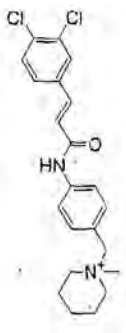
30



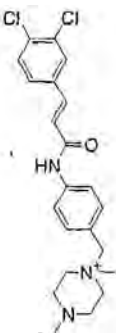
Cpd 51



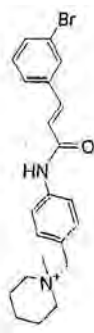
Cpd 52



Cpd 53



Cpd 54

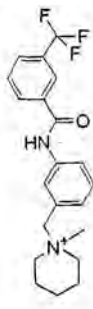


Cpd 55

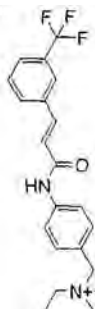
35

40

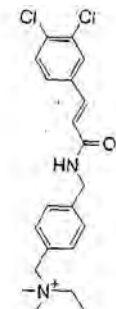
45



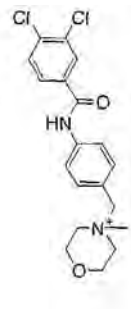
Cpd 56



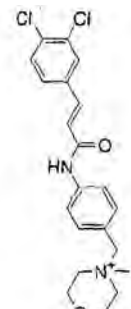
Cpd 57



Cpd 58



Cpd 59

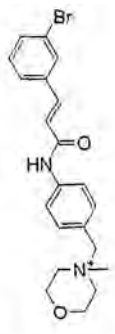


Cpd 60

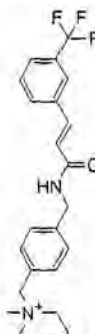
50

55

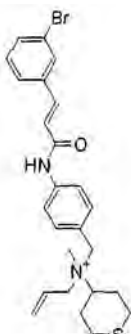
60



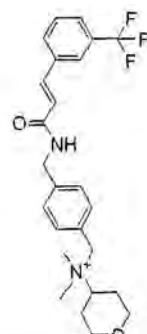
Cpd 61



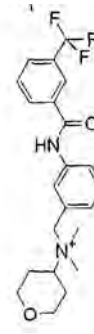
Cpd 62



Cpd 63



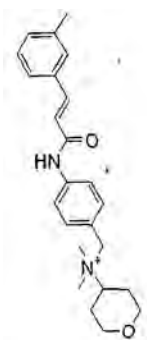
Cpd 64



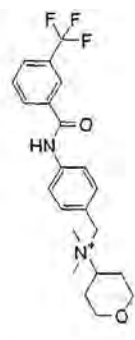
Cpd 65

65

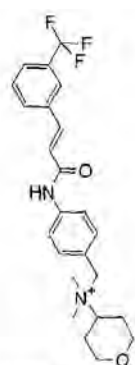
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



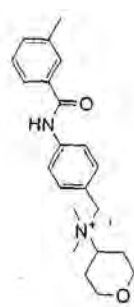
Cpd 66



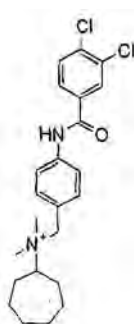
Cpd 67



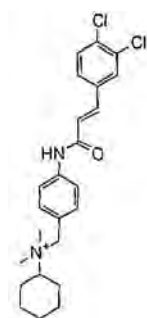
Cpd 68



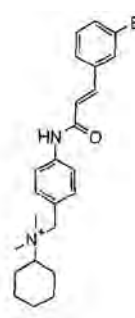
Cpd 69



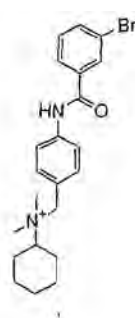
Cpd 70



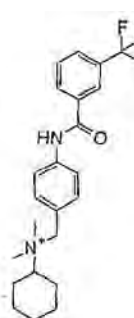
Cpd 71



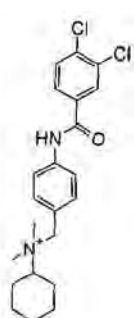
Cpd 72



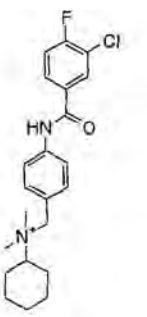
Cpd 73



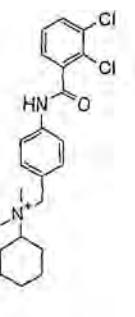
Cpd 74



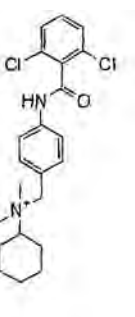
Cpd 75



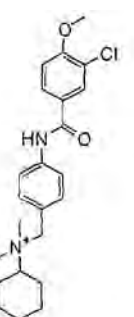
Cpd 76



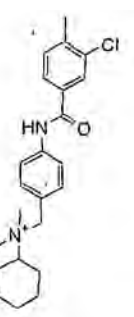
Cpd 77



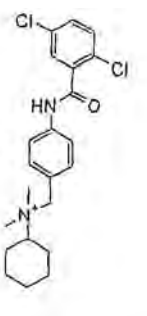
Cpd 78



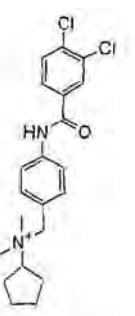
Cpd 79



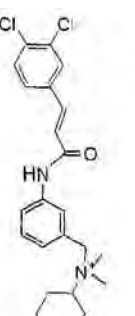
Cpd 80



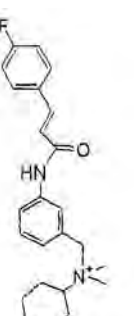
Cpd 81



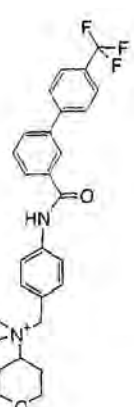
Cpd 82



Cpd 83



Cpd 84

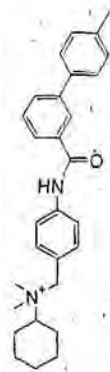


Cpd 85

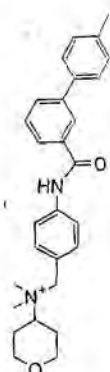
5

10

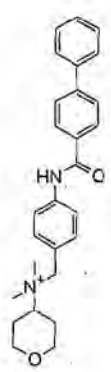
15



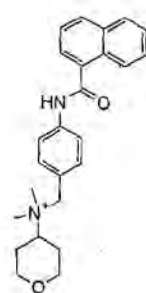
Cpd 86



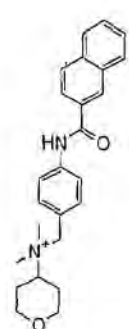
Cpd 87



Cpd 88



Cpd 89

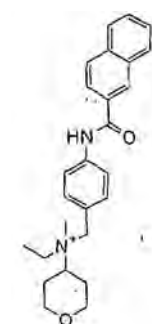


Cpd 90

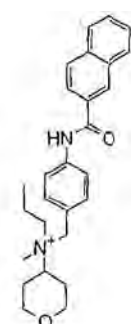
20

25

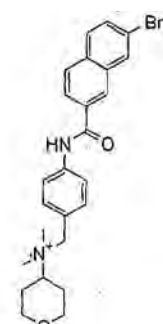
30



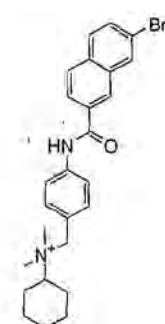
Cpd 91



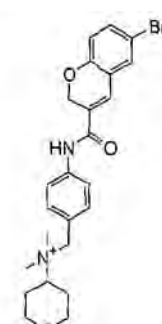
Cpd 92



Cpd 93



Cpd 94

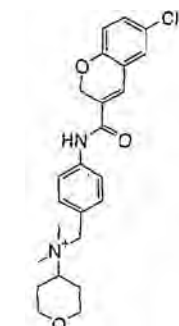


Cpd 95

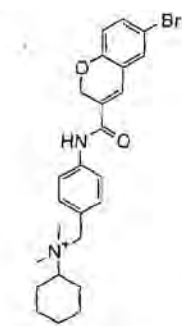
35

40

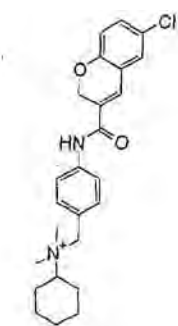
45



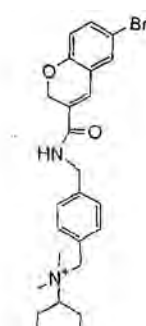
Cpd 96



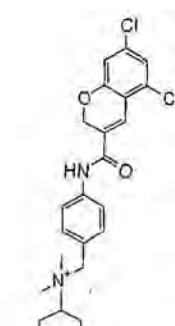
Cpd 97



Cpd 98



Cpd 99

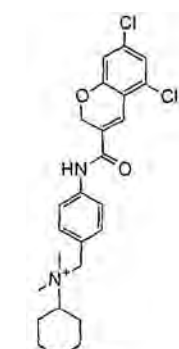


Cpd 100

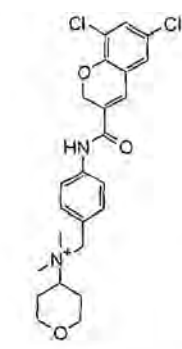
50

55

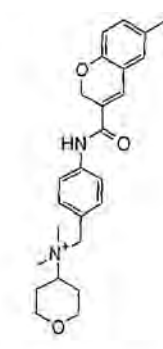
60



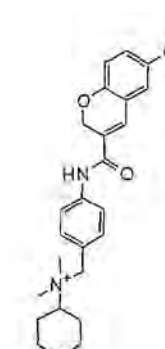
Cpd 101



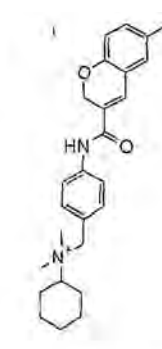
Cpd 102



Cpd 103



Cpd 104



Cpd 105

65

5

10

15

20

25

30

35

40

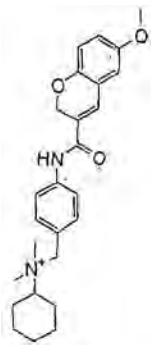
45

50

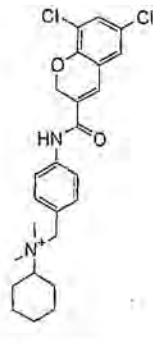
55

60

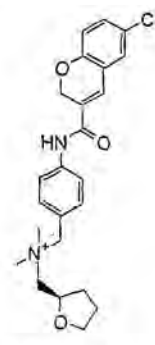
65



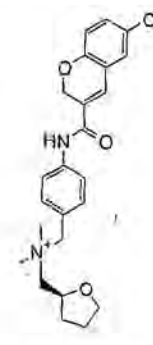
Cpd 106



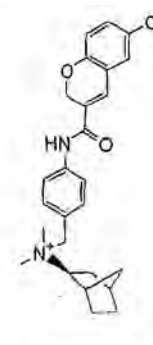
Cpd 107



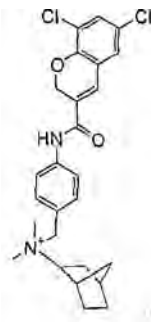
Cpd 108



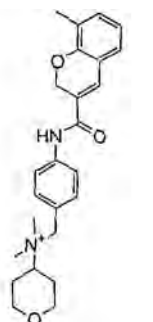
Cpd 109



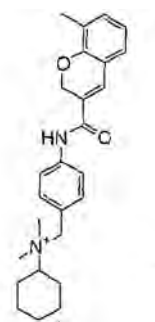
Cpd 110



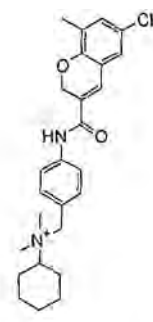
Cpd 111



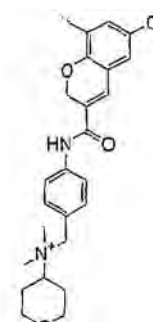
Cpd 112



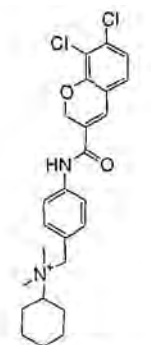
Cpd 113



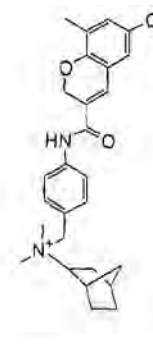
Cpd 114



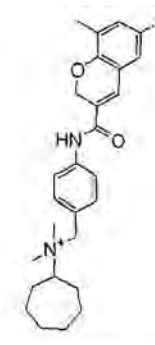
Cpd 115



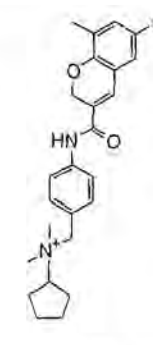
Cpd 116



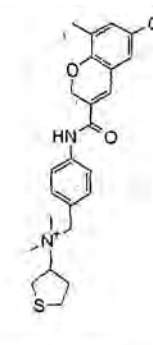
Cpd 117



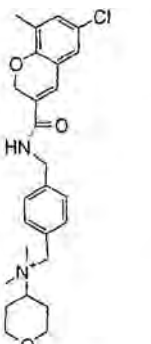
Cpd 118



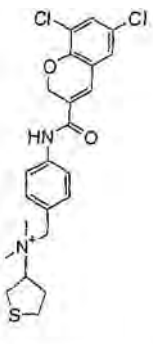
Cpd 119



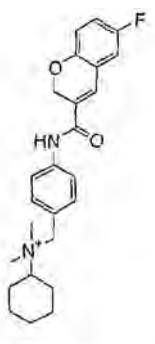
Cpd 120



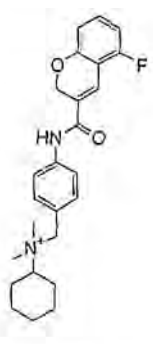
Cpd 121



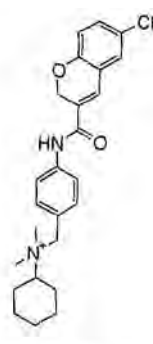
Cpd 122



Cpd 123



Cpd 124

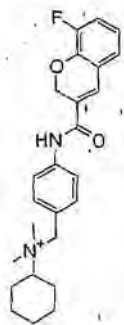


Cpd 125

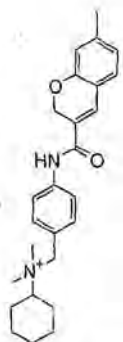
5

10

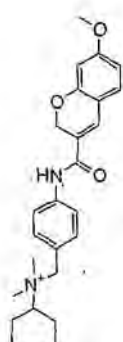
15



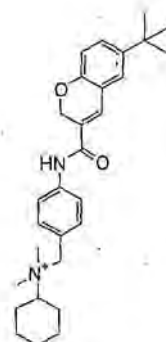
Cpd 126



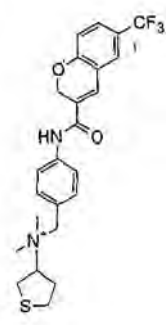
Cpd 127



Cpd 128



Cpd 129

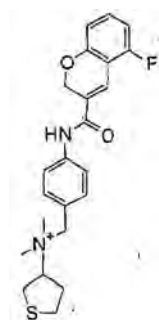


Cpd 130

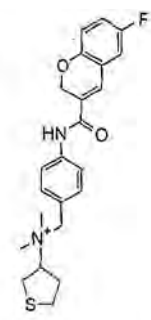
20

25

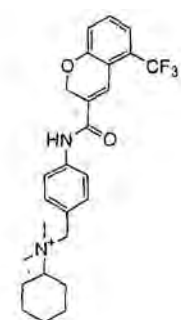
30



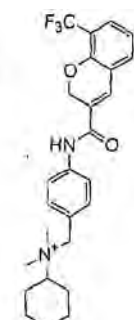
Cpd 131



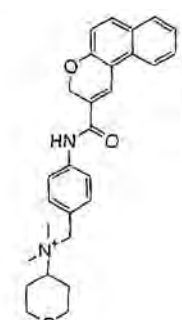
Cpd 132



Cpd 133



Cpd 134

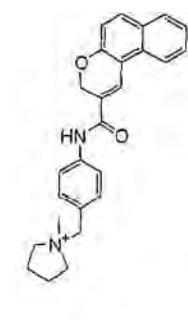


Cpd 135

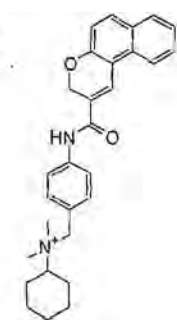
35

40

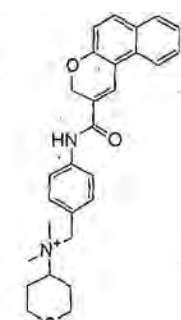
45



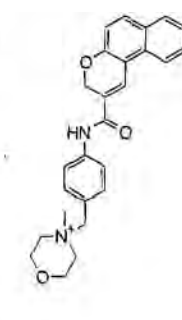
Cpd 136



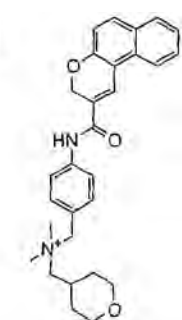
Cpd 137



Cpd 138



Cpd 139

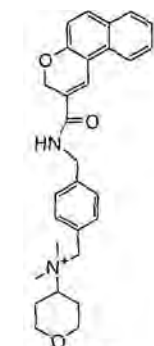


Cpd 140

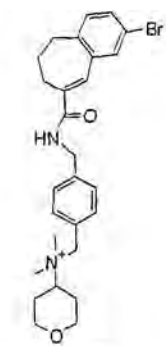
50

55

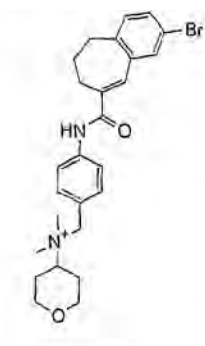
60



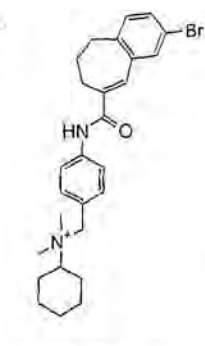
Cpd 141



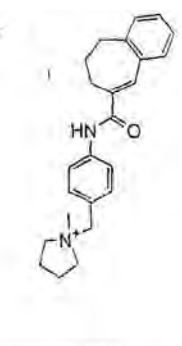
Cpd 142



Cpd 143

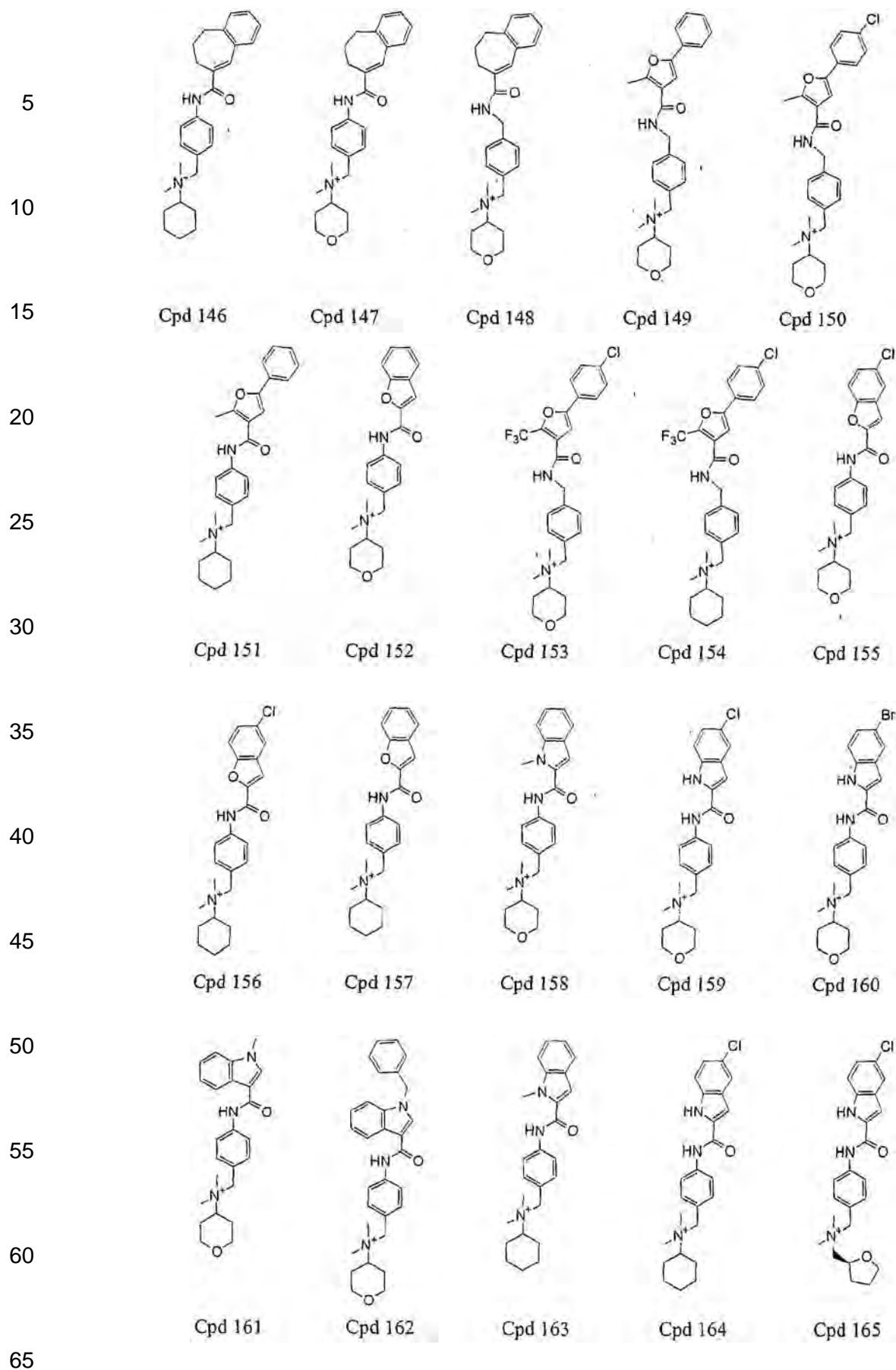


Cpd 144



Cpd 145

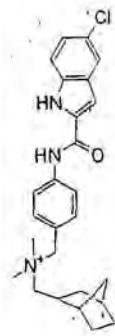
65



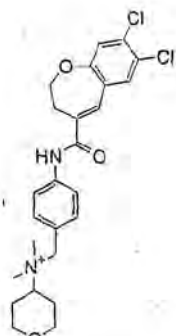
5

10

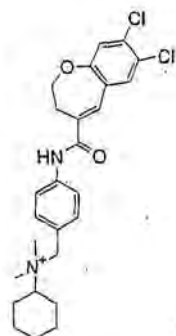
15



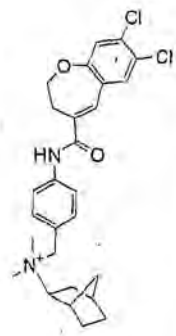
Cpd 166



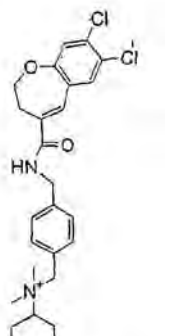
Cpd 167



Cpd 168



Cpd 169

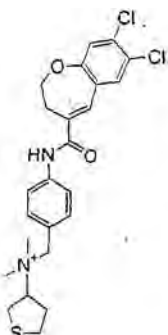


Cpd 170

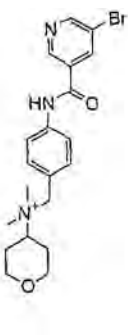
20

25

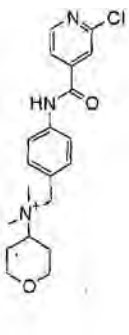
30



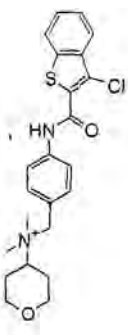
Cpd 171



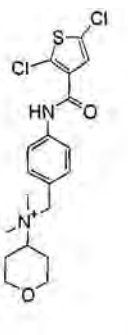
Cpd 172



Cpd 173



Cpd 174

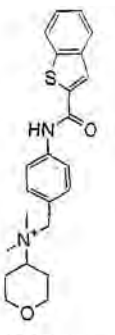


Cpd 175

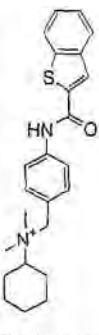
35

40

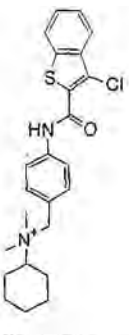
45



Cpd 176



Cpd 177



Cpd 178

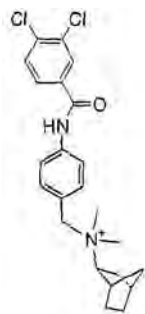
50

55

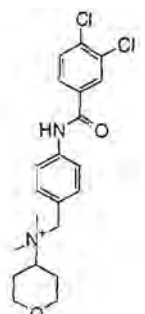
60

65

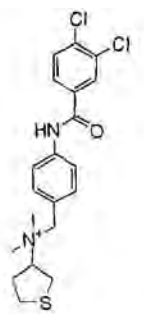
Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) y formas farmacéuticamente aceptables de la misma seleccionado de:



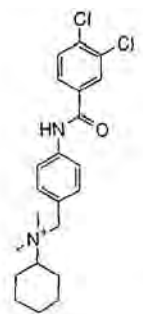
Cpd 14



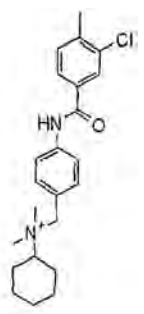
Cpd 17



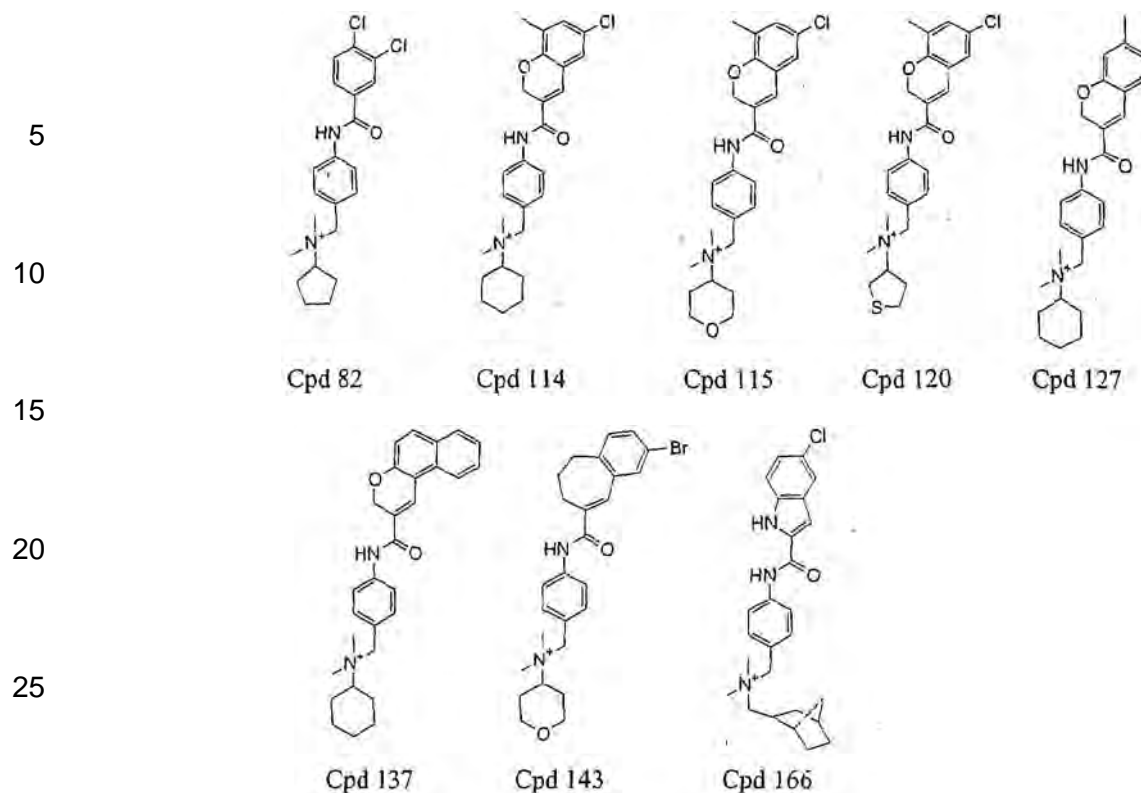
Cpd 19



Cpd 75



Cpd 80



Definiciones

Las líneas de enlace dibujadas en un sistema de anillos a partir de una variable del sustituyente indican que el sustituyente puede unirse a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Como se usa en la presente, los siguientes términos se pretende que tengan las definiciones siguientes.

El término "alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada alifático saturado o sustituyente del grupo de enlace que tiene de 1-8 átomos de carbono, en donde el radical se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono y el grupo de enlace se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono en la cadena. El término incluye, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y similares. Un sustituyente de alquilo puede unirse a una molécula de núcleo a través de un átomo de carbono terminal o a través de un átomo de carbono dentro de la cadena. De manera similar, cualquier número de variables del sustituyente pueden unirse a un sustituyente de alquilo cuando se permita por las valencias disponibles. El término "alquilo inferior" significa un sustituyente de alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

El término "alqueno" significa un sustituyente de alquilo parcialmente insaturado que tiene al menos un enlace doble derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes en la cadena. El término incluye, sin limitación, vinilo, vinilideno, alilo, alilideno, isopropenilo, prenil, metalilo y similares. Un sustituyente de alqueno pueden estar unidos a una molécula de núcleo a través de un átomo de carbono terminal o a través de un átomo de carbono dentro de la cadena. De manera similar, cualquier número de variables del sustituyente pueden estar unidas a un sustituyente de alqueno cuando se permita por las valencias disponibles. El término "alqueno inferior" significa un sustituyente de alqueno que tiene de 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi" significa un radical de alquilo o sustituyente del grupo de enlace unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. El término incluye, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Un sustituyente de alcoxi puede estar unido a una molécula de núcleo y además sustituirse cuando se permita.

El término "cicloalquilo" significa un radical del sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, policíclico o puenteado saturado o parcialmente insaturado monovalente o sustituyente del grupo de enlace. Un anillo de 3 a 20 átomos de carbono puede designarse por cicloalquilo C₃₋₂₀; un anillo de 5 a 15 átomos de carbono puede designarse por cicloalquilo C₅₋₁₅; un anillo de 3 a 8 átomos de carbono puede designarse por cicloalquilo C₃₋₈ y similares. El término incluye, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indenilo,

indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalenilo, 8,9-dihidro-7H- benzociclohepten-6-ilo, 6,7,5,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-benzocyclooctenyl, fluorenilo, biciclo [2.2.1] heptilo, biciclo [2.2. 1] heptenilo, biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [3.1.1] heptilo, biciclo [3.2.1] octilo, biciclo [2.2.2] octenilo, biciclo [3.2.1] octenilo, adamantanilo, octahidro-4, 7-metano-1H-indenilo, octahidro-2,5-metano-pentalenilo y similares. Un sustituyente de cicloalquilo puede estar unido a una molécula de núcleo y adicionalmente sustituido donde se permita.

El término "arilo" significa un radical del sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico del electrón π conjugado, insaturado o sustituyente del grupo de enlace de 6, 9, 10 ó 14 átomos de carbono. El término incluye, sin limitación, fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, antraceno y similares. Un sustituyente de arilo puede estar unido a una molécula de núcleo y adicionalmente sustituido donde se permita.

El término "heterociclilo" significa un radical del sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, policíclico o puenteado saturado, parcialmente insaturado (como los denominados con el prefijo dihidro, trihidro, tetrahidro, hexahidro y similares) o insaturado o sustituyente del grupo de enlace, en donde al menos un átomo de carbono del anillo ha sido reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Un sustituyente de heterociclilo incluye además un sistema de anillo que tiene hasta 4 miembros del anillo del átomo de nitrógeno o un sistema de anillo que tiene de 0 a 3 miembros del anillo del átomo de nitrógeno y 1 miembro del anillo del átomo de oxígeno o sulfuro. Alternativamente, hasta dos miembros del anillo adyacentes pueden ser un heteroátomo, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro se selecciona de N, O o S. Un radical de heterociclilo se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de carbono o nitrógeno individual. Un grupo de enlace de heterociclilo se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de dos de o un átomo del anillo de carbono o de hidrógeno. Un sustituyente de heterociclilo puede unirse a una molécula de núcleo por o un miembro del anillo del átomo de carbono o por un miembro del anillo del átomo de nitrógeno y adicionalmente sustituido donde se permita.

El término heterociclilo incluye, sin limitación, furanilo, tienilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2-imidazolilo (también denominado como 4,5-dihidro-1H-imidazolilo) , imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tetrazoliny, tetrazolidinyl, 2H-piranilo, 4H-piranilo, tiopiranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1, 4-ditiano, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, azetidino, azepanilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzo [b] tienilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalino, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, 2H-cromenilo, 3H-benzo [f] cromenilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidro-piridazinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepanilo, 2,3-dihidro-benzo [b] oxepinilo, 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilendioxifenil), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-etilendioxifenilo), benzo-dihidro-furanilo (también conocido como 2,3-dihidro-benzofuranilo), benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b] tienilo , 5,6,7-trihidro-4H-ciclohexa [b] tienilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta [b] tienilo, 2-aza-biciclo [2.2.1] heptilo, 1-aza-biciclo [2.2 0.2] octilo, 8-aza-biciclo [3.2.1] octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo, pirrolidinio, piperidinio, piperazinio, morfolinio y similares.

El término "independientemente seleccionado" se refiere a dos o más sustituyentes que pueden seleccionarse de un grupo variable de sustituyentes, en donde los sustituyentes seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "dependientemente seleccionado" se refiere a uno o más variables de sustituyentes que se especifican en una combinación indicada para la sustitución en una molécula de núcleo (por ejemplo, variables que se refieren a grupos de sustituyentes que aparecen en una lista tabular de compuestos).

El término "carbonilo" significa un grupo de enlace que tiene la fórmula $-C(O)-$ o $-C(=O)-$.

El término "tiocarbonilo" significa un grupo de enlace que tiene la fórmula $-C(S)-$ o $-C(=S)-$.

El término "sulfonilo" significa un grupo de enlace que tiene la fórmula $-SO_2-$.

El término "alcoxicarbonilo" significa un radical que tiene la fórmula $-C(O)O-$ alquilo.

Formas Farmacéuticamente Aceptables

Las formas farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención pueden, alternativamente, o además de un compuesto de Fórmula (I), comprender una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto o sal.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente

aceptables. Para su uso en medicinas, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

5 Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietiduro.

10 Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no están limitados a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

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

20 Los compuestos pueden estar presentes en la forma de profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos de los mismos. En general, dichos profármacos y metabolitos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en un compuesto activo.

25 El término "profármaco" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado funcional de un compuesto de la invención (o una sal de la misma), en donde el profármaco puede ser: 1) un precursor relativamente activo que se convierte in vivo en un componente del profármaco activo; 2) un precursor relativamente inactivo que se convierte in vivo en un componente del profármaco activo; o 3) un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de volverse disponible in vivo (es decir, como un metabolito). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

30 El término "metabolito" significa una forma farmacéuticamente aceptable de un derivado metabólico de un compuesto de la invención (o una sal de las mismas), en el que el derivado es un componente relativamente menos activo del compuesto que contribuye a la actividad biológica terapéutica después de volverse disponible in vitro.

35 La presente invención también contempla compuestos de Fórmula (I) en varias formas estereoisoméricas o tautoméricas. La invención abarca todos tales compuestos de inhibición de CCR2, incluyendo los compuestos activos en la forma de enantiómeros esencialmente puros, mezclas racémicas y tautómeros o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero que difieren en las propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en la estructura. La diferencia estructural pueden ser en la constitución (isómeros geométricos) o en su capacidad de rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros).

45 El término "estereoisómero" se refiere isómeros de idéntica constitución que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y los diastereómeros son estereoisómeros en los que un átomo de carbono asimétricamente sustituido actúa como un centro quiral. El término "quiral" se refiere a una molécula que no se puede superponer en su imagen espejo, implicando la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría. El término "enantiómero" se refiere a una de un par de especies moleculares que son imágenes espejo de la otra y que no se pueden superponer. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes espejo. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los símbolos "R" y "S" denotan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral.

50 El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere aun compuestos de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en el que el compuesto está vacío de actividad óptica. El término "actividad óptica" se refiere al grado en el que una molécula quiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota el plano de luz polarizada.

60 El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en su orientación de átomos

sustituyentes en relación con un enlace doble carbono-carbono, con un anillo de cicloalquilo o con un sistema bicíclico puentado. Los átomos sustituyentes (distintos de H) en cada lado de un enlace doble carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración "E" o "silla", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al enlace doble carbono-carbono; en la configuración "Z" o "bote", los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación al enlace doble carbono-carbono.

Los átomos sustituyentes (distintos de H) unidos a un anillo de hidrocarburo pueden estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans". Los átomos sustituyentes (distintos de H) unidos a un sistema bicíclico puentado pueden estar en una configuración "endo" o "exo". En la configuración "endo", los sustituyentes unidos a un punto de puente (no una cabeza de puente) hacia el mayor de los dos puentes restantes; en la configuración "exo", los sustituyentes unidos a un punto del puente hacia el más pequeño de los puentes restantes.

Se debe entender que los varios estereoisómeros, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar los compuestos de la presente invención están o comercialmente disponibles, pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o pueden prepararse como mezclas isoméricas y después obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los descriptores isoméricos "R," "S," "S*," "R'," "E," "Z," "cis," "trans," "exo," y "endo", cuando se usan en la presente, indican configuraciones de átomos en relación a una molécula de núcleo y se pretende que se usen como se define en la bibliografía.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como isómeros individuales o por síntesis específica de isómeros o resolverse a partir de una mezcla racémica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la base libre de cada isómeros de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido por la separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral) o resolviendo una mezcla isomérica de o un material de partida o un producto final usando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una pluralidad de formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, se pretende que se incluyan en el ámbito de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar una pluralidad de solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, los mismos se pretende también que estén abarcados dentro del alcance de la invención.

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

Uso Terapéutico

Las formas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento de las mismas de acuerdo con la invención son antagonistas de CCR2. Dicha composición o medicamento puede contener un compuesto de Fórmula (I) que tiene una constante de inhibición media (IC_{50}) contra MCP-a que enlaza con CCR2 de entre alrededor de 5 μ M a alrededor de 1 nM, de entre alrededor de 1 μ M a alrededor de 1 nM, de entre alrededor de 800 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 200 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 100 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 80 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 20 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 10 nM a alrededor de 1 nM; o de alrededor de 1 nM.

Un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento de la misma reduce la quimiotaxis de monocitos inducida por MCP-1. Dicha composición o medicamento puede contener un compuesto de Fórmula (I) que tiene un IC_{50} para la reducción de la quimiotaxis de monocitos inducida por MCP-1 de entre alrededor de 5 μ M a alrededor de 1 nM, de entre alrededor de 1 μ M a alrededor de 1 nM, de entre alrededor de 800 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 200 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 100 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 80 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 20 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 10 nM a alrededor de 1 nM; o de alrededor de 1 nM.

Un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento de la misma reduce la movilización de calcio intracelular de MCP-1. Dicha composición o medicamento puede contener un compuesto de Fórmula (I) que tiene un IC_{50} para la reducción de la movilización de calcio intracelular inducida por MCP-1 de entre alrededor de 5

µM a alrededor de 1 nM, de entre alrededor de 1 µM a alrededor de 1 nM, de entre alrededor de 800 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 200 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 100 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 80 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 20 nM a alrededor de 1 nM; de entre alrededor de 10 nM a alrededor de 1 nM; o de alrededor de 1 nM.

5 Pos consiguiente, un compuesto de Fórmula (I) o una composición o medicamento de la misma es útil en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2, en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma.

10 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) para su uso en un método de prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2, en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma.

15 El término "administrar", con respecto a los métodos de la invención, significa un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad como se describen en la presente con un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad efectiva de dicho compuestos, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o concurrentemente en una forma de combinación. Los métodos de la invención se entiende que abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéuticos conocidos.

20 El término "sujeto" como se usa en la presente, significa un animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, típicamente un paciente con un síndrome, trastorno o enfermedad que está asociado con la expresión de MCP-1 elevada o la sobreexpresión de MCP-1, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña a los síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de MCP-1 elevada o la sobreexpresión de MCP-1.

25 El término "cantidad efectiva" significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro practicante clínico, que incluye, prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que está siendo tratada.

30 La cantidad efectiva de un compuesto de la invención en tal método terapéutico es de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 300 mg/kg/día.

35 La invención incluye la preparación de un compuesto instantáneo para la preparación de una composición o medicamento para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello, en donde la composición o medicamento comprende una mezcla de uno o más compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

40 El término "composición" significa un producto que comprende un compuesto de la invención, como un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de dichas combinaciones de ingredientes especificados en las cantidades especificadas y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para ello.

45 El término "medicamento" significa un producto para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2.

50 El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa entidades moleculares y composiciones que son de suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación de una composición o medicamento de la invención y que, cuando se administran apropiadamente a un animal o un humano, no producen una reacción adversa, alérgica o desfavorable. Como tanto el uso humano como el veterinario están incluidos dentro del alcance de la invención, una formulación farmacéuticamente aceptable incluye una composición o medicamento para tanto el uso humano como el veterinario.

55 El término "síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2" significa, sin limitación, síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de MCP-1 elevada, la sobreexpresión de MCP-1 o condiciones inflamatorias que acompañan a los síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de MCP-1 elevada o la sobreexpresión de MCP-1.

60 Los términos "expresión de MCP-1 elevada" o "sobreexpresión de MCP-1" significan activación de CCR2 no regulada o sobre-regulada como resultado del enlace de MCP-1.

65 El término "no regulado" significa activación de CCR2 no deseada en un organismo multicelular resultante

en el daño (como malestar o esperanza de vida disminuida) a un organismo multicelular.

El término "sobre-regulado" significa: 1). actividad o expresión de CCR2 aumento o no regulada, o 2). expresión de CCR2 aumentada que lleva a migración de monocitos o linfocitos no deseada. La existencia de un nivel inapropiado o anormal de MCP-1 o actividad de CCR2 se determina por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los síndromes, trastornos o enfermedades inflamatorias mediados por CCR2 incluyen, sin limitación, trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de encías, miocardiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata, o estómago.

El término "uveítis" se refiere generalmente a cualquier enfermedad inflamatoria que implica el ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en base a la parte del ojo en el que está presente la inflamación (los porcentajes se corresponden con pacientes que se conoce se adecuan a estas categorías): anterior (51%), intermedio (13%), posterior (20%), o panuveítis (16%) y, de acuerdo con el curso de la enfermedad, como o aguda (16%), recurrente (26%) o crónica (58%). Aquellos con uveítis anterior (~19%) desarrollan eventualmente daño irreparable a la visión a pesar de tratamiento agresivo como ceguera unilateral (9%), ceguera78 bilateral (2%), o discapacidad de la visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen la infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o desarrollo como un componente de un trastorno autoinmune y/o inflamatorio sistémico (por ejemplo RA juvenil, espondiloartropatías asociadas con HLA-B, sarcoidosis y similares).

Los pacientes con uveítis anterior tienen MCP-1 presente en grandes cantidades en el humor acuoso del ojo. La cantidad de MCP-1 se correlaciona con la severidad de los síntomas clínicos y el gran número de células mononucleares presentes en el infiltrado celular. La uveítis es también una complicación potencial resultante de la cirugía de cataratas y el uso profiláctico de antibióticos y corticoesteroides es común para dichos pacientes. Actualmente, la mayoría de los pacientes con uveítis anterior son tratado primero con corticoesteroides tópicos. Se pueden usar en casos severos esteroides inyectados u orales, o si la enfermedad es recurrente o crónica. Si los esteroides no son efectivos, se usan agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, y similares), particularmente si la visión del paciente está en peligro. Todos estos fármacos tienen efectos secundarios potencialmente severos, particularmente en niños, y hay un acuerdo general en que hay una necesidad médica no satisfecha para sustitutos de esteroides seguros y efectivos o agentes economizadores de esteroides.

Un ejemplo de la invención es un compuesto para la Fórmula (I) para su uso en un método de prevenir, tratar o mejorar trastornos oftálmicos mediados por CCR2 (como uveítis, conjuntivitis alérgica y similares), artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgica, enfermedades periodontales (como periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías y similares) en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma.

Otro ejemplo de la invención es un compuesto para la Fórmula (I) para su uso en un método de prevenir, tratar o mejorar uveítis mediada por CCR2, en donde la uveítis incluye, sin limitación, uveítis aguda, recurrente o crónica (como uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior, panuveítis y similares) en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o composición o medicamento de la misma.

Un ejemplo de la invención es un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de prevenir, tratar o mejorar uveítis aguda, uveítis recurrente, uveítis crónica, conjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico, periodonitis, gingivitis o enfermedad de las encías mediadas por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma.

La invención incluye un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o composición o

medicamento de la misma en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios (como una molécula pequeña, antibiótico, corticosteroide, esteroide y similares), agentes anti-infecciosos o agentes inmunosupresores.

5 El término "terapia de combinación" se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma en combinación con un agente antiinflamatorio, anti-infeccioso o inmunosupresor para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2.

10 Para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por CCR2 usando un compuesto de Fórmula (I) o composición o medicamento de la misma y un agente antiinflamatorio, anti-infeccioso o inmunosupresor en una terapia de combinación incluye, sin limitación, la coadministración del compuesto y el agente, la administración secuencial del compuesto y el agente, la administración de una composición que contiene el compuesto y el agente o la administración simultánea de las composiciones separadas que contienen el compuesto y el agente.

15 Composiciones Farmacéuticas

20 La presente invención incluye una composición farmacéutica o medicamento que comprende uno o más de los presentes compuestos y un portador farmacéuticamente aceptable opcional.

25 La presente invención incluye además un proceso para hacer una composición farmacéutica o medicamento que comprende mezclar uno o más de los presentes compuestos y un portador farmacéuticamente aceptable; e, incluye aquellas composiciones o medicamentos resultantes de dicho proceso. Los procesos contemplados incluyen tanto técnicas farmacéuticas convencionales como no convencionales.

30 La composición o medicamento puede tomar una amplia variedad de formas para efectuar el modo de administración ocularmente, intranasalmente (por inhalación o insuflación), sublingualmente, oralmente, parenteralmente o rectalmente incluyendo, sin limitación, ocular (a través de un dispositivo de administración como una lente de contacto o similar), intranasal (a través de un dispositivo de administración), transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenoso (tanto bolo como infusión), inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral, o parenteral) y similares.

35 La composición o medicamento puede estar en una unidad de dosificación como un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, portador biodegradable, resina de intercambio iónico, solución estéril y similares (facilitando la liberación inmediata, la liberación programada o liberación sostenida), la solución o suspensión parenteral, aerosol medido o spray líquido, gota, ampolla, dispositivo auto-inyector o supositorio.

40 Las composiciones o medicamentos adecuados para la administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, comprimidos, caplets, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida), gránulos y polvos y formas líquidas como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración nasal incluyen soluciones estériles o dispositivos de administración nasal. Las formas útiles para la administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de administración ocular. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

45 Alternativamente, la composición o medicamento puede administrarse en una forma adecuada para la administración semanal o mensual. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular (por ejemplo, forma de sal) o para proporcionar una solución para la administración nasal u ocular (por ejemplo, una sal de amonio cuaternaria).

50 La forma de dosificación (comprimido, cápsula, polvo, solución, lente de contacto, parche, liposoma, resina de intercambio iónico, supositorio, cucharadita y similares) que contienen la composición o medicamento de la misma contiene una cantidad efectiva del ingrediente activo necesaria para proporcionar un efecto terapéutico.

55 La composición o medicamento puede contener una cantidad efectiva de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 5000 mg (preferiblemente, de alrededor de 0,001 a alrededor de 500 mg) de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado para un sujeto con necesidad.

60 Un intervalo contemplado de la cantidad efectiva incluye de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 300 mg/kg de peso corporal por día. Un intervalo contemplado también incluye de alrededor de 0,003 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. Otro intervalo contemplado incluye de alrededor de 0,005 a alrededor de 15 mg/kg de peso corporal por día. La composición o medicamento puede administrarse de acuerdo con un régimen de dosificación de alrededor de 1a alrededor de 5 veces al día.

65

Para la administración oral, la composición o medicamento está preferiblemente en la forma de un comprimido que contiene, por ejemplo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Las dosificaciones óptimas variarán dependiendo de los factores asociados con el paciente particular que se está tratando (por ejemplo, edad, peso, dieta y tiempo de administración), la severidad de la condición que se está tratando, el compuesto que se está empleando, el modo de administración, y la fuerza de la preparación. Se puede emplear el uso de o administración diaria o la dosificación post-periódica.

Para administración ocular, la composición está preferiblemente en la forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferiblemente como formulaciones de gotas oculares y llenadas en contenedores apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo un cuentagotas equipado con una pipeta adecuada. Preferiblemente las composiciones son estériles y de base acuosa, usando agua purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un surfactante como un éster de ácido graso de polioxietileno; b) un agente espesante como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo y polivinilpirrolidona, típicamente a una concentración n del intervalo de alrededor de 0,05 a alrededor del 5,0% (p/vol); c) (como una alternativa o además de almacenar la composición en un contenedor que contiene nitrógeno y opcionalmente que incluye un absorbente de oxígeno libre como Fe), un antioxidante como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio, o tolueno hidroxil butilado a una concentración de alrededor de 0,00005 a alrededor del 0,1% (p/vol); d) etanol a una concentración de alrededor de 0,01 al 0,5% (p/vol); y e) otros excipientes como un agente isotónico, tampón, conservante, y/o agente controlador del pH. El pH de la composición oftálmica está deseablemente dentro del intervalo de 4 a 8.

Métodos Sintéticos

Los compuestos representativos de la presente invención puede sintetizarse de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los ejemplos específicos que siguen. Los esquemas generales y ejemplos específicos se ofrecen a modo de ilustración; la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y condiciones expresadas. Los métodos para preparar los varios materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos son bien conocidos dentro de la experiencia de las personas versadas en la técnica. Todos los productos químicos comercialmente disponibles se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los componentes de equipamiento particulares usados en los ejemplos como recipientes de reacción y similares también están disponibles comercialmente.

Las siguientes abreviaciones tienen los significados indicados:

Cpd	compuesto
Boc	terc-butoxi carbonilo o t-butoxi carbonilo
Boc ₂ O	di-t-butyl-dicarbonato
conc.	concentrado
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM or CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DMAP	(4,4-dimetilamino)-piridina
DMF	N,N-dimetil formamida
EDIC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ O	etoxi-etano o éster
EtOAc	etilacetato
EtOH	etanol
HCOH	formaldehido
HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
MeI o CH ₃ I	metil yoduro
MeOH	metanol
min(s)/hr(s)/d(s)	minuto(s)/hora(s)/día(s)
Pd(dppf) ₂	{[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocene]dicloropaladio(II)}
RT/rt/r.t.	temperatura ambiente
NaB(OAc) ₃ H	triacetoxiborohidruro de sodio
TEA o Et ₃ N	triethylamina
THF	tetrahidrofurano

Esquema A

El método sintético proporcionado por el Esquema A, dependiendo de los materiales de partida usados o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se usa para preparar un compuesto de Fórmula (I).

5



10

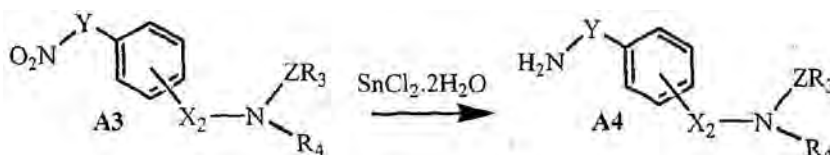
Una mezcla de un clorhidrato de nitrofenilamina Compuesto **A1** y una solución de un aldehído o cetona Compuesto **A2** (en un solvente como CH₂Cl₂) se enfría a 0° C, después se añade Et₃N seguido por NaB(OAc)₃H. La suspensión resultante se agita y se permite que caliente a r.t. durante alrededor de 8-12 horas (adaptado de Shiroshi, et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2049).

15

Se añade un aldehído (como formaldehído y similares) en solución acuosa, seguido por NaB(OAc)₃H añadido en una porción mientras se enfría el recipiente de reacción con hielo. La mezcla de reacción se agita a r.t. durante alrededor de 12 horas, después se hace básica (usando una solución de 2N NaOH y similares) y se extrae (con un solvente como CH₂Cl₂ y similares). La capa orgánica se lava usando salmuera, después se separa y se seca sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtra y el solvente se elimina al vacío para producir una nitrofenilamina disustituida Compuesto **A3** (adaptada de et al., Org. Proc. R&D, 2002, 6, 70).

20

25

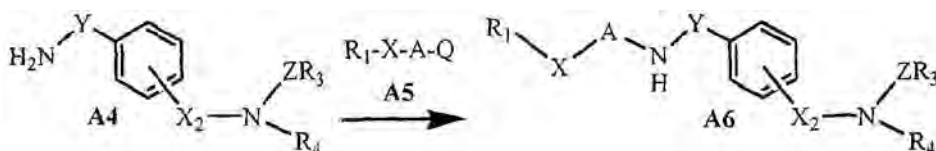


30

Se añade en porciones pequeñas SnCl₂.2H₂O en HCl concentrado a una solución de Compuesto **A3** (en un solvente como THF y similares) a r.t. La reacción ligeramente exotérmica se mantiene a r.t. usando un baño de agua enfriada con hielo y se agita durante alrededor de 1 hora. El matraz de fondo redondo que contiene la mezcla de la reacción se coloca en un baño de agua tibia durante alrededor de 30 minutos para permitir que la reacción alcance la finalización. La mezcla se diluye secuencialmente con un solvente (como THF y similares) y agua, después se vuelve básica (usando una solución de 2N NaOH y similares). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae (usando un solvente como Et₂O y similares). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, después se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El sólido obtenido se secó adicionalmente (presionando el sólido sobre una superficie absorbente como un papel de filtro) para proporcionar una aminofenilamina disustituida Compuesto **A4**.

35

40



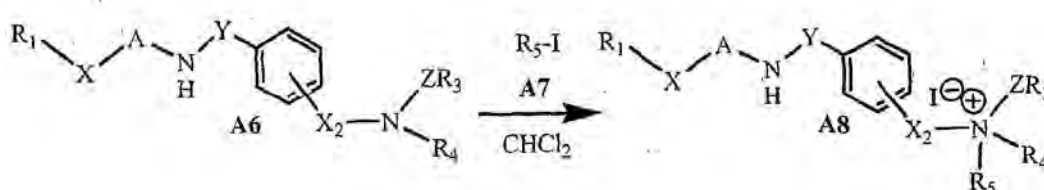
45

Una solución de un Compuesto **A5** R₁ sustituido (en donde Q representa un grupo saliente como cloruro o hidróxido) se añade gota a gota a través de un embudo de goteo durante un periodo de alrededor de 20 minutos a una solución del compuesto **A4** (en una mezcla de solventes como Et₃N en THF y similares). Se permite que la solución resultante caliente a r.t. durante un periodo de alrededor de 8-12 horas, después se vuelve básica (usando una solución de 2N NaOH y similares). Se extrae de forma separada las capas orgánica y acuosa (usando un solvente como EtOAc y similares). La capa orgánica se lava con salmuera, después se seca (usando MgSO₄, Na₂SO₄ y similares) y se filtra. El solvente se elimina al vacío para producir un producto bruto que puede purificarse por o cromatografía en columna ultrarrápida (en una proporción de solventes 15:1 EtOAc:MeOH a 6:1 EtOAc:MeOH) o TLC preparatoria (usando una mezcla de solventes en una proporción de EtOAc:MeOH) para proporcionar una benzamida sustituida Compuesto **A6**.

50

55

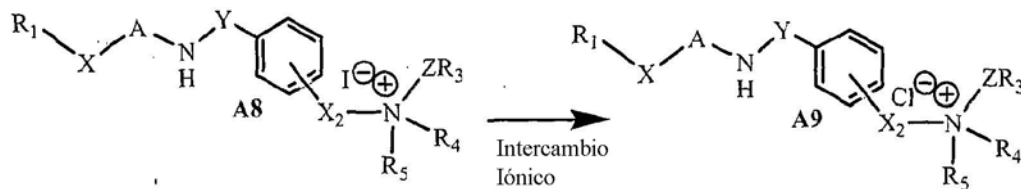
60



65

Un yodo R₅ sustituido Compuesto **A7** se añade a una solución de Compuesto **A6** (en una mezcla de

solventes como acetona y acetonitrilo y similares) a r.t. La solución resultante se agita durante alrededor de 8-12 horas para formar un precipitado. El solvente se elimina al vacío y el sólido se lava secuencialmente (usando EtOAc y Et₂O y similares), después se seca en un horno de vacío durante alrededor de 12 horas para proporcionar una sal cuaternaria Compuesto **A8**.

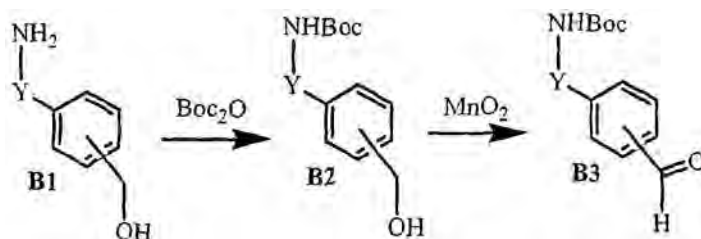


15 Una solución del Compuesto **A8** (en una mezcla de proporción solvente:agua por ejemplo de 1:1 MeOH:H₂O) se pasa a través de una columna envasada con una resina de intercambio iónico (como ~300 g de resina de intercambio iónico de grado analítico Bio-Rad. AG 1-X8, malla 50-100, forma de cloruro) en un matraz. La columna se lava después (como con MeOH y similares) y los solventes (como acetona y Et₂O y similares) se añaden al producto filtrado en el matraz. El solvente se elimina al vacío y el producto se seca en un horno de vacío durante alrededor de 8-12 horas para proporcionar un Compuesto **A9** objetivo de Fórmula (I) en el que R₂ es N⁺(R₄R₅)-ZR₃ y formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de la misma.

20

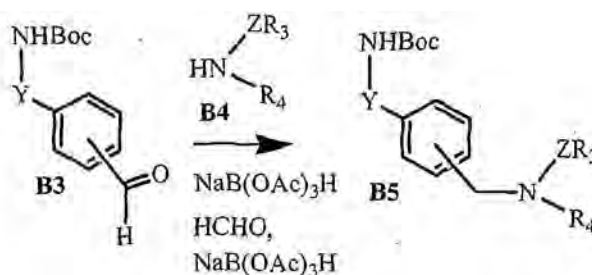
Esquema B

25 El método sintético proporcionado por el Esquema B, dependiendo de los materiales de partida usados o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se usa como una alternativa al Esquema A para preparar un compuesto de fórmula (I).



40 Se añade di-*t*-butil-dicarbonato en una porción a r.t. a una solución de Compuesto **B1** (en un solvente como CH₂Cl₂ y similares) y la solución se agita durante alrededor de 48 horas. La mezcla de la reacción se lava secuencialmente con una solución ácida (usando una solución de 10% de ácido cítrico y similares) y salmuera. Se separa la capa orgánica, se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. Se elimina el solvente al vacío para proporcionar un Compuesto **B2** protegido que se usa en el siguiente paso sin purificación adicional. Un reactivo (como MnO₂ y similares) se añade a una solución de Compuesto **B2** (en un solvente como cloroformo u similares) para formar una suspensión negra que se agita a r.t. durante alrededor de 8-12 horas, después se filtra a través de una almohadilla de celite. El solvente se evaporó al vacío para proporcionar el Compuesto **B3**, que se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

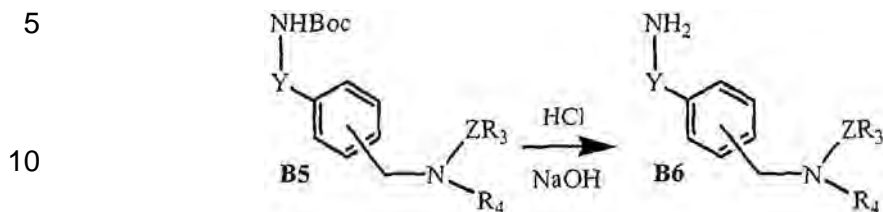
45



60 Se añade NaB(OAc)₃H a una mezcla de Compuesto **B3** y compuesto **B4** (en un solvente como CH₂Cl₂ y similares) y la suspensión se agita a r.t. durante un periodo de tiempo. Después de que la reacción se ha completado, se añade un aldehído (como formaldehído y similares) en solución acuosa, seguido por NaB(OAc)₃H añadido en una porción mientras el recipiente de reacción se enfría con hielo. La mezcla de la reacción se agita a r.t. durante alrededor de 12 horas, después se hace básica (usando una solución de 2N NaOH y similares) y se extrae (con un solvente como CH₂Cl₂ y similares). La capa orgánica se lava usando salmuera, después se separa y se seca

65

sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtra y el solvente se elimina al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (usando una proporción de eluyente de alrededor de 4:1 y una mezcla de solventes como CH₂Cl₂:MeOH y similares) para proporcionar una fenilamina disustituida Compuesto **B5**.

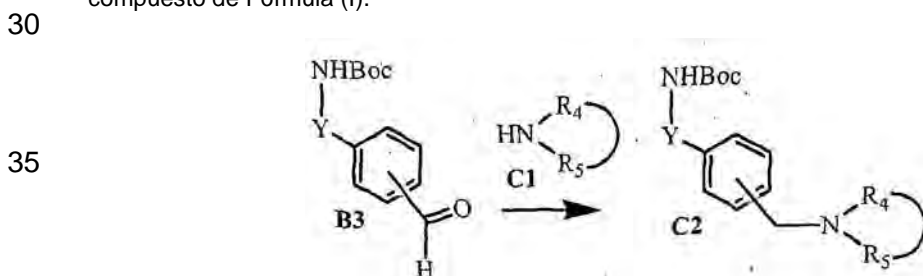


15 Una solución de HCl (en un solvente como dioxano y similares) se añade a una solución de Compuesto **B5** (en un solvente como CH₂Cl₂ y similares) y la mezcla se agita a r.t. durante alrededor de 12 horas. El solvente se elimina y el residuo se hace básico (usando una base como una solución de 2N NaOH) después se extrae (con un solvente como EtOAc). La capa orgánica se lava con salmuera, después se separa y se seca sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtra y el solvente se elimina al vacío para proporcionar un Compuesto **B6**.

20 Por lo tanto, usando el procedimiento del Esquema A para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto **B6** se usa en lugar del Compuesto **A4** y se lleva adelante para proporcionar el compuesto objetivo de la Fórmula (I) en el que X₂ es -CH₂- y sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Esquema C

El método sintético proporcionado por el Esquema C, dependiendo de los materiales de partida usados o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se usa como una alternativa al Esquema B para preparar un compuesto de Fórmula (I).

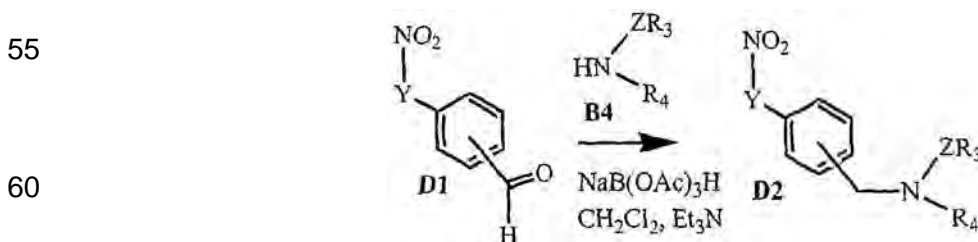


40 Usando el procedimiento del Esquema B, se usa el Compuesto **C1** en lugar del Compuesto **B4** y se acopla con el Compuesto **B3** para proporcionar el Compuesto **C2**.

45 Por lo tanto, usando el procedimiento del Esquema B para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto **C2** se usa en lugar del Compuesto **B5** y se lleva adelante para proporcionar un compuesto objetivo de la Fórmula (I) en el que X₂ es -CH₂- y R₄ y R₅ se toman junto con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo y sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 Esquema D

El método sintético proporcionado por el Esquema D, dependiendo de los materiales de partida usados o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se usa como una alternativa al Esquema A o B para preparar un compuesto de Fórmula (I).

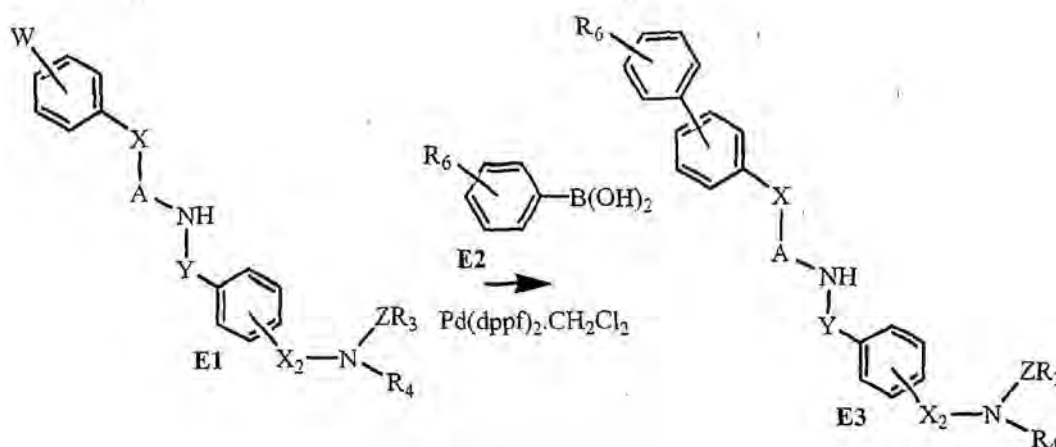


65 Usando el procedimiento del Esquema B, el Compuesto **D1** y el Compuesto **B4** se acoplan para proporcionar el Compuesto **D2**.

Por lo tanto, usando el procedimiento del Esquema A para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto **D2** se usa en lugar del Compuesto **A3** y se lleva adelante para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I) en el que X_2 es $-CH_2-$ y sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

Esquema E

El método sintético proporcionado por el Esquema E, dependiendo de los materiales de partida usados o cuando se desean ciertas condiciones de reacción, se usa para preparar un compuesto de Fórmula (I).



El compuesto **E1** (donde W_1 es un grupo saliente adecuado como un átomo de halógeno) se hizo reaccionar con el Compuesto **E2** Para proporcionar un Compuesto **E3** sustituido adicional, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, ciano o halógeno.

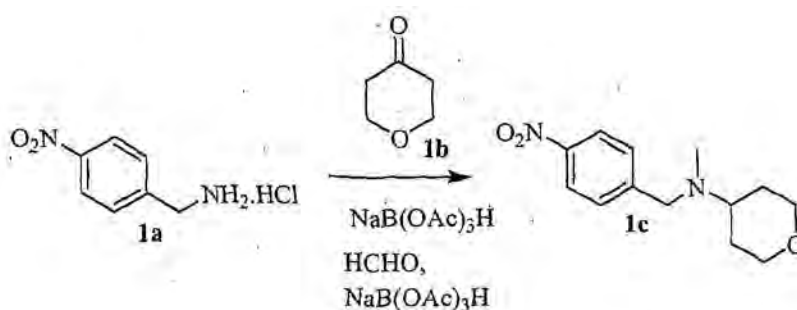
Para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto **J3** se usó para reemplazar el Compuesto **A6** y se llevó adelante usando el método del Esquema A para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I) y formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

Por lo tanto, usando el procedimiento del Esquema A para proporcionar compuestos adicionales de la presente invención, el Compuesto **E3** se usa en lugar del Compuesto **A6** y se lleva adelante para proporcionar un compuesto objetivo de Fórmula (I) y sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo.

La invención se define adicionalmente en referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean ilustrativos y no limitativos.

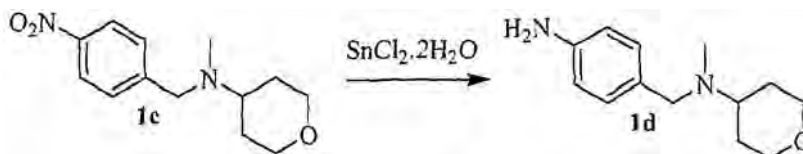
Ejemplo 1

Cloruro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio (Cpd **17**)

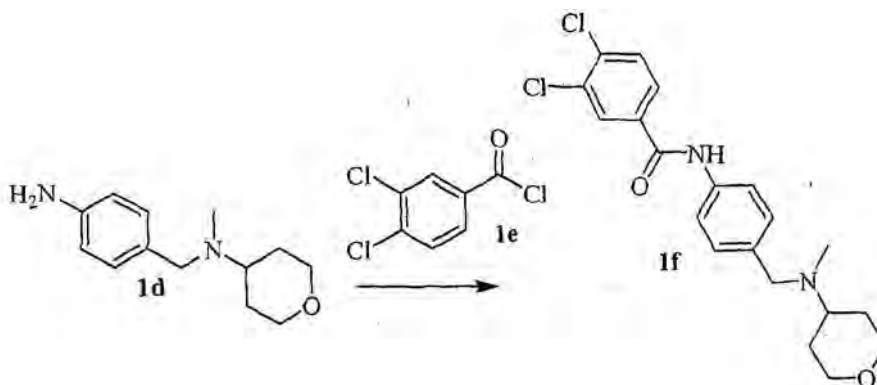


Después de enfriar una mezcla de clorhidrato de 4-nitrobenzilamina Compuesto **1a**, (22,12 mmol, 4,18 g) y tetrahydro-4H-piran-4-ona Compuesto **1b** (22,25 mmol, 2,48 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) a $0^\circ C$, se añadió Et_3N (22,43 mmol, 3,13 ml) seguido por $NaB(OAc)_3H$ (31,0 mmol, 6,58 g). Se permitió que la suspensión resultante calentase a r.t. con agitación durante la noche. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 237, 100%). Esta parte del procedimiento del Ejemplo 1 se adaptó de Shiroshi, et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2049.

Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 24,32 mmol, 1,98 ml) se combinó con el Compuesto **1c**, seguido por NaB(OAc)₃H (31,0 mmol, 6,58 g) añadido en una porción bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 12 horas, después se hizo básica usando una solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar metil-(4-nitro-bencil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina Compuesto **1c** como un aceite espeso naranja-amarillo (5,58 g), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. Esta parte del procedimiento del Ejemplo 1 se adaptó de Hashimoto et al., Org. Proc. R&D, 2002, 6, 70. MS m/e 251 (M+H, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 3.2 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H).



Se añadió SnCl₂·2H₂O (71,2 mmol, 16,07 g) en HCl concentrado (14 ml) en porciones pequeñas a una solución de Compuesto **1c** (22,12 mmol, 5,58 g) en THF (10 ml) a r.t. Se observó una exotermia suave y la mezcla de la reacción se colocó en un baño de agua enfriada con justo el hielo suficiente para mantener la r.t. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora. El análisis TLC [9:1 CH₂Cl₂:MeOH; R_f 0.6 (compuesto **1c**) y R_f 0.2 (Compuesto **1d**)] mostró una traza del material de partida (Compuesto **1c**). El matraz de fondo redondo que contenía la mezcla de la reacción se colocó después en un baño de agua tibia durante 30 min para permitir que la reacción alcanzase la finalización. La mezcla se diluyó con THF (50 ml) y agua (30 ml) y se hizo básica con solución de 2N NaOH. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 X 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener (4-amino-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina Compuesto **1d** como un sólido amarillo claro. El sólido se secó adicionalmente presionándolo sobre un papel de filtro para obtener el producto como un polvo blanquecino (4,22 g, 86% de rendimiento durante 3 pasos). MS m/e 221 (M+H, 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52-1.70 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.29 (dt, J = 3.2 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.54 (br, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

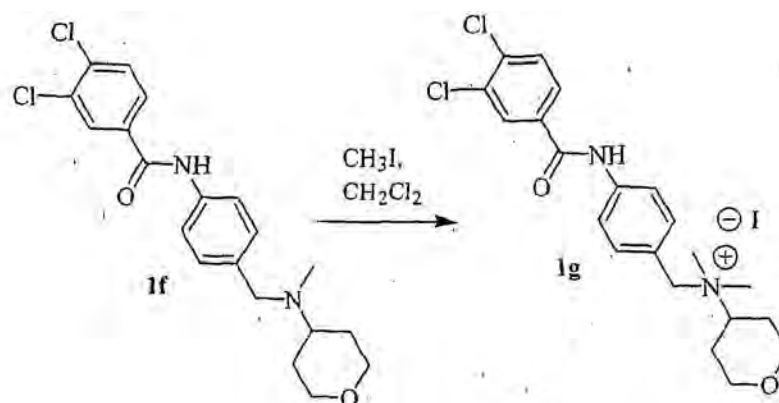


Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzilo Compuesto **1e** (14,4 mmol, 3,01 g) se añadió gota a gota a través de un embudo de goteo durante 20 minutos a una solución de Compuesto **1d** (13,64 mmol, 3,0 g) y Et₃N (27,28 mmol, 3,8 ml) en THF (100 ml) a 0° C. Se permitió que la solución resultante calentase a r.t. durante la noche, después se hizo básica usando una solución de 2n NaOH y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 3,4-dicloro-N-(4-[[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil]-fenil)-benzamida Compuesto **1f** como un sólido amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:1 EtOAc:MeOH a 6:1 EtOAc:MeOH) para proporcionar un polvo blanco (4,6 g, 86%). Mp 135-136°C; MS m/e 393 (M+H, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.83 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.61 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 3.1 Hz, J = 11.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.01-4.09 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H); Anal. Calcd. para C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₂: C 61.08, H 5.64, N 7.12, Cl 18.03; Encontrado C 61.09, H 5.57, N 6.93, Cl 17.91.

5

10

15



20

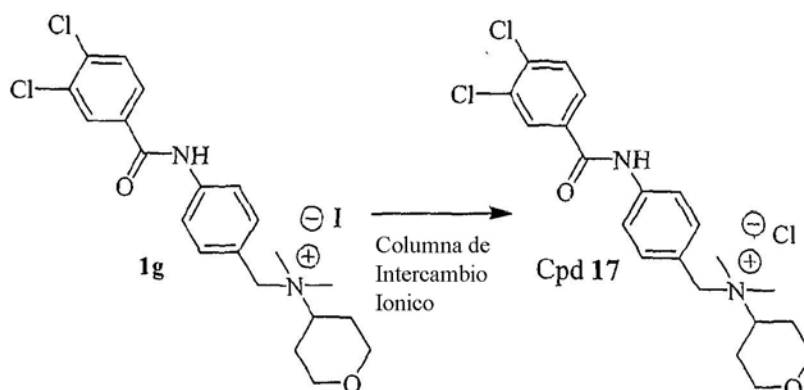
25

Se añadió yodometano (29,9 mmol, 18,6 ml) a una solución del Compuesto **1f** (10,2 mmol, 4,0 g) en acetona (250 ml) y acetonitrilo (100 ml) a r.t. La solución resultante se agitó durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado blanco. El solvente se eliminó al vacío y el sólido blanquecino se lavó con EtOAc (20 ml) y Et₂O (100 ml) después se secó en un horno de vacío durante 12 horas para obtener yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio Compuesto **1g** como un sólido blanco (5,0 g, 91,7%). Mp 210-213°C; MS m/e 407 (M, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.92-2.10 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.48 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 3H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H); Anal. Calcd. para C₂₁H₂₅Cl₂IN₂O₂: C 47.12, H 4.71, N 5.23, I 23.71; Encontrado C 46.83, H 4.57, N 5.18, I 23.38.

30

35

40



45

50

Una solución de Compuesto **1g** (5,0 g) en mezcla 1:1 de MeOH/H₂O se pasó a través de una columna envasada con ~300 g de resina de intercambio iónico (resina de intercambio iónico de grado analítico Bio-Rad. AG 1-X8, malla 50-100, forma de cloruro). La columna se lavó con MeOH y se añadieron algo de acetona y Et₂O al matraz. El solvente se eliminó al vacío y el producto se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el Compuesto **17** como un polvo blanco (3,9 g, 95%). Mp 227-232°C; MS m/e 407 (M, 100%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.95-2.01 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.48 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H); Anal. Calcd. para C₂₁H₂₅Cl₃N₂O₂: C 56.83, H 5.68, N 6.31, Cl 23.97; Encontrado C 56.93, H 5.72, N 6.02, Cl 23.67 (%l se descubrió que era < 0.1%).

55

60

65

Usando el procedimiento del Ejemplo 1 y reactivos y materiales de partida apropiados conocidos, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

ES 2 573 845 T3

Cpd	Nombre	MS
	6 yoduro de (4-benzoilamino-benzil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	429
5	9 yoduro de [4-(2,3-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	10 yoduro de [4-(2,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	11 yoduro de [4-(2,5-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	12 yoduro de [4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
10	13 yoduro de [4-(2-cloro-benzoilamino)-benzil]-climetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	373
	14 yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetilamonio	417
	19 yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-tien-3-il)-amonio	409
	20 yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	423
15	21 yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-etil-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	421
	22 yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-metil-propil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	435
	23 yoduro de [4-(3,5-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	24 yoduro de [4-(3-bromo-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	417
20	25 yoduro de [4-(3-cloro-2-metil-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	387
	26 yoduro de [4-(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	391
	27 yoduro de [4-(3-cloro-4-metoxi-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	403
	28 yoduro de [4-(3-cloro-4-metil-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	387
25	29 yoduro de [4-(3-cloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	359
	30 yoduro de [4-(3-ciano-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	364
	31 yoduro de [4-(3-metoxi-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	369
	32 yoduro de [4-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-ammortium	387
30	34 yoduro de [4-(4-cloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	373
	35 yoduro de [4-(5-cloro-2-metil-benzoilamino)-benzil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	387
	40 yoduro de {4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	419
	41 yoduro de {4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	449
35	42 yoduro de {4-[3-(3,5-difluoro-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	401
	43 yoduro de {4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	443
	44 yoduro de {4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	459
	45 yoduro de {4-[3-(3-cloro-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	399
40	46 yoduro de {4-[3-(3-fluoro-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	383
	47 yoduro de {4-[3-(4-bromo-fenil)-acriloilamino]-benzil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	443
	50 yoduro de 1-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-1-metil-piperidinio	377
45	51 yoduro de 1-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-1-metil-pirrolidinio	363
	54 yoduro de 1-[4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-benzil]-4-(2-metoxi-fenil)-1-metil-piperazin-1- io	510
	55 yoduro de 1-[4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-benzil]-1-metil-piperidinio	413
	57 yoduro de 1-metil-1-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-acriloilamino]-benzil]-piperidinio	403
50	59 yoduro de 4-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-4-metil-morfolin-4-ium	379
	60 yoduro de 4-[4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-benzil]-4-metil-morfolin-4-ium	405
	61 yoduro de 4-[4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-benzil]-4-metil-morfolin-4-ium	415
	63 yoduro de alil-[4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-benzil]-metil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	487
55	66 yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-[4-(3-m-tolil-acriloilamino)-benzil]-amonio	379
	67 yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-[4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-benzil]-amonio	407
	68 yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-acriloilamino]-benzil]-amonio	433
60	69 yoduro de dimetil-[4-(3-metil-benzoilamino)-benzil]-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	353
	70 yoduro de cicloheptil-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-benzil]-dimetil-amonio	419
	71 yoduro de ciclohexil- [4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-benzil]-dimetilamonio	431

65

Cpd	Nombre	MS
5	72 yoduro de {4-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	443
	74 yoduro de ciclohexil-dimetil-[4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-amónio	405
	75 yoduro de ciclohexil-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amónio	405
	76 yoduro de [4-(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amónio	389
10	77 yoduro de ciclohexil-[4-(2,3-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amónio	405
	78 yoduro de ciclohexil-[4-(2,6-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amónio	405
	79 yoduro de [4-(3-cloro-4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amónio	401
	80 yoduro de [4-(3-cloro-4-metil-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amónio	385
15	81 yoduro de ciclohexil-[4-(2,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-ammoniuin	405
	82 yoduro de ciclopentil-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-amónio	391
	89 yoduro de dimetil-{4-[(naftaleno-1-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	389
	90 yoduro de dimetil-{4-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	389
20	91 yoduro de etil-metil-{4-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidropiran-4-il)-amónio	403
	92 yoduro de metil-{4-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-propil-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	417
	93 yoduro de {4-[(7-bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	467
	94 yoduro de {4-[(7-bromo-naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amónio	465
25	151 yoduro de dimetil-{4-[(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	419
	152 yoduro de {4-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	379
	155 yoduro de {4-[(5-cloro-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-axnmonio	413
	156 yoduro de {4-[(5-cloro-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amónio	411
30	157 yoduro de {4-[(benzofuran-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetilamónio	437
	172 yoduro de {4-[(5-bromo-piridina-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio	420
	173 yoduro de {4-[(2-cloro-piridina-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amónio	374

35

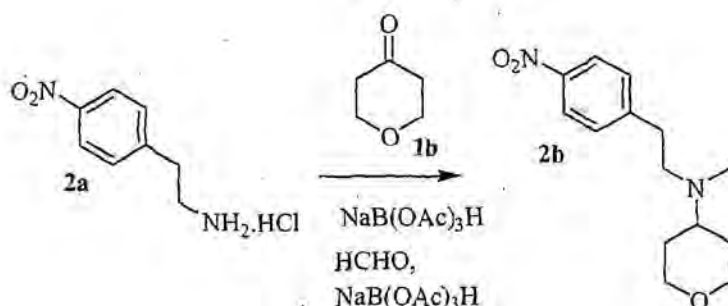
Ejemplo 2

Yoduro de {2-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-fenil]-etil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amónio (Cpd 36)

40

45

50



55

Se añadió NaB(OAc)_3 (2,33 mmol, 0,5 g) a una mezcla de 2-(4-nitro-fenil)-etilamina Compuesto **2a** (2,25 mmol, 0,45 g) y tetrahidro-4H-piran-4-ona Compuesto **1b** (2,25 mmol, 0,21 ml) y Et_3N (2,25 mmol, 0,31 ml) en CH_2Cl_2 (25 ml). La suspensión resultante se agitó a r.t. durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 251, 100%).

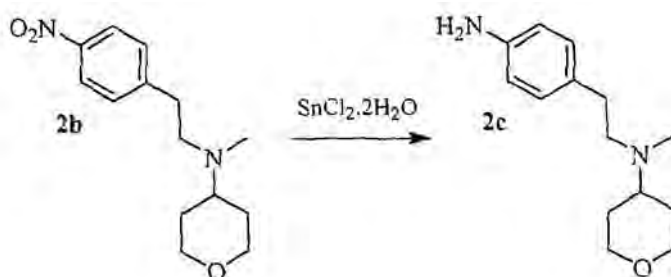
60

Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 8,6 mmol, 0,7 ml), seguido por NaB(OAc)_3 (2,33 mmol, 0,5 g) y la mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 12 horas. La mezcla se hizo básica usando una solución de 2N NaOH, se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre Na_2O_4 . Se filtró el agente secante y el solvente se eliminó al vacío para producir metil-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-(tetrahidropiran-4-il)-amina Compuesto **2b** como un sólido amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10:1 CH_2Cl_2 :MeOH; R_f 0.8) para producir un aceite amarillo (0,58 g, 97%). MS m/e 265 (M^+H , 100%).

65

5

10



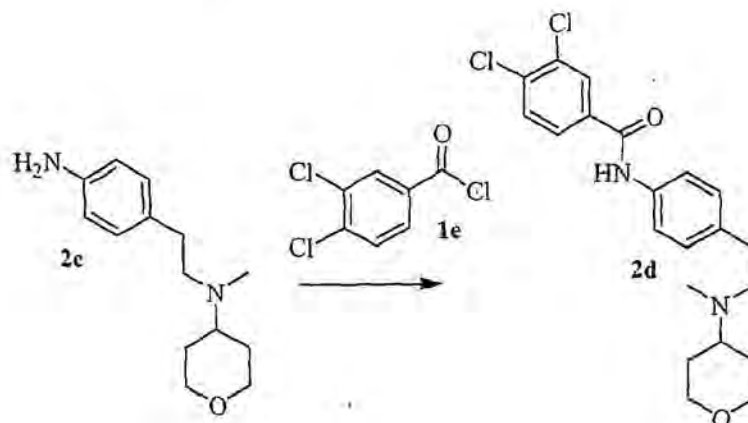
15

Se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10,0 mmol, 2,25 g) a una solución de Compuesto **2b** (2,19 mmol, 0,58 g) en EtOH (10 ml) a r.t. Se observó una exotermia suave. La solución amarilla resultante se agitó durante 12 horas y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se hizo básico usando una solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, después el solvente se eliminó al vacío para obtener [2-(4-amino-fenil)-etil]-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina Compuesto **2c** como un aceite naranja-amarillo (0,4 g) usado en el paso siguiente sin purificación. MS m/e 235 (M^+ , 100%).

20

25

30



35

40

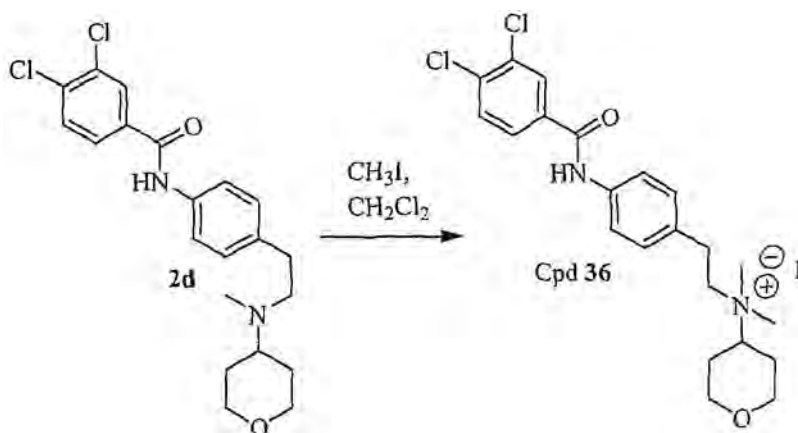
Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo Compuesto **1e** (0,25 mmol, 0,06 g) en THF (1 ml) se añadió gota a gota durante 2 minutos a una solución de Compuesto **2c** (0,2 mmol, 0,05 g) y Et_3N (0,4 mmol, 0,06 ml) en THF (4 ml) a 0°C . se permitió que la suspensión resultante calentase a r.t. durante la noche, después se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para producir 3,4-dicloro-N-(4-{2-[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-etil}-fenil)-benzamida Compuesto **2d** como un sólido amarillo. El producto se purificó por TLC preparatoria (10:1 EtOAc:MeOH) (0,06 g, 73%). MS m/e 407 (M^+ , 100%);

45

50

55

60



65

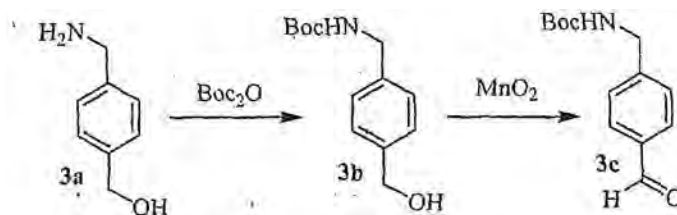
Se añadió yodometano (0,5 ml, exceso) a una solución de Compuesto **2d** (0,07 mmol, 0,03 g) en acetona (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml) a r.t. La solución resultante se agitó durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido blanquecino se lavó con Et_2O (2 x 5 ml) para proporcionar el Compuesto **36** como un sólido amarillo claro (0,03 g, 82%). MS m/e 548 (M^+ , 100%).

Usando el procedimiento del Ejemplo 2 y reactivos y materiales de partida apropiados conocidos, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

Cpd	Nombre	MS
37	yoduro de {2-[4-(3-bromo-benzoilamino)-fenil]-etil}-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	431

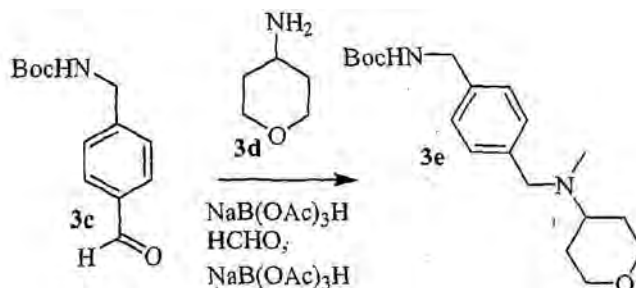
Ejemplo 3

Yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-(4-[[3-(3-trifluorometil-fenil)-acrililamino]-metil]-bencil)-amonio (Cpd **64**)



Se añadió Boc_2O en una porción a r.t. a una solución de (4-aminometil-fenil)-metanol Compuesto **3a** (21,2 mmol, 2,9 g) en CH_2Cl_2 (100 ml). La solución resultante se agitó durante 48 horas, después se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico (50 ml) seguido por salmuera. se separó la capa orgánica, después se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para obtener terc-butil éster de ácido (4-hidroximetil-bencil)-carbámico Compuesto **3b** como un sólido blanco (5,2 g, 99% de rendimiento), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

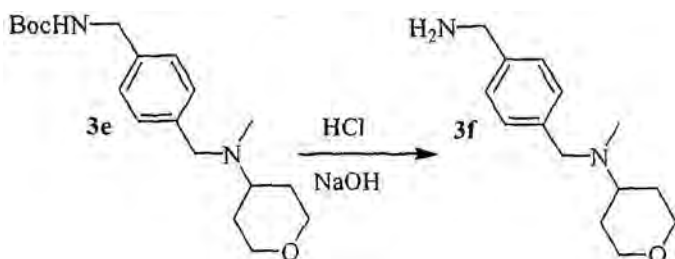
Se añadió MnO_2 (9,6 g) a una solución de Compuesto **3b** (21,2 mmol, 5,2 g) en cloroformo (60 ml), formando una suspensión negra que se agitó a r.t. durante la noche después se filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se evaporó al vacío para obtener terc-butil éster de ácido (4-formil-bencil)-carbámico Compuesto **3c** como un sólido blanco (4,3 g, 87% de rendimiento), que se usó en el paso siguiente sin purificación.



Se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ (2,8 mmol, 0,58 g) a una mezcla de Compuesto **3c** (2,6 mmol, 0,6 g) y tetrahidropiran-4-ilamina Compuesto **3d** (2,6 mmol, 0,26 g) en CH_2Cl_2 (25 ml) y la suspensión resultante se agitó a r.t. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 321; 100%). Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 8,6 mmol, 0,7 ml) a la mezcla de la reacción seguido por $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,8 mmol, 0,58 g) añadida en una porción bajo enfriamiento por hielo. La mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante alrededor de 2 horas, después se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar terc-butil éster de ácido (4-[[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil]-bencil)-carbámico Compuesto **3e** como un aceite amarillo claro. MS m/e 235 (M⁺H, 100%). El producto se purificó por cromatografía en columna (4:1 CH_2Cl_2 :MeOH) para proporcionar un aceite incoloro (0,52 g, 59% de rendimiento).

5

10



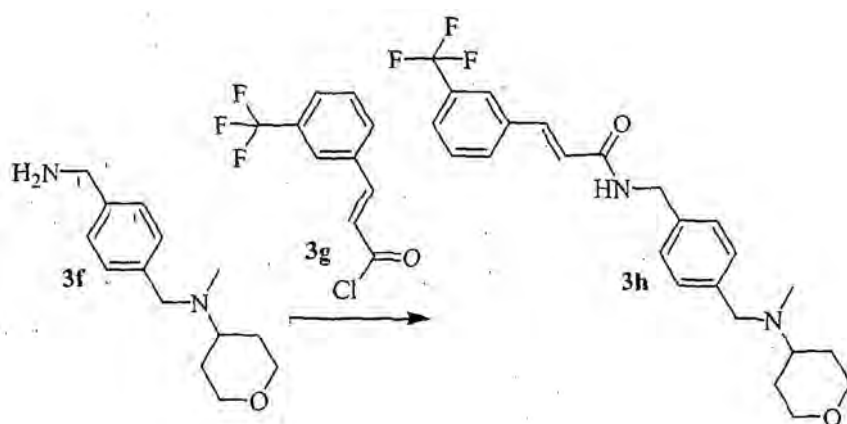
15

El compuesto **3e** se disolvió en CH_2Cl_2 después se añadió HCl en dioxano y la mezcla se agitó a r.t. durante 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo gomoso se hizo básico con 2N NaOH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener (4-aminometil-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina Compuesto **3f** como un aceite amarillo claro (0,3 g, 83% de rendimiento. MS m/e 235 (M^+H , 100%).

20

25

30



35

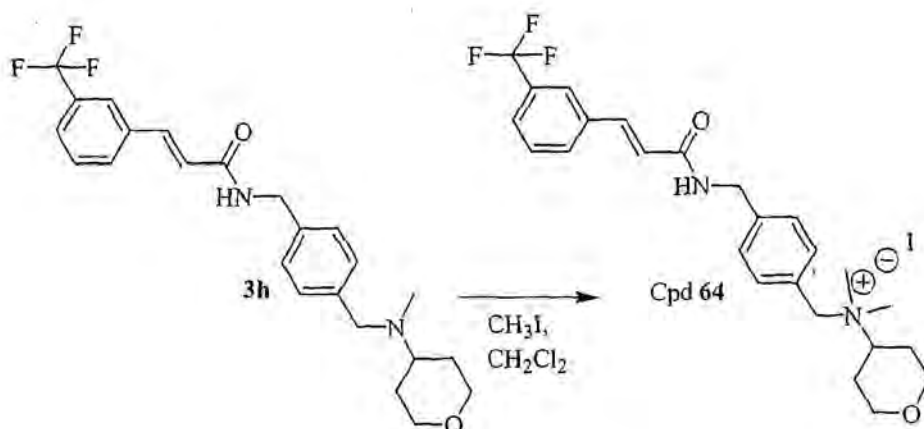
40

Se añadió una solución de cloruro de 3-(3-trifluorometil-fenil)acrililo Compuesto **3g** (0,3 mmol, 0,07 g) en THF (2 ml) a una solución de Compuesto **3f** (0,2 mmol, 0,05 g) y Et_3N (0,8 mmol, 0,14 ml) en THF (10 ml) a 0°C . Se permitió que la suspensión resultante calentase a r.t. durante la noche. La mezcla de la reacción se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido amarillo (con metano) como el producto. El producto bruto se purificó por TLC preparatoria (9:1 EtOAc:MeOH, $R_f = 0.2$) para producir N-(4-((methyl-(tetrahydro-piran-4-il)-amino)-metil)-bencil)-3-(3-(trifluoromethyl)fenil)-acrilamida Compuesto **3h** (0,06 g, 49% de rendimiento). MS m/e 433 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

45

50

55



60

Se añadió MeI (0,08 ml, 1,28 mmol) gota a gota a una solución de Compuesto **3h** (0,07 mmol, 0,03 g) en una mezcla de acetona: acetonitrilo (2 ml). La solución resultante se agitó a r.t. durante 24 horas para proporcionar el residuo. El residuo se lavó con éter (2 x 1 ml) y se secó bajo un vacío alto para proporcionar el Compuesto **64** (0,04 g, 93% de rendimiento como una sal de yoduro. MS m/e 584 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

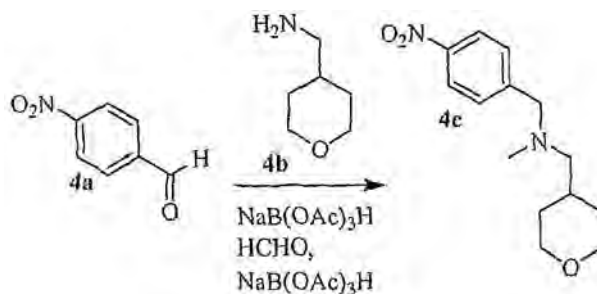
65

Usando el procedimiento del Ejemplo 3 y los reactivos y materiales de partida conocidos apropiados, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M^+H):

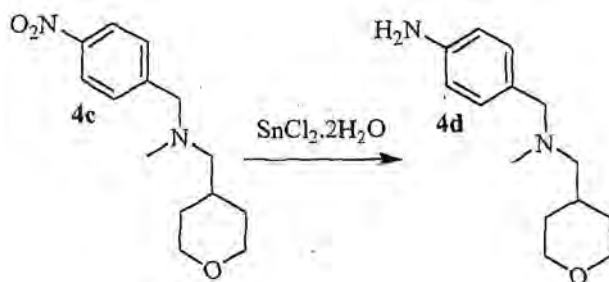
Cpd	Nombre	MS
1	yoduro de (4-([3-(3-bromo-fenil)-acrilolamino]-metil)-bencil)-ciclohexil-dimetil-amonio	455
5	2 yoduro de {4-([3-(3-bromo-benzoilainino)-metil]-bencil)-ciclohexil-dimetilamonio	429
3	yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-([3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-metil]-bencil) -amonio	419
4	yoduro de (4-([3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilolamino]-metil)-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	447
10	5 yoduro de (4-([3-(3-bromo-fenil)-acrilolamino]-metil) -bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	457
39	yoduro de {4-([3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-metil]-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	421
48	yoduro de 1-(4-([3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilolamino]-metil)-bencil)-1-metil-piperidinio	417
15	49 yoduro de 1-(4-([3-(3-bromo-fenil)-acrilolamino]-metil)-bencil)-1-metil-piperidinio	427
58	yoduro de 4-(4-([3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilolamino]-metil)-bencil)-4-metil-morfolin-4-io	419
149	yoduro de dimetil-(4-([2-(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-amino]-metil)-bencil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	433
20	150 yoduro de [4-([5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furan-3-carbonil]-amino)-metil]-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	467
153	yoduro de (4-([5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furan-3-carbonil]-amino)-bencil)-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	507
154	yoduro de (4-([5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furan-3-carbonil]-amino)-bencil)-ciclohexil-dimetil-amonio	506

Ejemplo 4

Yoduro de [4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amonio (Cpd 18)



Se añadió NaB(OAc)₃H (3,5 mmol, 0,75 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído Compuesto **4a** (2,8 mmol, 0,42 g), (tetrahidro-piran-4-il)-metilamina Compuesto **4b** (3,0 52 mmol, 0,35 g) y ácido acético glacial (3 gotas) en CH₂Cl₂ (50 ml) y la suspensión resultante se agitó a r.t. durante la noche. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 251; 100%). Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9,6 mmol, 0,8 ml), seguido por NaB(OAc)₃H (3,5 mmol, 0,75 g). La mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 2 horas, después se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para producir metil-(4-nitro-bencil)-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina Compuesto **4c** como un aceite amarillo (0,63 g, 85% de rendimiento. MS m/e 265 (M⁺H), 100%).



Se añadió SnCl₂·2H₂O (1,78 mmol, 0,04 g) a una solución de Compuesto **4c** (1,13 mmol, 0,3 g) en EtOH (20 ml) a r.t. La solución amarilla resultante se agitó durante 2 días y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se hizo básico usando una solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, después el solvente se eliminó al vacío para obtener 4-[[metil-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-metil]-fenilamina Compuesto **4d** como un aceite naranja-amarillo (0,25 g, 94%) usado en el paso siguiente sin purificación. MS m/e 235 (M^+H , 100%).

5

10

15

20

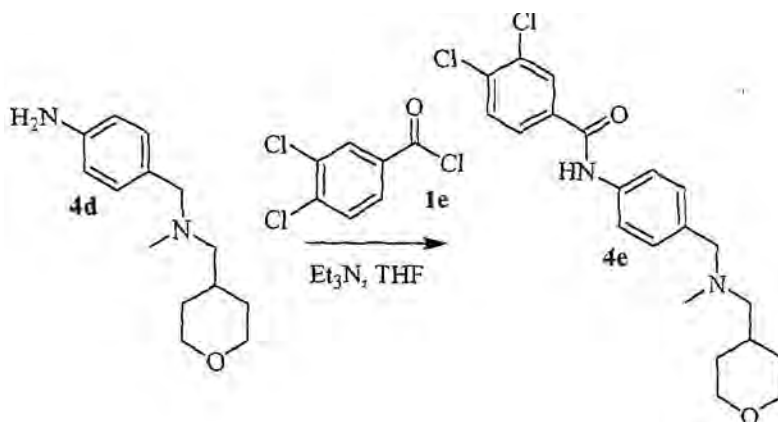
25

30

35

40

45



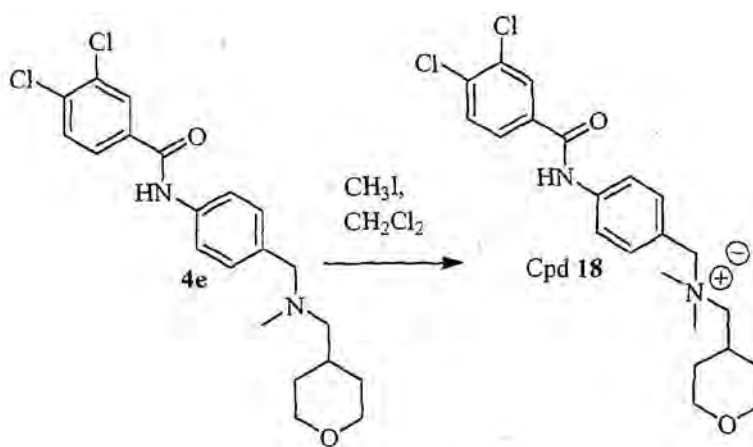
Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzilo Compuesto **1e** (0,29 mmol, 0,06 g) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota por una jeringuilla a una solución de Compuesto **4d** (0,19 mmol, 0,04 g) y Et_3N (0,36 mmol, 0,05 ml) en THF (4 ml) a 0°C . Se permitió que la suspensión resultante calentase a r.t. durante la noche, después se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con EtOAc (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para producir 3,4-dicloro-N-(4-[[metil-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-benzamida Compuesto **4e** como un sólido amarillo. El producto se purificó por TLC preparatoria (10:1 EtOAc:MeOH); Rf 0,4) (0,04 g, 52%). MS m/e 407 (M^+H , 100%);

30

35

40

45



50

Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **4e** (0,07 mmol, 0,03 g) en acetona (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml) a r.t. Se permitió que la solución resultante reposara durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido blanquecino se lavó con Et_2O (2 x 1 ml) para obtener el Compuesto **18** como un sólido amarillo (0,03 g, 96%). MS m/e 421 (M^+H , 100%).

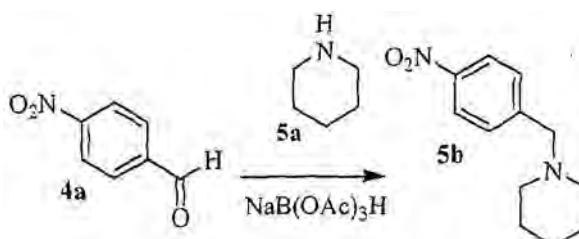
Ejemplo 5

55

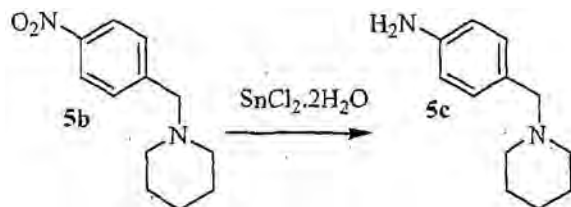
Yoduro de 1-{4-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acrililamino]-bencil}-1-metil- piperidinio

60

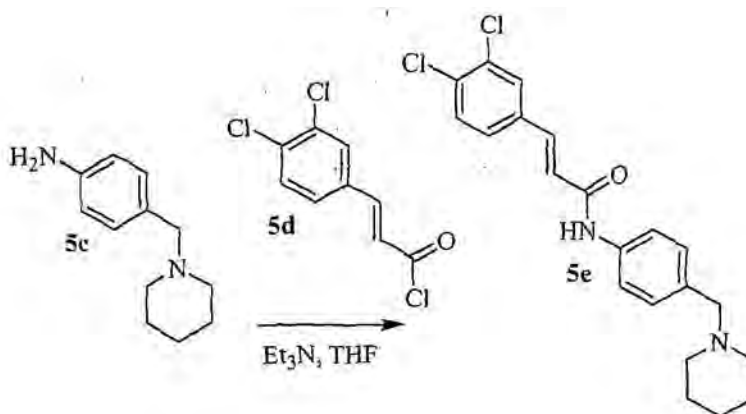
65



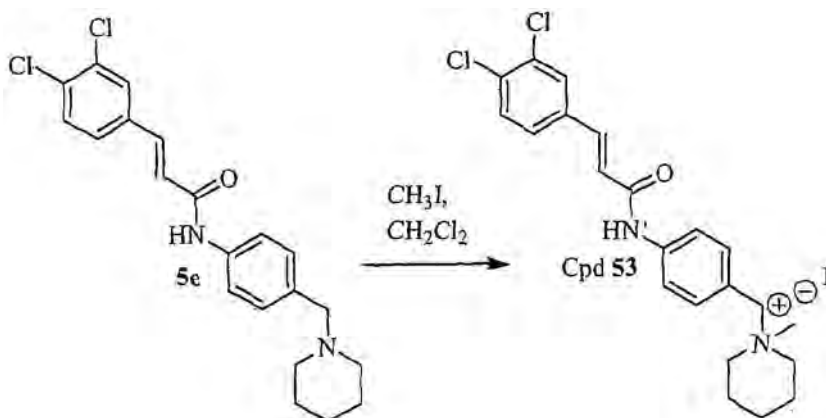
Se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (6,6 mmol, 1,4 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído Compuesto **4a** (6,0 mmol, 0,9 g), piperidina Compuesto **5a** (9,0 mmol, 0,9 ml) y ácido acético glacial (5 gotas) en CH_2Cl_2 (50 ml) y la suspensión resultante se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de la reacción se hizo básica usando una solución de 2N NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío. el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida 10:1 EtOAc:MeOH) para proporcionar 1-(4-nitro-bencil)-piperidina Compuesto **5b** como un aceite amarillo (0,89 g, 67% de rendimiento). MS m/e 221 (M+H, 100%).



Se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10,0 mmol, 2,25 g) a una solución de Compuesto **5b** (5,0 mmol, 1,1 g) en EtOH (25 ml) a r.t. y se observó una exotermia suave. La solución amarilla resultante se agitó durante 2 días y después se eliminó el solvente al vacío. El residuo se hizo básico con una solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y después se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina Compuesto **5c** como un aceite naranja-amarillo (0,8 g, 84% de rendimiento) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/e 191 (M+H, 100%).



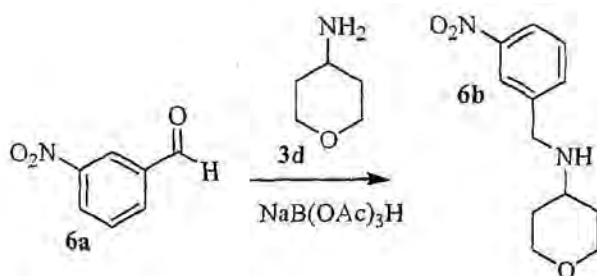
Una solución de cloruro de 3-(3,4-dicloro-fenil)-acrililoilo Compuesto **5d** (0,21 mmol, 0,05 g) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota por una jeringuilla a una solución de Compuesto **5c** (0,21 mmol, 0,04 g) y Et_3N (5,1 mmol, 0,7 ml) en THF (4 ml) a 0°C . Se permitió que la solución resultante calentase a r.t. durante la noche, después se hizo básica usando una solución de 2N NaOH y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 3-(3,4-dicloro-fenil)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida Compuesto **5e** como un sólido amarillo. El producto se purificó por TLC preparatoria (10:1 EtOAc:MeOH; R_f 0,4) para producir un aceite amarillo que se convirtió a la sal de clorhidrato disolviendo una solución de Compuesto **5e** en CH_2Cl_2 con una solución de HCl en Et_2O , seguido por la eliminación del solvente (0,05 g, 60%). MS m/e 389 (M+H, 100%).



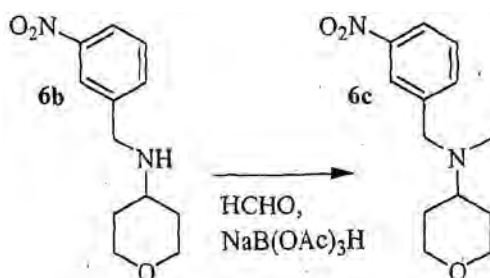
Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **5e** (0,06 mmol, 0,025 g) en acetona (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml) a r.t. La solución resultante se dejó en reposo durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et₂O (2 x 1 ml) para proporcionar el Compuesto **53** como un sólido amarillo (0,03 g, 89%). MS m/e 530 (M, 100%).

Ejemplo 6

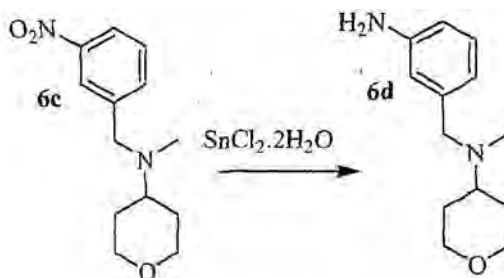
Yoduro de [3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio (Cpd 7)



Se añadió NaB(OAc)₃H (11,87 mmol, 2,52 g) a una mezcla de 3-nitrobenzaldehído Compuesto **6a** (9,89 mmol, 1,49 g) y 4-amino-tetrahidropirano Compuesto **3d** (9,89mmol, 1,00 g) en CH₂Cl₂ (50 ml) y la suspensión resultante se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de la reacción se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre MgSO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) para producir (3-nitro-bencil)-(tetrahidropiran-4-il)-amina Compuesto **6b** como un sólido amarillo (1,91 g, 82%). (esta porción del Ejemplo 6 se adaptó de Shiroshi, et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2049). MS m/e 237 (M⁺H, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.53 (m, 4H), 1.82-1.95 (d, 2H), 2.65-2.8 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 3.2 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 3.92-4.05 (m, 4H), 7.45-7.54 (t, 1H), 7.65-7.72 (d, 1H), 8.07-8.1 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

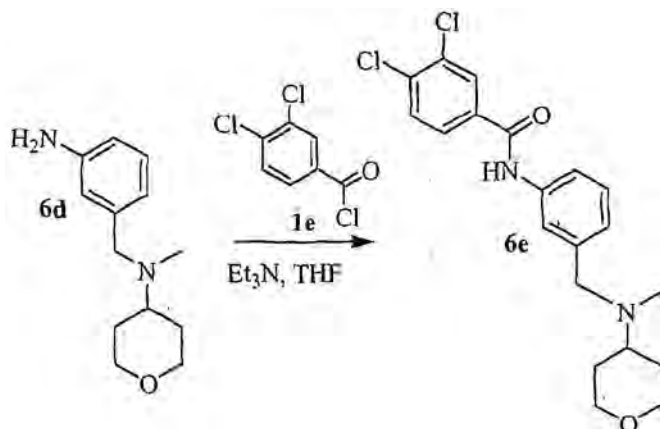


Una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9,4 mmol, 0,70 ml) se añadió a una solución de Compuesto **6b**, (8,09 mmol, 1,91 g) en CH₂Cl₂ seguido por NaB(OAc)₃H (9,70 mmol, 2,06 g) añadido en una porción. La mezcla de la reacción se agitó a r.t. durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 251, 100%). La mezcla de la reacción se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se separó y se secó sobre MSO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar metil-(3-nitro-bencil)-(tetrahidropiran-4-il)-amina Compuesto **6c** como un aceite amarillo (1,87 g), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/e 251 (M⁺H, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 3H), 3.38 (dt, J = 3.2 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 2H), 7.45-7.54 (t, 1H), 7.65-7.72 (d, 1H), 8.07-8.15 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

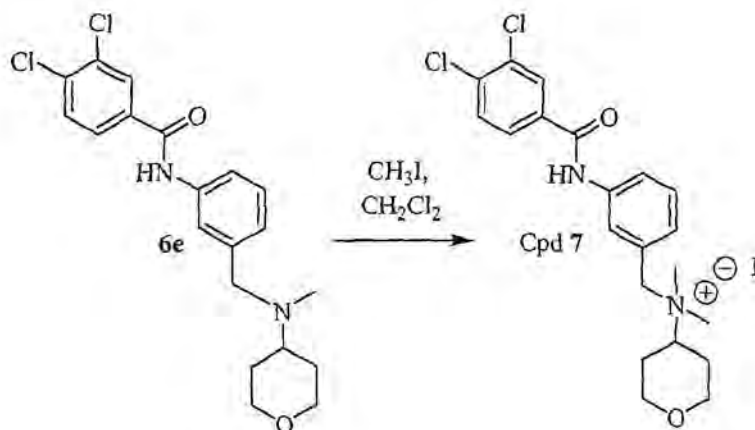


Se añadió SnCl₂·2H₂O (14,868 mmol, 3,35 g) a una solución de Compuesto **6c** (3,72 mmol, 0,930 g) en

etanol absoluto (30 ml) a r.t. La mezcla de la reacción se agitó durante al anoche a 40° C. una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación de producto (MS m/e 221, 100%). El solvente se eliminó al vacío para obtener un sólido naranja, que si hizo básico a pH 9 con una solución de 1N NaOH. El producto se extrajo con EtOAc, después se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para obtener (3-amino-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina Compuesto **6d** como un aceite amarillo (0,490 g). MS m/e 221 (M⁺H, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.80 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 1H), 3.36 (dt, J = 3.2 Hz, J = 11.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.65 (br, 2H), 3.98-4.10 (d, 2H), 6.55-6.62 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.05-7.12 (t, 1H).



Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo Compuesto **1e** (0,250 mmol, 0,0523 g) se añadió gota a gota a una solución de Compuesto **6d** (0,2227 mmol, 0,0500 g) y Et₃N (0,250 mmol, 0,04 ml) en THF (10 ml) a 0° C. Se permitió que la suspensión resultante calentase a r.t. durante la noche. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 393, 100%). La mezcla de la reacción se hizo básica con una solución de 2N NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y después se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para producir 3,4-dicloro-N-(3-[[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil]-fenil)-benzamida Compuesto **6e**. El producto se purificó por TLC preparatoria (9:1 EtOAc:MeOH) para producir un sólido amarillo (0,0380 g, 43%). MS m/e 393 (M⁺H, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.83 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.61-2.75 (m, 1H), 3.35 (dt, J = 3.1 Hz, J = 11.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.01-4.09 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1H), 7.25-7.32 (t, 1H), 7.45-7.52 (d, 1H), 7.55-7.65 (d, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).



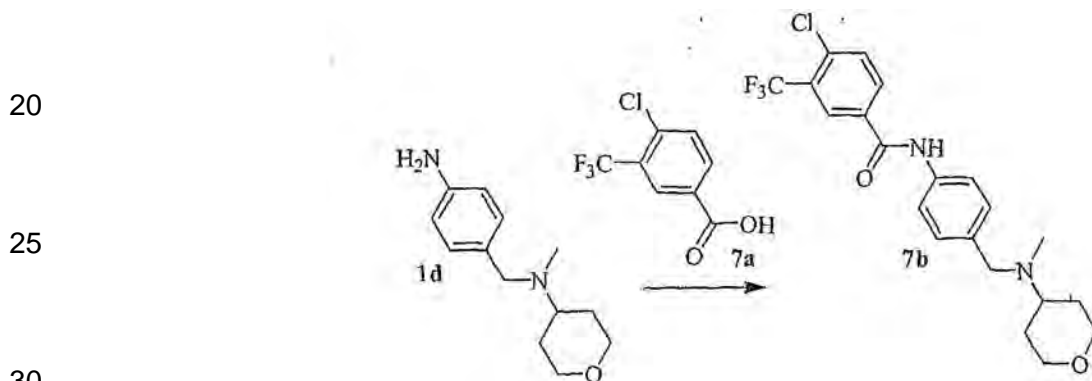
Se añadió yodometano (0,0161 mol, 1,0 ml) a una solución de Compuesto **6e** (0,0674 mmol, 0,0265 g) en acetonitrilo (3,0 ml) y acetona (3 gotas) a r.t. La solución resultante se agitó durante la noche, después el solvente se eliminó al vacío. El producto se lavó con Et₂O (10 ml) y se secó en un horno de vacío durante 12 horas para proporcionar el Compuesto **7** como un sólido naranja (0,0326 g, 90,3%). MS m/e 407 (M, 100%).

Usando el procedimiento del Ejemplo 6 y reactivos y materiales de partida conocidos apropiados, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, pero no limitado a (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

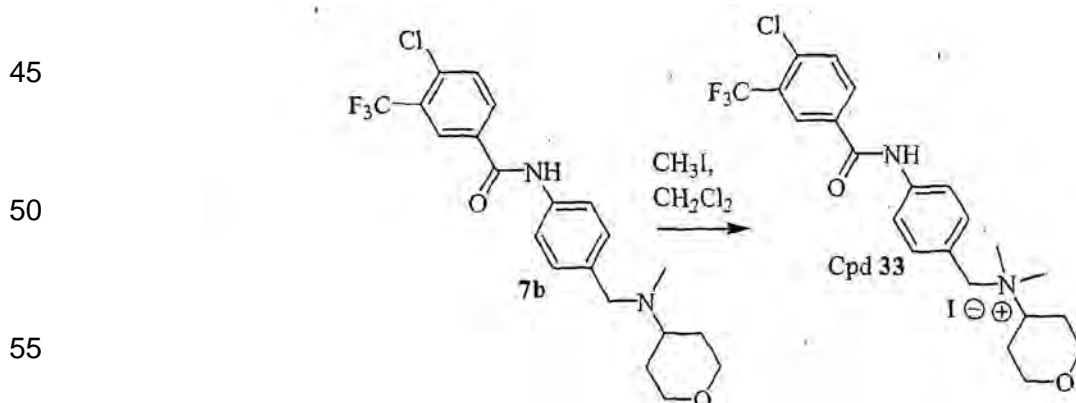
Cpd	Nombre ,	MS
8	yoduro de [3-(3-bromo-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	419
5	38 yoduro de {3-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	445
52	yoduro de 1-{3-[3-(3-bromo-fenil)-acriloilamino]-bencil}-1-metil-piperidinium	415
56	yoduro de 1-metil-1-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidinium	377
65	yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-amonio	407
10	83 yoduro de ciclohexil-{3-[3-(3,4-dicloro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-amonio	431
84	yoduro de ciclohexil-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-acriloilamino]-bencil}-dimetil-amonio	381

Ejemplo 7

15 Yoduro de 4-(4-cloro-3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Cpd 33)



35 Se añadió clorhidrato de EDIC (0,33 mmol, 0,07 g) en una porción a una suspensión de (4-amino-bencil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amina Compuesto **1d** (0,25 mmol, 0,06 g), ácido 4-cloro-3-trifluorometil-benzoico Compuesto **7a** (0,22 mmol, 0,05 g) y HOBt (0,22 mmol, 0,03 g) en DMF (5,0 ml) a 0° C. La suspensión resultante se calentó a r.t. y se añadieron un cristal de DMAP y Et₃N (0,65 mmol, 0,1 ml). La mezcla se agitó durante la noche y se produjo una suspensión naranja-amarillo. La suspensión se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), después con una solución al 5% de NaOH (10 ml) y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para producir un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (15:1 CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar 4-cloro-N-(4-{[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-metil}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida Compuesto **7b** (0,06 g, 63%) como un sólido amarillo claro. MS m/e 427 (M+H, 100%).



60 Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **7b** (0,07 mmol, 0,03 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a r.t. La solución resultante se reposó durante la noche, después de lo cual se observó un precipitado amarillo claro. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et₂O (2 x 1 ml) para proporcionar el Compuesto **33** como un sólido amarillo (0,03 g, 96%). MS m/e 441 (M+H, 100%).

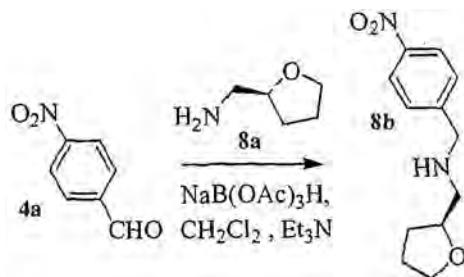
Ejemplo 8

65

Yoduro de (2S)-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amonio (Cpd 15)

5

10

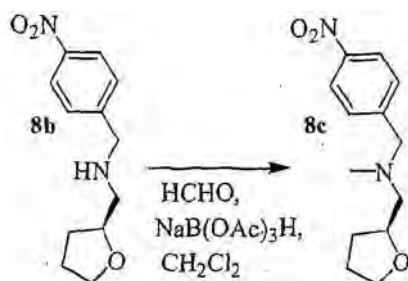


15

Se añadió NaB(OAc)₃H (3,5 mmol, 0,75 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído Compuesto **4a** (2,8 mmol, 0,42 g), (S)-(+)-(tetrahydro-furan-2-il)-metilamina Compuesto **8a** (3,0 mmol, 0,3 ml) y ácido acético glacial (2 gotas) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se permitió que la solución resultante se agitase a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación de (S)-4-(4-nitro-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina Compuesto **8b** (MS m/e 237, 100%).

20

25



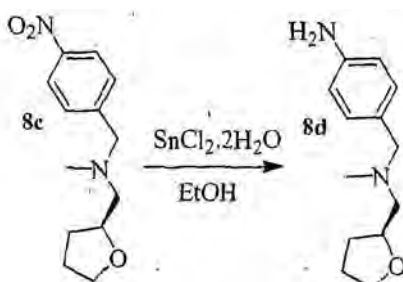
30

35

Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9,6 mmol, 0,8 ml) a la mezcla de la reacción seguido por NaB(OAc)₃H (3,5 mmol, 0,75 g) y se permitió que la mezcla de la reacción se agitase a r.t. durante 2 horas. La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío. Se caracterizó espectroscópicamente que el residuo gomoso así obtenido era (S)-metil-(4-nitro-bencil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina Compuesto **8c** (0,74 g). MS m/e 251 (M⁺H, 100%).

40

45



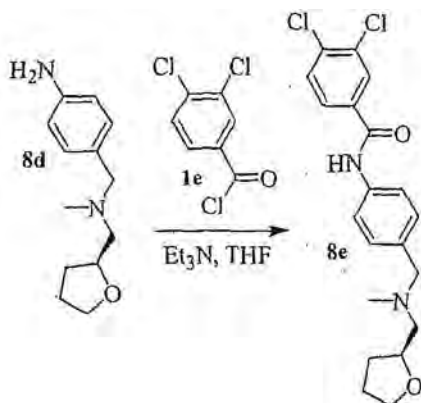
50

55

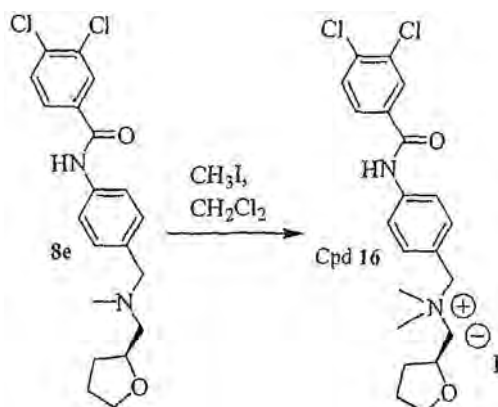
Se añadió SnCl₂·2H₂O (10,0 mmol, 2,35 g) a una solución de Compuesto **8c** (2,8 mmol, 0,74 g) en EtOH (25 ml) a r.t. y la solución amarilla resultante se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se basificó con solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener (S)-4-[[metil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil]-fenilamina Compuesto **8d** como un aceite amarillo espeso (0,54 g, 88% de rendimiento), que se usó en el paso siguiente sin purificación. MS m/e 221 (M+H, 100%).

60

65



Una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo Compuesto **1e** (0,25 mmol, 0,05 g) en THF (50 ml) se añadió a una solución de Compuesto **8d** (0,25 mmol, 0,06 g) y Et₃N (0,5 mmol, 0,07 ml) en THF (3 ml) a 0° C y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. La suspensión amarilla clara se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) seguido por salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparatoria (15:1 CH₂Cl₂/MeOH) para producir (S)-3,4-dicloro-N-(4-[[metil-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-benzamida Compuesto **8e** como un sólido amarillo claro (0,06 g, 61%). M.S. m/e 393 (M⁺H, 100%).



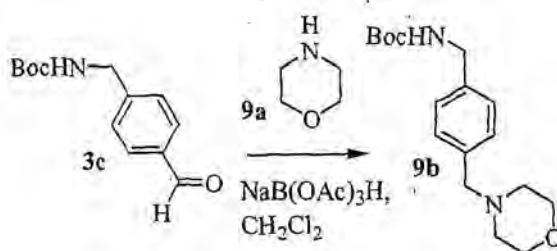
Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **8e** (0,07 mmol, 0,03 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a r.t. y se permitió que la solución resultante reposase durante la noche. Se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto **15** como un sólido blanquecino (0,04 g, 97%). MS m/e 534 (M, 100%).

Usando el procedimiento del Ejemplo 8 y reactivos y materiales de partida conocidos apropiados, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

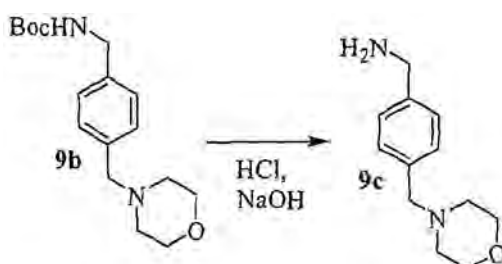
Cpd	Nombre ,	MS
16	yoduro de (2R)-[4-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-dimetil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amonio	407
165	yoduro de (2S)-{4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amonio	412

Ejemplo 9

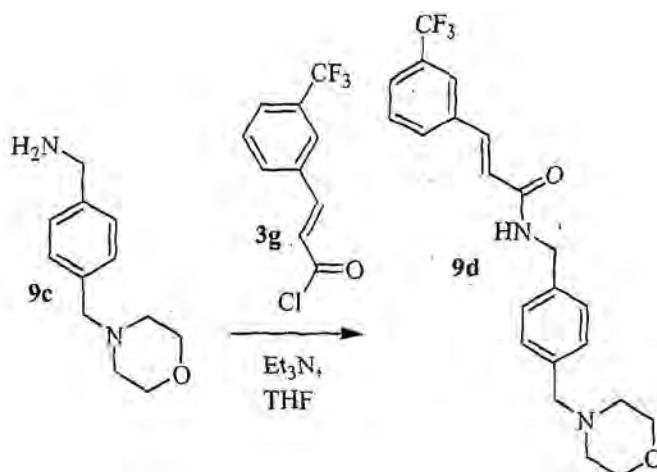
Yoduro de 4-metil-4-(4-[[3-(3-trifluorometil-fenil)-acrililamino]-metil]-bencil)-morfolin-4-io



15 Se añadió $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (0,82 mmol, 0,17 g) a una mezcla de terc-butil éster de ácido (4-formil-bencil)-carbámico Compuesto **3c** (0,75 mmol, 0,17 g) y morfolina Compuesto **9a** (0,75 mmol, 0,07 ml) en CH_2Cl_2 (20 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío a un producto bruto como un aceite amarillo claro. MS m/e 307 (M^+H , 100%). El producto se purificó por TLC preparatoria (10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $R_f = 0.5$) para producir terc-butil éster de ácido (4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-carbámico Compuesto **9b**.

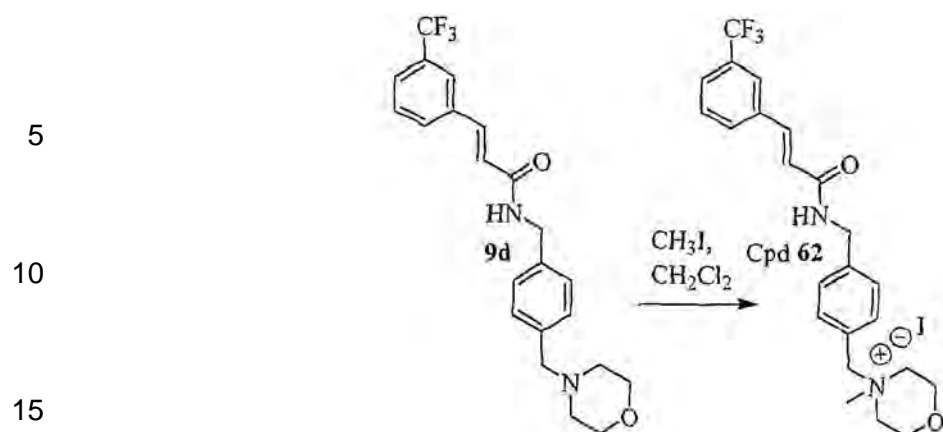


35 El Compuesto **9b** se disolvió en CH_2Cl_2 y se agitó con HCl en dioxano a r.t. durante 12 horas. El solvente se eliminó para obtener un residuo gomoso, que se basificó con 2N NaOH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener 4-morfolin-4-ilmetil-bencilamina Compuesto **9c** como aceite amarillo claro (peso 0,09 g, 58% de rendimiento). MS m/e 207 (M^+H , 100%).



60 Una solución de cloruro de 3-(3-trifluorometil-fenil)acrililoilo Compuesto **3g** (0,3 mmol, 0,07 g) en THF (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de Compuesto **9c** (0,19 mmol, 0,04 g) y Et_3N (0,8 mmol, 0,14 ml) en THF (10 ml) a 0°C . Se permitió que la suspensión resultante calentase a r.t. durante la noche. La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el aceite gomoso amarillo resultante se purificó por TLC preparatoria (10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $R_f = 0.5$) para producir N-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida Compuesto **9d** como un sólido amarillo claro (0,06 g, 77%). MS m/e 405 ($\text{M}+\text{H}$, 100%).

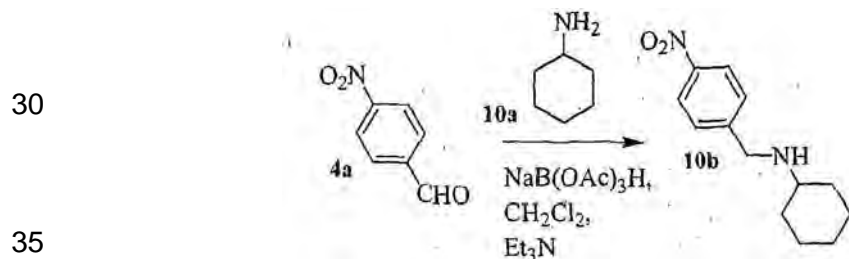
65



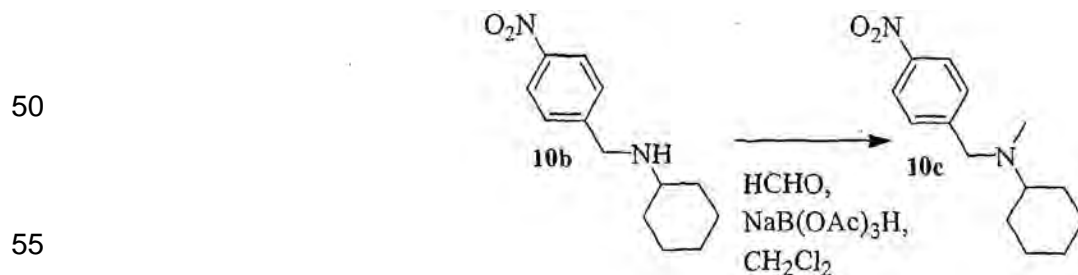
20 Se añadió gota a gota Mel (1,28 mmol, 0,08 ml) a una solución de Compuesto **9d** (0,07 mmol, 0,03 g) en una mezcla de acetona/acetonitrilo (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. El residuo resultante se lavó con éter (2x 1 ml) y se secó sobre vacío alto para dar el Compuesto **62** (0,03 g, 78%). MS m/e 546 (M).

Ejemplo 10

25 Yoduro de [4-(3-bromo-benzoilamino)-bencil]-ciclohexil-dimetil-amonio (Cpd **73**)



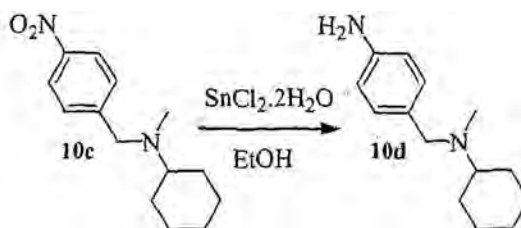
40 Se añadió NaB(OAc)₃H (11,0 mmol, 2,33 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído Compuesto **4a** (10,0 mmol, 1,51 g), ciclohexamina Compuesto **10a** (10,5 mmol, 1,2 ml) y ácido acético glacial (5 gotas) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se permitió que la suspensión resultante agitase a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 235, 100%). La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar ciclohexil-(4-nitro-bencil)-amina Compuesto **10b** como un aceite amarillo (1,56 g, 67% de rendimiento), que se usó en el paso siguiente sin purificación.



60 Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9,6 mmol, 0,8 ml) a una solución de Compuesto **10b** (3,41 mmol, 0,8 g) en CH₂Cl₂ seguido por NaB(OAc)₃H (7,0 mmol, 1,5 g) y se permitió que la mezcla agitase a r.t. durante 2 horas. La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo gomoso se purificó por cromatografía en columna (9:1 EtOAc/MeOH) para producir ciclohexil-metil-(4-nitro-bencil)-amina Compuesto **10c** como aceite amarillo (0,8 g, 94% de rendimiento). MS m/e 249 (M+H, 100%).

65

5



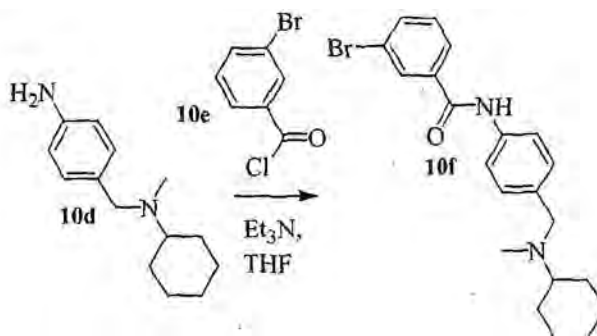
10

15

Se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16,0 mmol, 3,6 g) a una solución de Compuesto **10e** (3,2 mmol, 0,8 g) en EtOH (40 ml) a r.t. y la solución amarilla resultante se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se basificó con solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener 4-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-fenilamina Compuesto **10d** como un aceite amarillo espeso (0,69 g, 98% de rendimiento), que se usó en el paso siguiente sin purificación. MS m/e 219 (M+H, 100%).

20

25



30

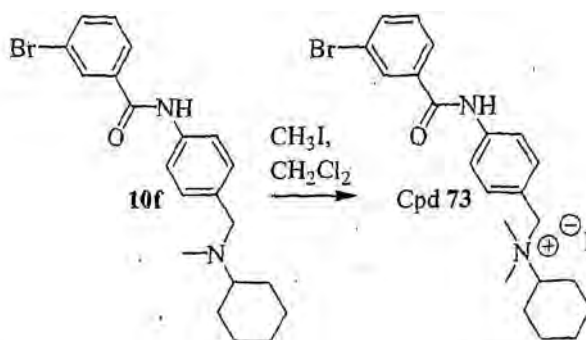
35

Se añadió una solución de cloruro de 3-bromobenzoilo Compuesto **10e** (0,8 mmol, 0,15 g) a una solución de Compuesto **10d** (0,7 mmol, 0,2 g) y Et_3N (0,8 mmol, 0,14 ml) en THF (15 ml) en THF (5 ml) a 0°C y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. La suspensión amarillo claro se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) seguido por solución al 5% de NaOH (10 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparatoria (15:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar 3-bromo-N-{4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-benzamida Compuesto **10f** como un sólido amarillo claro (0,21 g, 75%). MS m/e 401 (M+H, 100%).

40

45

50



55

Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **10f** (0,07 mmol, 0,03 g) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a r.t. Se permitió que la solución resultante reposase durante la noche. Se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et_2O (2 x 1 ml) para proporcionar el Compuesto **73** como un sólido amarillo claro (0,04 g, 99%). MS m/e 542 (M+H, 100%).

Ejemplo 11

Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(4'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio (Cpd **86**)

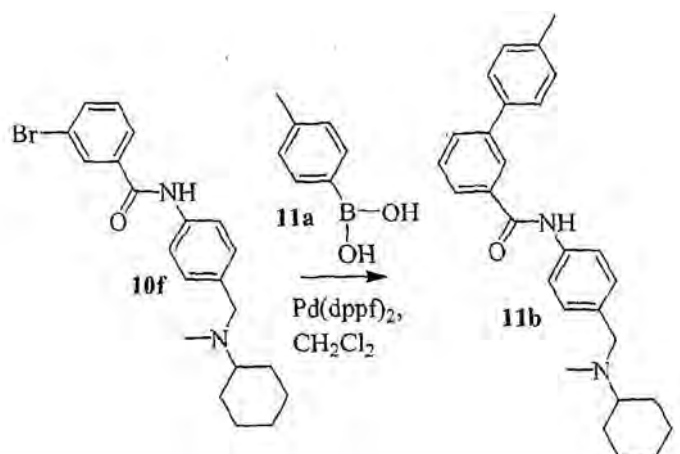
60

65

5

10

15



20

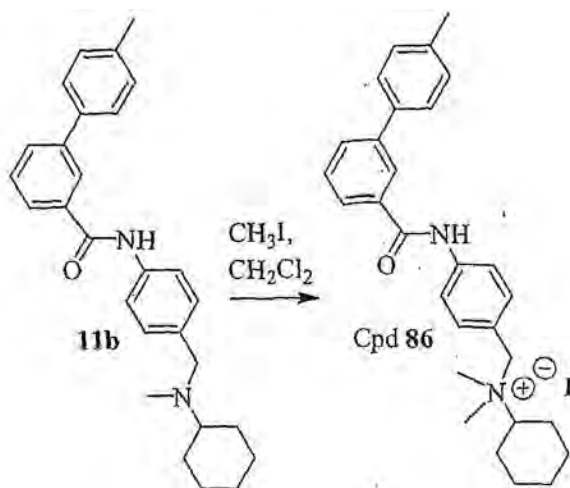
25

Se añadió K_2CO_3 (0,2 mmol, 0,03 g) y un complejo catalizador Pd(dppf)_2 : DCM (1:1) (0,03 mmol, 0,02 g) a una mezcla de 3-bromo-N-{4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-benzamida Compuesto **10f** (0,1 mmol, 0,04 g) y ácido p-tolilborónico **11a** (0,12 mmol, 0,02 g) en una solución mixta de tolueno/etanol/agua (7 ml/1 ml/1 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, se concentró y se purificó con TLC preparatoria (10%MeOH/2%Et₃N/88%EtOAc) para proporcionar ácido 4'-metil-bifenil-3-carboxílico {4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}amida Compuesto **11b** (0,02 g, 48%). MS m/e 413 (M+1).

30

35

40



45

Se añadió yodometano (0,32 mmol, 0,02 ml) a una solución de Compuesto **11b** (0,012 mmol, 0,005 g) en acetona/acetonitrilo (1 ml, 0,5 ml/0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró. El residuo obtenido se lavó con éter (2x1 ml) y se secó bajo un vacío alto para dar el Compuesto **86** (0,01 g, 89%). MS m/e 427 (M⁺H).

50

Usando el procedimiento del Ejemplo 11 y reactivos y materiales de partida conocidos apropiados, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

55

Cpd	Nombre ,	MS
85	yoduro de dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-{4-[(4'-trifluorometil-bifenil-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	483
87	yoduro de dimetil-{4-[(4'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	429
88	yoduro de {4-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-yl)-amonio	415

60

Ejemplo 12

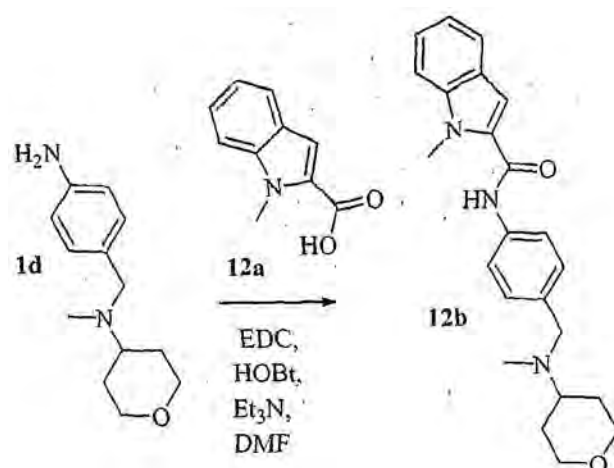
65

Yoduro de dimetil-{4-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Cpd **158**)

5

10

15



20

25

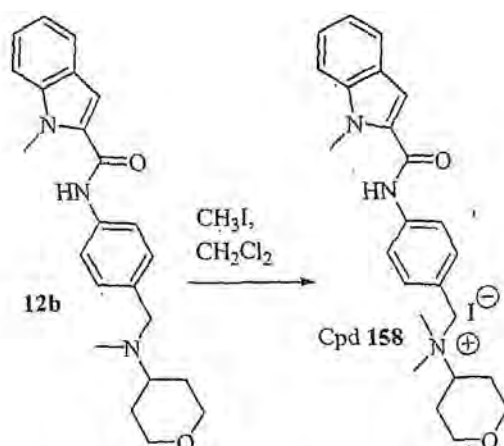
Se añadió EDIC (0,33 mmol, 0,07 g) en una porción a una mezcla de (4-amino-bencil)-metil-(tetrahidropiran-4-il)-amina Compuesto **1d** (0,25 mmol, 0,06 g), ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico Compuesto **12a** (0,22 mmol, 0,04 g) y HOBt (0,22 mmol, 0,03 g) en DMF (5,0 ml) a 0° C. La suspensión resultante se calentó a r.t. y después se añadió un cristal de DMAP y Et₃N (0,65 mmol, 0,1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. La suspensión naranja-amarilla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) seguido por solución al 5% de NaOH (10 ml) y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparatoria (15:1 CH₂Cl₂/MeOH) para producir ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico (4-([metil-(tetrahidropiran-4-il)-amino]-metil)-fenil)-amida compuesto **12b** como un sólido amarillo claro (0,05 g, 60%). MS m/e 378 (M⁺H, 100%).

30

35

40

45



50

Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **12b** (0,08 mmol, 0,03 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a r.t. Se permitió que la mezcla reposase durante la noche y se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto **158** como un sólido amarillo (0,03 g, 77%). MS m/e 391 (M, 100%).

55

60

65

Usando el procedimiento del Ejemplo 12 y reactivos y materiales de partida conocidos apropiados, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

Cpd	Nombre	MS
159	Yoduro de {4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	412
5	160 Yoduro de {4-[(5-bromo-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	456
	161 Yoduro de dimetil-{4-[(1-metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidropiran-4-il)-amonio	392
	163 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	390
10	166 Yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-{4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	422
	174 Yoduro de {4-[(3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	429
	175 Yoduro de {4-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	413
15	176 Yoduro de {4-[(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	395
	177 Yoduro de {4-[(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	393
	178 Yoduro de {4-[(3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	427

20 Ejemplo 13

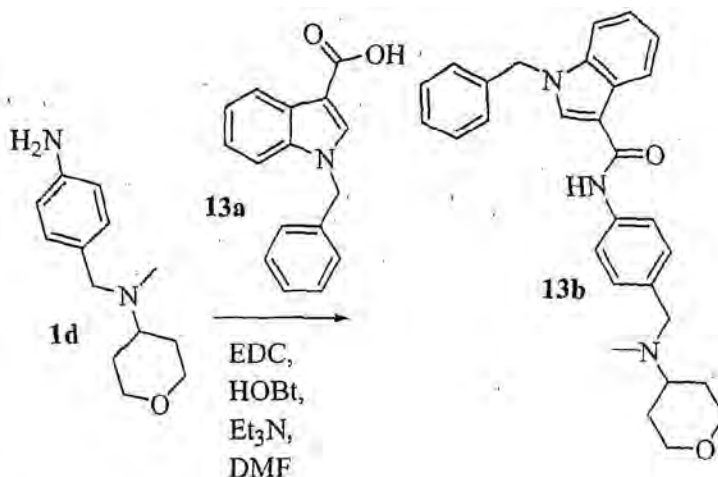
Yoduro de {4-[(1-bencil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Cpd **162**)

25

30

35

40



45

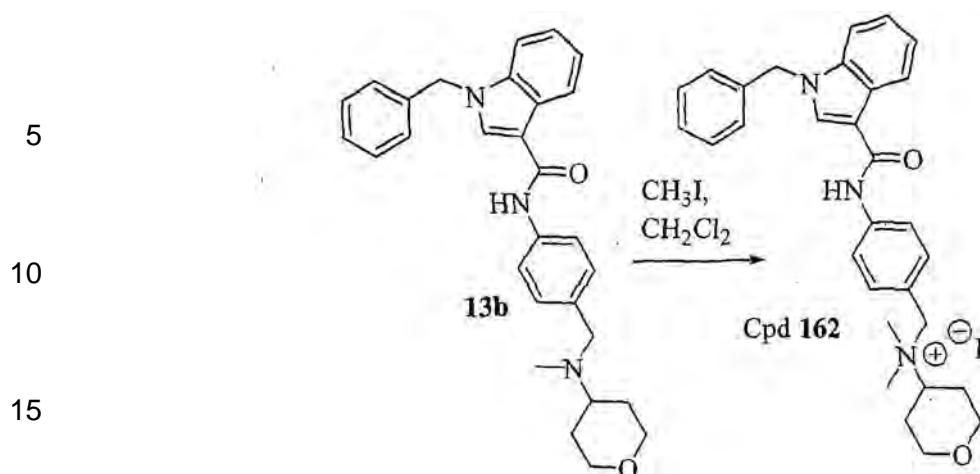
50

55

60

65

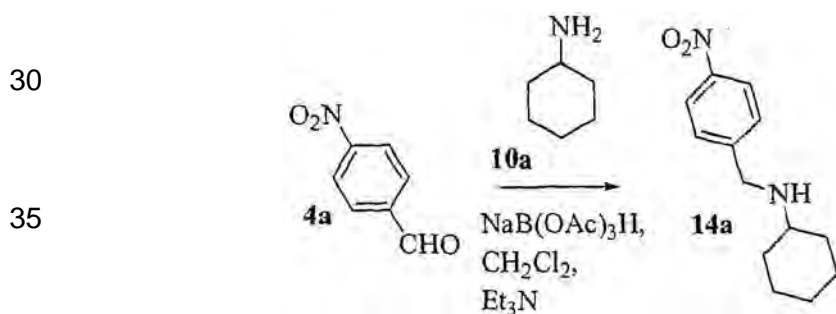
Se añadió EDCI (0,33 mmol, 0,07 g) en una porción a una suspensión de (4-amino-bencil)-metil-(tetrahidropiran-4-il)-amina Compuesto **1d** (0,25 mmol, 0,06 g), ácido 1-bencil-1H-indol-3-carboxílico Compuesto **13a** (0,22 mmol, 0,06 g) y HOBt (0,22 mmol, 0,03 g) en DMF (5,0 ml) a 0° C. La suspensión resultante se calentó a r.t. y después se añadió un cristal de DMAP y Et₃N (0,65 mmol, 0,1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. La suspensión naranja-amarilla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) seguido por solución al 5% de NaOH (10 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparatoria (15:1 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el Compuesto **13b** como un sólido amarillo claro (0,07 g, 71%). MS m/e 454 (M⁺H, 100%).



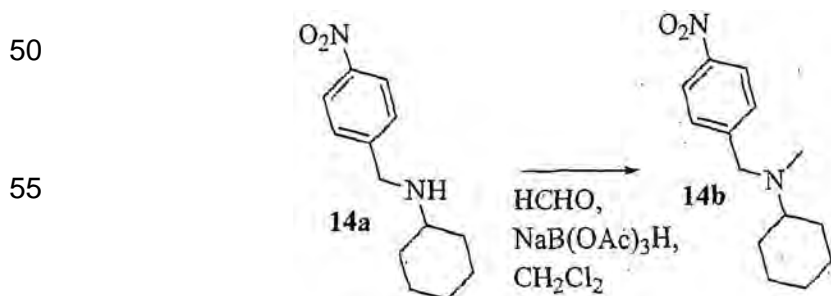
20 Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **13b** (0,08 mmol, 0,04 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a r.t. Se permitió que la mezcla reposase durante la noche y se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto **162** como un sólido amarillo (0,05 g, 84%). MS m/e 469 (M⁺H, 100%).

25 Ejemplo 14

Yoduro de {4-[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio (Cpd **164**)

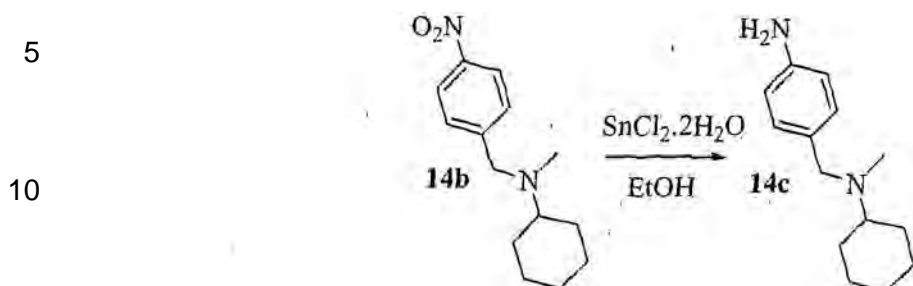


45 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,0 mmol, 2,33 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído Compuesto **4a** (10,0 mmol, 1,51 g), ciclohexilamina Compuesto **10a** (10,5 mmol, 1,2 ml) y ácido acético glacial (5 gotas) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se permitió que la suspensión resultante agitase a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 235, 100%). La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar ciclohexil-(4-nitro-bencil)-amina Compuesto **14a** (1,56 g, 67%) como un aceite amarillo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.



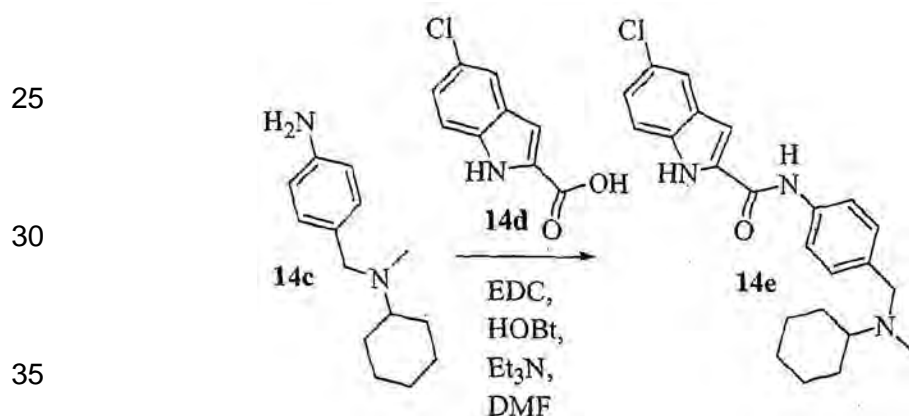
65 Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9,6 mmol, 0,8 ml) a una solución de Compuesto **14a** (3,41 mmol, 0,8 g) en CH₂Cl₂ seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (7,0 mmol, 1,5 g). Se permitió que la mezcla se agitase a r.t. durante 2 horas. La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo gomoso resultante se purificó por cromatografía

en columna (9:1 EtOAc/MeOH) para proporcionar ciclohexil-metil-(4-nitro-bencil)-amina Compuesto **14b** (0,8 g, 94%) como un aceite amarillo. MS m/e 249 (M⁺H, 100%).



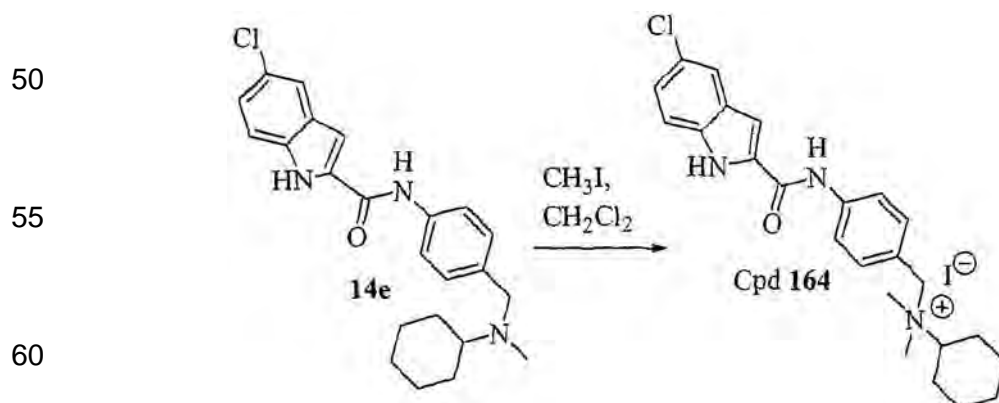
15 Se añadió SnCl₂·2H₂O (16,0 mmol, 3,6 g) a una solución de Compuesto **14b** (3,2 mmol, 0,8 g) en EtOH (40 ml) a r.t. La solución amarilla resultante se agitó durante la noche y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se basificó con solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener 4-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-fenilamina Compuesto **14c** (0,69 g, 98%) como un aceite amarillo espeso, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/e 219 (M⁺H, 100%).

20



40 Se añadió EDCI (0,33 mmol, 0,07 g) en una porción a una suspensión de Compuesto **14c** (0,25 mmol, 0,05 g), ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico Compuesto **14d** (0,22 mmol, 0,04 g) y HOBT (0,22 mmol, 0,03 g) en DMF (5,0 ml) a 0° C. La suspensión resultante se calentó a r.t. y después se añadió un cristal de DMAP y Et₃N (0,65 mmol, 0,1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. La suspensión naranja-amarilla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) seguido por solución al 5% de NaOH (10 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparatoria (15:1 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico {4-[(ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-amida Compuesto **14e** (0,06 g, 68%) como un sólido amarillo claro. MS m/e 396 (M⁺H, 100%).

45

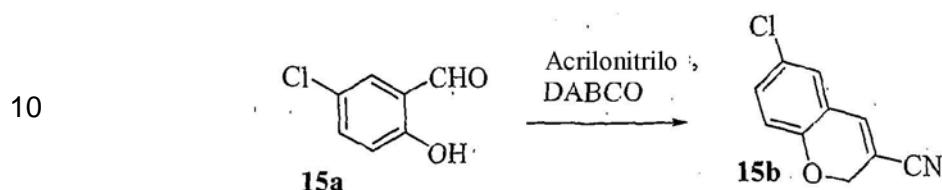


65 Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **14e** (0,08 mmol, 0,03 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a r.t. Se permitió que la mezcla reposase durante la noche y se observó un precipitado amarillo. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto **167** como un sólido amarillo (0,04 g, 72%).

MS m/e 410 (M⁺H, 100%).

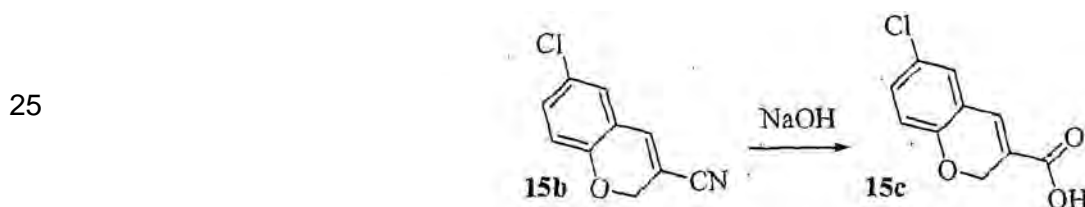
Ejemplo 15

5 Yoduro de (2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-{4-[(6-cloro-2H-cromeno-3-carbonol)-amino]-bencil}-dimetil-amonio (Cpd **110**)



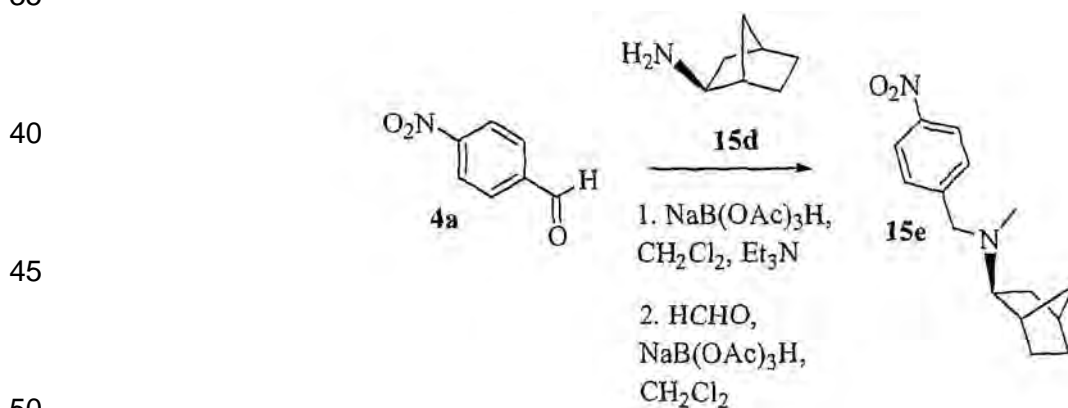
15 Se mezclaron juntos 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído Compuesto **15a** (10,0 mmol, 1,7 g), acrilonitrilo (50,0 mmol, 2,14 ml) y DABCO (2,33 mmol, 0,26 g) y se calentaron a reflujo durante la noche usando un baño de aceite. Después de que el matraz se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió Et₂O (100 ml) y la capa de Et₂O se lavó con una solución del 10% de NaOH seguido por IN HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener 6-cloro-2H-cromeno-3-carbonitrilo Compuesto **15b** como un sólido amarillo (1,42 g, 74%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (lo anterior se describió en Wise, L. et al. J. Med. Chem., 1988, 31, 688).

20



30 Se añadió THF (2 ml) y solución del 10% de NaOH (100 ml) a un matraz de fondo redondo que contenía Compuesto **15b** (7,43 mmol, 1,42 g). La solución se calentó a reflujo durante 4 horas. El matraz se sumergió en un baño de hielo y la solución se acidificó por la adición con cuidado de HCl concentrado. El sólido amarillo claro resultante se filtró y se secó en un horno de vacío para obtener ácido 6-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico Compuesto **15c** (1,02 g, 65%).

35



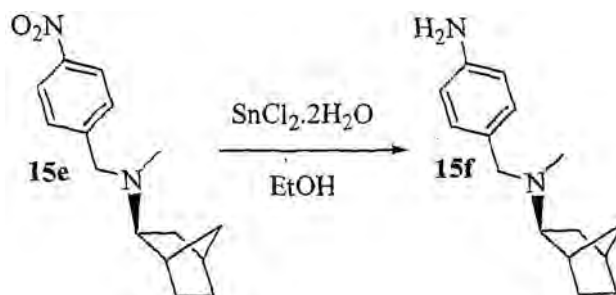
55 Se añadió triacetoxiborohidrato de sodio (3,5 mmol, 0,75 g) a una mezcla de 4-nitro-benzaldehído Compuesto **4a** (2,8 mmol, 0,42 g), (2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina Compuesto **15d** (3,0 mmol, 0,33 g) y ácido acético glacial (3 gotas en CH₂Cl₂ (40 ml). Se permitió que la suspensión resultante agitase a temperatura ambiente durante 12 horas. Una alícuota de la mezcla de la reacción mostró la formación del producto (MS m/e 247, 100%). Se añadió una solución acuosa de formaldehído (solución al 37%, 9,6 mmol, 0,8 ml) y se permitió que la mezcla agitase a r.t. durante 2 horas. La mezcla de la reacción se basificó con solución de 2N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para obtener (2S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-(4-nitro-bencil)-amina Compuesto **15e** (0,72 g, 98%) como un aceite naranja. MS m/e 261 (M⁺H, 100%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

60

65

5

10



15

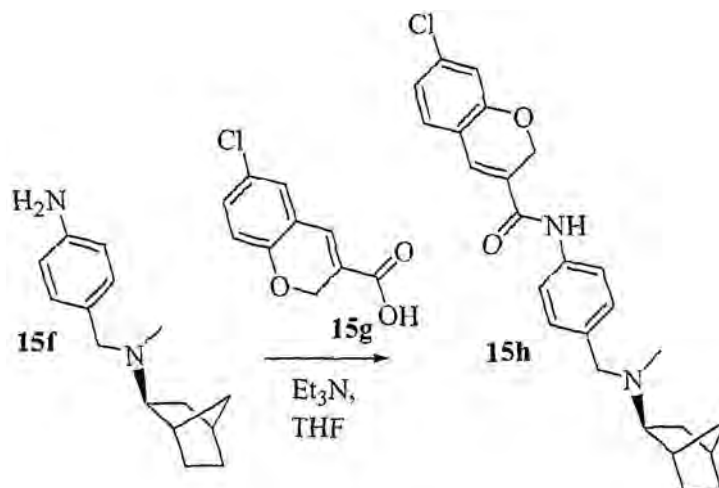
Se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10,4 mmol, 2,35 g) a una solución de Compuesto **15e** (2,76 mmol, 0,72 g) en EtOH (25 ml) a r.t. La solución amarilla resultante se agitó durante 2 días. El solvente al vacío y el residuo resultante se hizo básico usando una solución de 2N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener (2S)-4-amino-bencil)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-amina Compuesto **15f** (0,54 g, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo espeso. MS m/e 231 (M^+ , 100%),, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

20

25

30

35



40

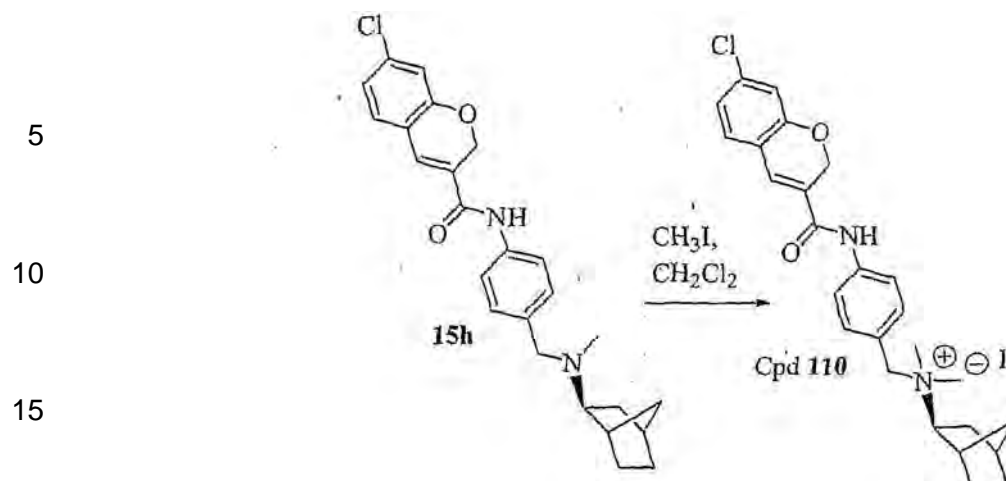
Se añadió EDCI (0,33 mmol, 0,07 g) en una porción a una suspensión de Compuesto **15f** (0,24 mmol, 0,06 g), ácido 6-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico Compuesto **15g** (0,22 mmol, 0,04 g) y HOBt (0,22 mmol, 0,03 g) en DMF (5,0 ml) a 0°C . La suspensión resultante se calentó a r.t. y después se añadió un cristal de DMAP y Et_3N (0,65 mmol, 0,1 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. La suspensión naranja-amarilla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) seguido por solución al 5% de NaOH (10 ml) y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por TLC preparatoria (15:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar ácido 6-cloro-2H-cromeno-3-carboxílico (2S)-{4-[(biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil-amino)-metil]-fenil;-amida Compuesto **15h** (0,06 g, 61%) como un sólido amarillo claro. MS m/e 423 (M^+ , 100%).

50

55

60

65



20 Se añadió yodometano (0,5 ml) a una solución de Compuesto **15h** (0,08 mmol, 0,03 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a r.t. Se permitió que la mezcla reposase durante la noche. Se observó un precipitado amarillo y el solvente se eliminó al vacío. El sólido amarillo resultante se lavó con Et₂O para obtener el Compuesto **110** (0,05 g, 96%) como un sólido amarillo. MS m/e 437 (M⁺H, 100%).

25 Usando el procedimiento del Ejemplo 15 y reactivos y materiales de partida conocidos apropiados, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

Cpd	Nombre	MS
30	95 Yoduro de {4-[(6-bromo-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	471
	96 Yoduro de {4-[(6-cloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	427
	97 Yoduro de {4-[(6-bromo-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	469
35	98 Yoduro de {4-[(6-cloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	425
	99 Yoduro de (4-[(6-bromo-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-metil)-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	485
	100 Yoduro de {4-[(5,7-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	461
40	101 Yoduro de ciclohexil-{4-[(5,7-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	459
	102 Yoduro de {4-[(6,8-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	461
45	103 Yoduro de dimetil-{4-[(6-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	104 Yoduro de {4-[(6-metoxi-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	423
50	105 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(6-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	405
	106 Yoduro de ciclohexil-{4-[(6-metoxi-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	421
	107 Yoduro de ciclohexil-{4-[(6,8-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	459
	108 Yoduro de (2R)-{4-[(6-cloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amonio	427
55	109 Yoduro de (2S)-{4-[(6-cloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amonio	427
	111 Yoduro de biciclo[2.2.]hept-2-il-{4-[(6,8-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	471
60	112 Yoduro de dimetil-{4-[(3-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	407
	113 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	405
65	114 Yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	439

ES 2 573 845 T3

Cpd	Nombre	MS
5	115 Yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	441
	116 Yoduro de ciclohexil-{4-[(7,8-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	459
	117 Yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-{4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	451
10	118 Yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-cicloheptil-dimetil-amonio	453
	119 Yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclopentil-dimetil-amonio	425
	120 Yoduro de {4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	443
15	121 Yoduro de (4-[(6-cloro-8-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-metil)-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	455
	122 Yoduro de {4-[(6,8-dicloro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	463
20	123 Yoduro de ciclohexil-{4-[(6-fluoro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	409
	124 Yoduro de ciclohexil-{4-[(5-fluoro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	409
	125 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(6-trifluorometil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	459
25	126 Yoduro de ciclohexil-{4-[(8-fluoro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	409
	127 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(7-metil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	405
	128 Yoduro de ciclohexil-{4-[(7-metoxi-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	421
30	129 Yoduro de {4-[(6-tert-butil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	447
	130 Yoduro de dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-{4-[(6-trifluorometil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	463
	131 Yoduro de {4-[(5-fluoro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	413
	132 Yoduro de {4-[(6-fluoro-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amonio	413
35	133 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(5-trifluorometil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	459
	134 Yoduro de ciclohexil-dimetil-{4-[(8-trifluorometil-2H-cromeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-amonio	459
	135 Yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	443
40	136 Yoduro de 1-{4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-1-metil-pirrolidinium	399
	137 Yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-ciclohexil-dimetil-amonio	441
	138 Yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amonio	459
45	139 Yoduro de 4-{4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-4-metil-morfolin-4-ium	415
	140 Yoduro de {4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-metil)-amonio	457
50	141 Yoduro de (4-[(3H-benzo[f]cromeno-2-carbonil)-amino]-metil)-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio	457

Ejemplo 16

55 Yoduro de {4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahidro-piran-4-il)-amonio (Cpd **167**)

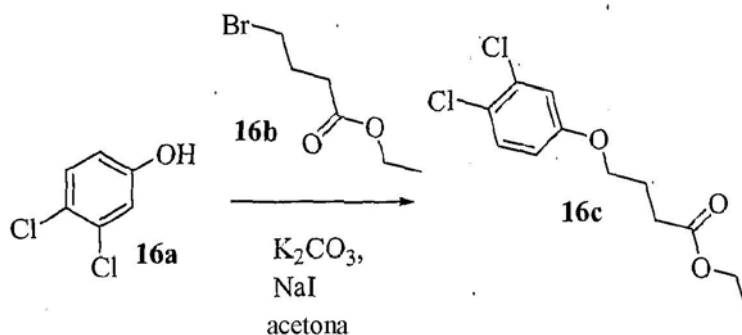
60

65

4

5

10



15

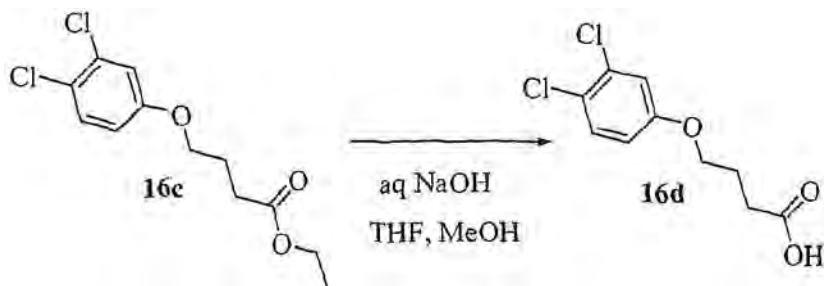
20

25

Se añadieron carbonato potásico /27,5 mmol, 3,75 g) y yoduro de sodio (0,3333 mmol, 0,0500 g) a una mezcla de la reacción de 3,4-dicloro-fenol Compuesto **16a** (30,25 mmol, 4,93 g) y éster etílico de ácido 4-bromo-butírico Compuesto **16b** (27,5 mmol, 5,36 g) en acetona (60 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis TLC (4:1 hexano:EtOAc) no mostró formación del producto. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y el análisis TLC (4:1 hexano:EtOAc) mostro trazas del material de partida Compuesto **16a**. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante la noche, después se basificó con solución de 1N NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar éster etílico de ácido 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-butírico Compuesto **16c** (6,9 g, 90,7%) como un aceite rosa claro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21-1.31 (q, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.45-2.53 (t, 2H), 3.95-4.02 (t, 2H), 4.10-4.20 (q, 2H), 6.71-6.78 (dd, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 7.28-7.31 (d, 1H).

30

35



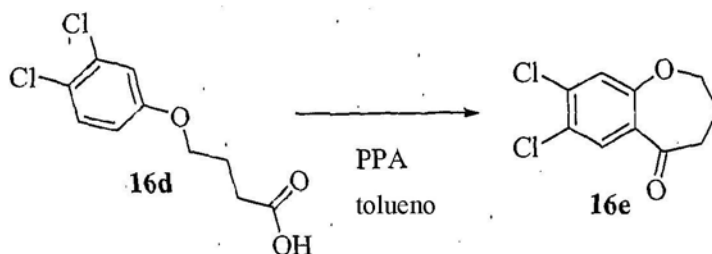
40

45

Una solución de 1N NaOH (20 ml) se añadió a una solución de Compuesto **16c** (7,22 mmol, 2,00 g) en THF (20 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El THF y MeOH se eliminaron al vacío y la solución acuosa restante se acidificó con 1N HCl. Se recogió un precipitado y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar ácido 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-butírico Compuesto **16d** (1,65 g, 92%) como un sólido blanco, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.05-2.18 (m, 2H), 2.52-2.60 (t, 2H), 3.95-4.05 (t, 2H), 6.70-6.79 (dd, 1H), 6.95-7.12 (d, 1H), 7.24-7.35 (t, 1H).

50

55

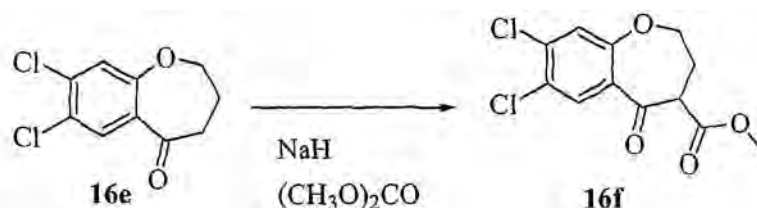


60

65

Se añadió ácido polifosfórico (10 equivalentes por peso, 51,2 g) a una solución de Compuesto **16d** (0,0206 mol, 5,12 g) en tolueno (51,5 ml). La mezcla se calentó a entre 95 y 100° C (temperatura del baño). Se permitió que la mezcla de la reacción enfriase a temperatura ambiente y se vertió en un cubilete de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con Et_2O . Los orgánicos se lavaron con agua y se secaron con $MgSO_4$. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío, produciendo un sólido marrón (3,7 g), que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2% de EtOAc/Hexano a 10% de EtOAc/Hexano) para producir 7,8-dicloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona Compuesto **16e** (1,52 g, 32%) como un sólido tostado. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18-2.28 (m, 2H), 2.84-2.95 (t, 2H), 4.21-4.32 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

5



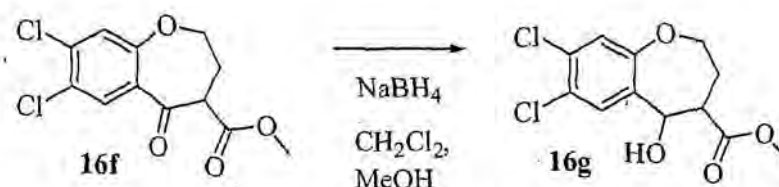
10

15

20

Se añadieron hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (7,754 mmol, 0,3102 g) y dimetilcarbonato (37,41 mmol, 3,15 ml) a un recipiente de reacción. El Compuesto **16e** (3,877 mmol, 1,0 g) se disolvió en dimetilcarbonato (2 ml) y se añadió gota a gota al recipiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El análisis TLC mostró una traza del material de partida Compuesto **16e** y se permitió que la mezcla de la reacción enfriase y agitase durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución de "N HCl (25 ml) a la mezcla, que se extrajo después con EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido marrón (1,27 g) que se recogió en Et₂O para proporcionar un precipitado tostado. El análisis TLC (30% de Et₂O/Hexano) mostró que el precipitado era puro (0,800 g). El resto del sólido marrón se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (30% de Et₂O/Hexano) para proporcionar éster metílico de ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepina-4-carboxílico Compuesto **16f** (0,231 g) como un sólido tostado. ¹H NMR del precipitado (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68-2.75 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.32-4.38 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).

25



30

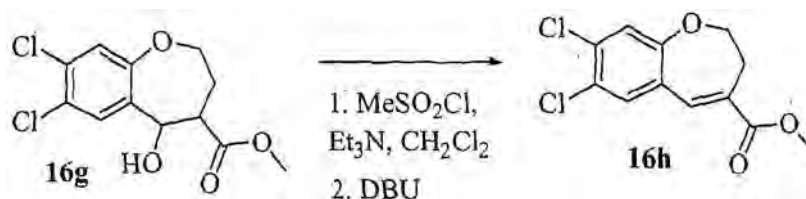
35

40

Se enfrió a -15° C con agitación una solución de Compuesto **16f** (1,713 mmol, 0,4951 g) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió MeOH (0,75 ml), seguido por borohidruro de sodio (2,213 mmol, 0,0837 g) en dos porciones. La mezcla de la reacción se agitó a -10° C durante 1 hora. El análisis TLC (30% de Et₂O/Hexano) de la mezcla de la reacción mostró la formación completa del producto, sin traza del material de partida. La mezcla de la reacción se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío produciendo éster metílico de ácido 7,8-dicloro-5-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepina-4-carboxílico Compuesto **16g** (0,488 g, 97,8%) como un aceite amarillo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.02-2.14 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.56 (s, 1H).

40

45



50

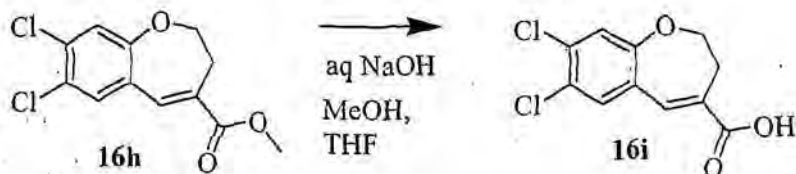
55

60

Se enfrió a 0° C con agitación una solución de Compuesto **16g** (1,676 mmol, 0,4880 g) en CH₂Cl₂ (8 ml). Se añadió trietilamina (5,018 mmol, 0,70 ml), seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (2,506 mmol, 0,19 ml). Se permitió que la mezcla de la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis TLC (30% de Et₂O/Hexano) mostró la formación de producto sin traza de material de partida. La mezcla se enfrió a 0° C y se añadió gota a gota DBU (6,052 mmol, 0,90 ml). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se lavó una alícuota de la mezcla de la reacción con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El análisis NMR mostró la formación completa del producto. El resto de la mezcla se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar éster metílico de ácido 7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carboxílico Compuesto **16h** (0,408 g, 86,1%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.95-3.00 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22-4.28 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

65

5



10

Se agitó una solución de Compuesto **16h** (1,494 mmol, 0,408 g), THF (20 ml), MeOH (10 ml) y una solución de 1N NaOH (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl concentrado hasta que se formó un precipitado blanquecino. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar ácido 7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carboxílico Compuesto **16i** (0,373 g, 96,4%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.90-3.02 (t, 2H), 4.25-4.31 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

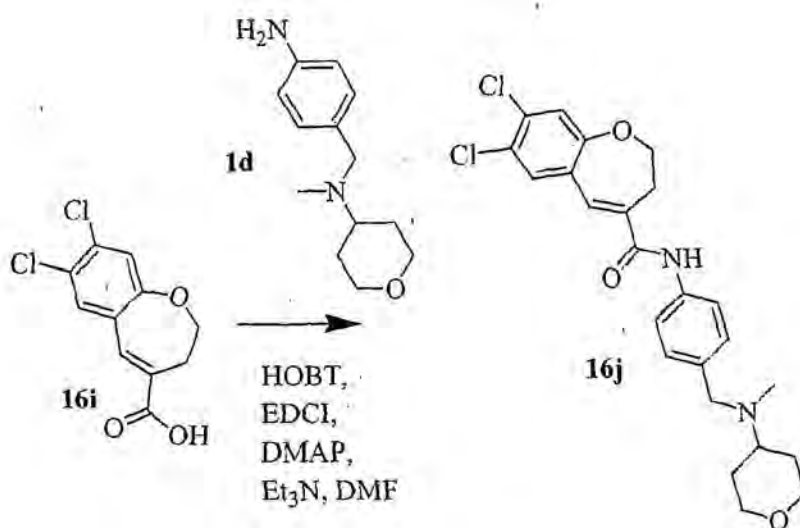
15

20

25

30

35



40

45

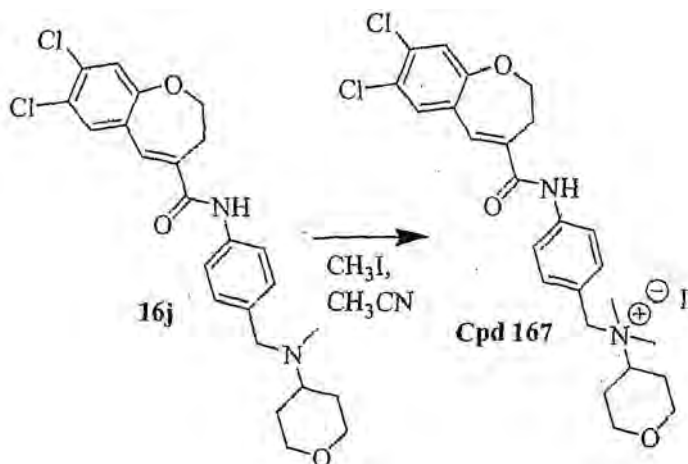
50

55

60

65

Se añadió EDCI (0,3293 mmol, 0,0631 g) en una porción a una solución de Compuesto **16i** (0,2138 mmol, 0,0554 g), (4-amino-bencil)-metil-(tetrahydro-piran-4-il)-amina Compuesto **1d** (T10) (0,2459 mmol, 0,0541 g) y HOBT (0,2138 mmol, 0,0289 g) en DMF (6 ml) a 0° C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió una cantidad catalítica de DMAP y trietilamina (0,6414 mmol, 0,09 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua, solución de 1N NaOH y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El agente secante se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por placa preparatoria de TLC (9:1 EtOAc: MeOH) para proporcionar ácido 7,8-dicloro-2,3-dihidrobenzo[b]oxepina-4-carboxílico (4-[[metil-(tetrahydro-piran-4-il)-amino]-metil]-fenil)-amida Compuesto **16j** (0,040 g, 41%) como un sólido amarillo. MS m/e 461 (M⁺H, 90%), (M+Na, 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.80 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.28-7.38 (t, 3H), 7.50-7.55 (d, 2H).



5 Se añadió yodometano (0,0161 mol, 1,0 ml) a una solución de Compuesto **16j** (0,0433 mmol, 0,020 g) en acetonitrilo (2 ml), acetona (2 gotas) y diclorometano (2 gotas) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el sólido naranja resultante se lavó con Et₂O y se secó al vacío durante 12 horas para proporcionar el Compuesto **167** (0,0123 g, 78,5%). MS m/e 475 (M⁺H, 100%); MS m/e 477 (M⁺H, 75%).

10 Usando el procedimiento del Ejemplo 16 y reactivos y materiales de partida apropiados conocidos, se pueden preparar otros compuestos incluyendo, (MS: datos de Espectrometría de masas como MS m/e M⁺H):

Cpd	Nombre	MS
142	Yoduro de (4-[[3-bromo-8,9-dihidro-7H-benzocicloheptene-6-carbonil]-amino]-metil-bencil)-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	497
15 143	Yoduro de {4-[(3-bromo-8,9-dihidro-7H-benzocicloheptene-6-carbonil)-amino]-bencil} -dimetil-(tetrahydro- piran-4-il)-amonio	483
144	Yoduro de {4-[(3-bromo-8,9-dihidro-7H-benzocicloheptene-6-carbonil)-amino]-bencil} -ciclohexil-dimetil- amonio	481
20 145	Yoduro de 1-{4-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepteno-6-carbonil)-amino]-bencil}-1-metil-pirrolidinio	361
146	Yoduro de ciclohexil-{4-[(8,9-dihidro-7H-benzocicloheptene-6-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	403
25 147	Yoduro de 4-[(8,9-dihidro-7H-benzociclohepteno-6-carbonil)-amino]-bencil)-dimetil-(tetrahydro-piran-4- il)-amonio	405
148	Yoduro de (4-[[8,9-dihidro-7H-benzociclohepteno-6-carbonil)-amino]-metil)-bencil)-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	419
30 168	Yoduro de ciclohexil-{4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil- amonio	473
169	Yoduro de biciclo[2.2.1]hept-2-il-{4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-amonio	485
35 170	Yoduro de (4-[[7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carbonil)-amino]-metil)-bencil)-dimetil-(tetrahydro-piran-4-il)-amonio	489
171	Yoduro de {4-[(7,8-dicloro-2,3-dihidro-benzo[b]oxepina-4-carbonil)-amino]-bencil}-dimetil-(tetrahydro- tiofen-3-il)-amonio	477

40 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos de la invención se sometieron a varias pruebas biológicas representativas. Los resultados de estas pruebas se pretende que ilustren la invención de una manera no limitativa.

45 Ejemplo 17

Ensayo de Enlace del Receptor de MCP-1 en Células THP-1

50 Se obtuvieron células THP-1 de American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 suplementado con un 10% de suero fetal bovino en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada a 37° C. La densidad celular se mantuvo entre 0,5 x 10⁶ células/ml.

55 Las células THP-1 se incubaron con 0,5 nM de MCP-1 ¹²⁵I etiquetado (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, MA) en presencia de concentraciones variables de o MCP-1 sin etiquetar (R & D Systems, Minneapolis, MN) o compuesto de prueba durante 2 horas a 30° C en una placa de 96 pocillos. Las células se recolectaron después en una placa de filtro, se secaron y se añadieron 20 µl de Microscint 20 a cada pocillo. Las placas se contaron en un TopCount NXT, Microplate Scintillation & Luminescence Counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, MA). Los valores en blanco (tampón solamente) se restaron de todos los valores y los valores tratados con fármaco se compararon con los valores tratados con vehículo. Se usó 1 µM de MCP-1 frío para el enlace no específico.

60 La Tabla 1 enumera los valores de IC₅₀ para la inhibición del enlace de MCP-1 con CCR2 obtenidos de los compuestos de prueba de la invención.

65 La Tabla 2 enumera los valores de inhibición obtenidos para los compuestos de prueba para el enlace de MCP-1 con CCR2. Los valores de inhibición (%) se obtuvieron a una concentración de prueba de 25 µM, a menos

que se indique lo contrario.

Tabla1

	Enlace de Ligando Medio(IC ₅₀ μM)			
	Cpd	IC ₅₀ (μM)	Cpd	IC ₅₀ (μM)
5	1	2.3	93	0.9
	2	5.5	94	1.3
10	3	4.3	95	0.18
	4	3.1	96	0.11
	5	8.3	97	0.45
	6	5	98	0.27
15	7	6.3	100	0.52
	10	6.6	101	1.1
	11	3.1	102	0.19
20	14	0.06	103	0.82
	15	2	104	1.9
	16	0.85	105	0.32
25	17	0.005; 0.01; 0.009	106	1.1
	18	1.8	107	0.17
	19	0.005	108	3.1
	20	0.16	109	5.3
30	21	0.15	110	0.32
	22	1.6	111	2
	23	0.9	112	0.15
35	24	0.29; 0.19	113	0.53
	26	0.28	114	0.06
	27	0.75	115	0.05
40	28	0.46	116	0.6
	29	0.33	117	0.12
	30	4.2	118	0.2
45	31	11.4	119	0.1
	32	3.4	120	0.03
	33	0.4	122	0.58
	34	2.4	126	0.91
50	35	0.4	127	0.08
	37	10.2	128	0.6
	38	5	129	0.15
55	39	6.4	130	0.3
	40	1.6	131	0.33
	42	5.7	132	0.13
60	43	0.34	133	3.3
	44	14.6	134	0.47
	45	0.26	135	0.91
	46	1.3	136	4.6
65	47	3.7	137	0.08

ES 2 573 845 T3

	Cpd	IC ₅₀ (μM)	Cpd	IC ₅₀ (μM)
5	48	8.4	138	2.4
	49	11.9	139	9.8
	50	2.6	140	1
	51	2.7	143	0.007
10	52	2.6	144	0.33
	53	3.2	146	0.71
	55	5.4	147	1.2
	56	11.8	151	0.26
15	57	13.3	152	1.6
	59	10	153	2.1
	61	2.7	154	4.6
	63	3.5	155	0.49
20	66	1.7	156	0.18
	67	2.5	157	0.69
	68	1.5	158	0.4
	69	6.4	159	0.19
25	70	0.11	160	0.29
	71	0.17; 0.32	162	1.6
	72	0.58	163	0.62
	73	0.44	164	0.2
30	74	1.5	165	3.3
	75	0.02	166	0.11
	76	0.16	167	0.24
	78	13.4	168	1
35	79	0.31	169	0.24
	80	0.03	171	0.56
	81	3	173	8.1
	82	0.05	175	1.5
40	83	1.2	176	0.26
	84	3.2	177	0.17
	85	5.2	178	8.8
	86	6		
50	87	3.8		
	88	0.87		
	90	0.22		
	91	4.1		
55				
60				
65				

Tabla 2

	% de Inhibición de Enlace del Ligando			
	Cpd	% de inhibición	Cpd	% de inhibición
5	8	34	99	34
10	9	65	121	37
	12	38	123	100
	13	29	124	100
	25	15	125	100
15	36	49	141	-21
	41	87	142	-18
	58	53	145	36
	60	20	148	7
20	62	9	149	58
	64	63	150	27
	65	61	161	33
	77	53	170	36
25	89	29	172	17
	92	54	174	52

Ejemplo 1830 *Quimiotaxis Inducida por MCP-1 en Células THP-1*

La quimiotaxis inducida por MCP-1 se realizó en una cámara de quimiotaxis de 24 pocillos. Se añadió MCP-1 (0,01 µg/ml) a la cámara inferior y se añadieron 100 µl de células THP-1 (1×10^7 células/ml) a la cámara superior. Se añadieron concentraciones variables de compuesto de prueba a las cámaras superior e inferior. Se permitió que las células soportaran quimiotaxis durante 3 horas a 37° C y 5% de CO₂. Un alícuota de las células que había migrado a la cámara inferior se tomó y se contó después se comparo con el vehículo.

Los compuestos de prueba de la invención inhibieron la quimiotaxis inducida por MCP-1 con valores de IC₅₀ de alrededor de 10 µM a alrededor de 1 nM.

40 Ejemplo 19*Movilización de Calcio Inducida por MCP-1 en Células THP-1*

Se colocaron en placas células THP-1 a una densidad de 8×10^5 células/ml (100 µl/pocillo) en placas de 96 pocillos negras, de fondo claro recubiertas con poli-D lisina. Las células se cargaron con 5µM de fluo-3 durante 45 minutos. El fluo-3 se lavó y las células se incubaron con concentraciones variables de compuesto de prueba durante 15 minutos. El cambio en [Ca²⁺] tras la adición de 0,2 µM de MCP-1 se determina usando FLIPR y se compara con el vehículo.

Los compuestos de prueba de la invención inhibieron la afluencia de iones de Ca²⁺ inducido por MCP-1 con valores de IC₅₀ de alrededor de 10 µM a alrededor de 1 nM.

55 Ejemplo 20*Inhibición de uveítis en ratones*

Se uso el modelo de ratones de uveítis inducida por lipopolisacáridos (endotoxina bacteriana LPS) para probar un compuesto de la invención para la inhibición de inflamación inducida por MCP-1 en el anterior del ojo (Tuailon N, Shen de F, Berger RB, Lu B, Rollins BJ and Chan CC, MCP-1 expression in endotoxin-induced uveitis, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Mayo del 2002, 43(5): 1493-8).

Después de la inyección intraocular directamente en la cámara anterior del ojo con LPS, se encuentra una cantidad medible de MCP-1 en el humor acuoso del ojo en el plazo de unas pocas horas. El grado de inflamación se cuantifica contando el número de leucocitos dentro del humor acuoso de la cámara anterior (incluyendo recuento

diferencial), determinando la concentración de proteínas en el humor acuoso y confirmando la inhibición de la inflamación por examen histológico.

Procedimiento

5 Se disolvió un compuesto de prueba en solución salina (5 mg/ml), y se aplicaron 10 µl (50 µg) tópicamente al ojo inyectado al de 0, 4 y 8 horas en relación con la inyección de LPS. El grupo de control se trató tópicamente con un vehículo salino (no compuesto de prueba). Una hora después de la última dosis del compuesto (es decir, 9
10 horas después de la inyección), los ratones se sacrificaron y se midieron los recuentos de células mononucleares, neutrófilos y leucocitos y la concentración de proteínas dentro del ojo.

Resultados

15 En dos pruebas, el compuesto inhibió la infiltración de leucocitos en un 66% ($\pm 1\%$). La acumulación de proteína se inhibió en un 52% ($\pm 14\%$). El recuento diferencial de células indicó que la afluencia de neutrófilos en el ojo se inhibió en un 67% mientras que la afluencia de células mononucleares se inhibió en un 40%. El examen histológico confirmó la inhibición de afluencia celular.

20 En base a los datos de enlace para la inhibición de la inflamación inducida por MCP-1 y los datos para la inhibición de uveítis anterior inducida por MCP-1, una dosis efectiva por día para un compuesto de la invención para el tratamiento de la uveítis anterior está en un intervalo de alrededor de 50 µg a alrededor de 0,5 ng. Una realización de una dosis efectiva para un compuesto de la invención para el tratamiento de uveítis anterior es de alrededor de 5µg a alrededor de 0,5 ng. Otra realización de una dosis efectiva para dicho tratamiento es de alrededor de 1 µg a
25 alrededor de 1ng. Otra realización de una dosis efectiva es de alrededor de 0,5 µg a alrededor de 1 ng. Una realización de una dosis efectiva es también de alrededor de 0,1 µg a alrededor de 1 ng.

Ejemplo 21

Inhibición de Asma Inducida por Ovoalbúmina (Ova) en Ratones

30 Los compuestos de prueba de la presente invención estuvieron activos en dos modelos diferentes de asma inducida por ovoalbúmina (OVA) en ratones.

Modelo Dependiente de Mastocitos

35 Los ratones se sensibilizaron por inyección i.p. con OVA en solución salina (10 µg) en días alternos (Día 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12). Los grupos de ratones fueron cada uno desafiados por inyección intranasal de OVA (Día 40, 43, 46). Se administró el Compuesto 17 por inyección i.p. (30 mg/kg) en días consecutivos (Día 42, 43, 44, 45, 46). En comparación con el vehículo, la afluencia de leucocitos se inhibió en un 95% y en un 55% (en dos ensayos
40 separados). La afluencia de LTC₄ se inhibió en un 90% y la afluencia de IL-4 se inhibió en un 85%.

Modelo Independiente de Mastocitos

45 Los ratones se sensibilizaron por inyección i.p. de OVA emulsificada en alumbre (Día 0, 5, 14, 21). Los grupos de ratones fueron desafiados cada uno por inyección intranasal de OVA (Día 22-35, 38). Los ratones del grupo de control recibieron un volumen igual de vehículo por inyección intranasal. Los síntomas nasales (número de estornudos y episodios de frotar la nariz con las patas delanteras) se contaron durante el periodo de 5 minutos después de la última inyección intranasal (Día 38).

Efecto Profiláctico

50 Se administró el Compuesto 17 (en PBS) por inyección intranasal (10 y 30 µg/fosa nasal) a ambas fosas nasales dos veces al día 1 hora y 6 horas antes del desafío intranasal (Días 22-35), una vez por día antes del desafío intranasal (Días 36, 37) después 1 hora y 6 horas antes del desafío intranasal (Día 38). Se usó el
55 antagonista del receptor de histamina Astelin® como un control positivo.

En comparación al vehículo, el Compuesto 17 inhibió de manera dependiente de la dosis los síntomas nasales en un 64/57% (estornudos/frotamiento) y en 82/71% (estornudos/frotamiento), respectivamente. En comparación con el vehículo, el control positivo inhibió los síntomas nasales en un 51/89% (estornudos/frotamiento).

Efecto terapéutico

60 La dosificación del Compuesto 17 se retrasó hasta que habían aparecido los síntomas de la rinitis (Día 29). El Compuesto 17 (en PBS) fue después administrado por inyección intranasal (10 µg/fosa nasal) a ambas fosas
65 nasales cuatro veces al día antes del desafío intranasal (Días 29-38). Se usaron el antihistamínico Pirilamina y el

agente estabilizador de mastocitos Ketotifen como controles positivos.

5 En comparación con el vehículo, el Compuesto 17 inhibió los síntomas nasales en un 0/42% (estornudos/frotamiento). En comparación con el vehículo, la Piralamina y el Ketotifen inhibieron los síntomas nasales en un 60/85% (estornudos/frotamiento) y en un 50/81% (estornudos/frotamiento), respectivamente.

10 Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones usuales como quedan comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

15

20

25

30

35

40

45

50

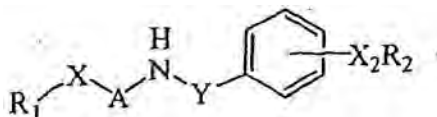
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I)



y formas farmacéuticamente aceptables de la misma en el que

A es carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo;
X es un enlace o $-\text{CH}=\text{CH}-$;
 R_1 se selecciona de

- (1). arilo opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno; o
- (2). cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
Y es un enlace o $-\text{CH}_2-$;
 X_2 es $-(\text{CH}_2)_m-$ en donde m es 1 ó 2;
 R_2 es $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)\text{-ZR}_3$;
Z es $-(\text{CH}_2)_p-$ en donde p es =, 1 ó 2;
 R_3 se selecciona de

- (1). arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno;
- (2). cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno; o
- (3). heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno; en donde, cuando el heterociclilo está unido a través de un miembro del anillo del átomo de carbono y un miembro del anillo del heteroátomo está adyacente a dicho átomo de carbono, entonces p es 1 ó 2;

y R_5 son cada uno individualmente alquilo inferior o alqueno inferior;
alternativamente R_4 y R_5 se combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales conteniendo opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o sulfuro, en donde el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con uno o más de alquilo inferior o alqueno inferior para formar una sal cuaternaria, y en donde $-\text{ZR}_3$ está ausente y el anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, arilo, arilo halógeno-sustituido, alcoxicarbonilo, ciano o halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es carbonilo, X es un enlace; R_1 se selecciona de arilo sustituido por uno o más de alquilo inferior o halógeno, o cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno; Y es un enlace; X_2 es $-\text{CH}_2-$; R_2 es $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)\text{-R}_3$; R_3 se selecciona de cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ o heterociclilo y R_4 y R_5 son cada uno individualmente alquilo inferior.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es carbonilo, X es un enlace; R_1 es arilo opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, Y es un enlace; X_2 es $-\text{CH}_2-$; R_2 es $-\text{N}^+(\text{R}_4\text{R}_5)\text{-R}_3$; R_3 es heterociclilo y R_4 y R_5 son cada uno individualmente alquilo inferior.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es carbonilo

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 se selecciona de

- (1). arilo opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, ciano o halógeno; o
- (2). cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$, alcoxi inferior, ciano o halógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 0.

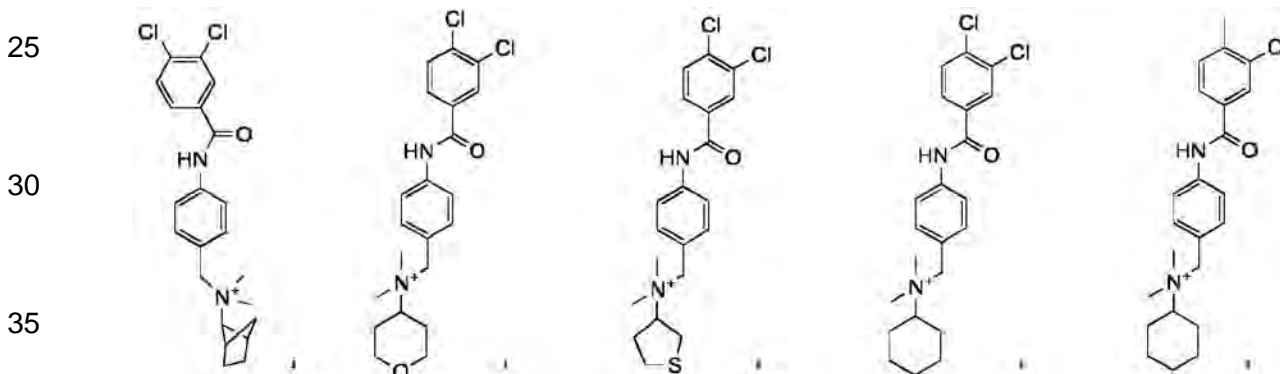
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0 ó 1.

5 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es cicloalquilo C₅-C₁₅ o heterociclilo; en el que cuando el heterociclilo está unido a través de un miembro del anillo del átomo de carbono y un miembro del anillo del heteroátomo es adyacente a dicho átomo de carbono, entonces p es 1.

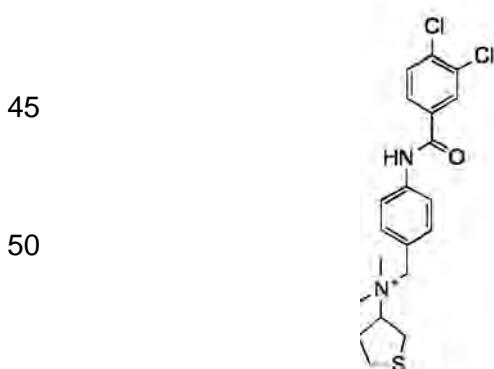
10 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ y R₅ combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales conteniendo opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o sulfuro, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en el que -ZR₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo inferior, -(CH₂)_n-CF₃, alcoxi inferior, ciano o halógeno.

15 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ y R₅ combinan con el átomo de nitrógeno de la Fórmula (I) para formar un anillo de heterociclilo de 5 a 9 átomos del anillo totales conteniendo opcionalmente uno de un átomo del anillo de oxígeno o sulfuro, en el que el átomo de nitrógeno del anillo de heterociclilo está sustituido con alquilo inferior para formar una sal cuaternaria, y en el que -ZR₃ está ausente y el anillo de heterociclilo está opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con alcoxi inferior.

20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y formas de sales farmacéuticamente aceptables del mismo seleccionado de



y



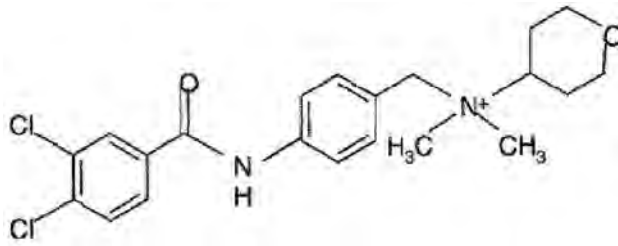
60 12. Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

65 13. La composición de la reivindicación 12 seleccionada de una composición aplicada tópicamente, una composición aplicada intranasalmente o una composición aplicada ocularmente.

14. Un proceso para preparar la composición de la reivindicación 12 que comprende el paso de mezclar dicho compuesto con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 **15.** Un compuesto de la reivindicación 1, o composición o medicamento del mismo, para su uso en prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad mediada por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello, en donde dicha prevención, tratamiento o mejora comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo.
- 16.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que la cantidad efectiva es de alrededor de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 300 mg/kg/día.
- 10 **17.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad está asociado con expresión de MCP-1 elevada o sobreexpresión de MCP-1, o es una condición inflamatoria que acompaña a los síndromes, trastornos o enfermedades asociados con la expresión de MCP-1 elevada o la sobreexpresión de MCP-1.
- 15 **18.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que el síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona de trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilococia invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de encías, miocardiopatías diastólicas, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angioestenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin, y carcinomas de vejiga, mama, cervix, colon, pulmón, próstata, o estómago.
- 20 **19.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que el uso comprende además prevenir, tratar o mejorar trastornos oftálmicos, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico, enfermedades periodontales mediadas por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello, en donde dicha prevención, tratamiento o mejora comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo.
- 25 **20.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 19, en el que el trastorno oftálmico se selecciona de uveítis o conjuntivitis alérgica y la enfermedad periodontal se selecciona de periodontitis, gingivitis o enfermedad de las encías.
- 21.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 20, en el que la uveítis se selecciona de uveítis aguda, recurrente o crónica.
- 30 **22.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 20, en el que la uveítis se selecciona de uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis.
- 35 **23.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que el uso comprende además prevenir, tratar o mejorar uveítis aguda, uveítis recurrente, uveítis crónica, conjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, asma, asma alérgico, periodonitis, gingivitis o enfermedad de las encías medidas por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello, en donde dicha prevención, tratamiento o mejora comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de dicho compuesto o composición o medicamento del mismo.
- 40 **24.** El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que el uso comprende además prevenir, tratar o mejorar síndromes, trastornos o enfermedades inflamatorias mediadas por CCR2 en un sujeto con necesidad de ello, en donde dicha prevención, tratamiento o mejora comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de dicho compuesto o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, agentes anti-infecciosos o agentes inmunosupresores.
- 45 **25.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el heterociclilo es indolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, 2,3-dihidro benzo[b] oxepinilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o piperazinilo.
- 50 **26.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la Fórmula (I) es:
- 55
- 60
- 65

5



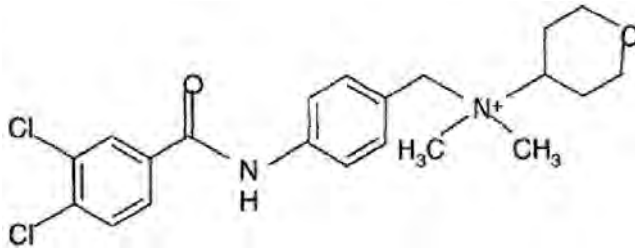
10

27. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15 en el que el síndrome, trastorno o enfermedad mediada por CCR2 es rinitis alérgica, uveítis, asma, periodontitis o gingivitis.

15

28. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 15 en el que la Fórmula (I) es

20



25

29. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 28 en el que el síndrome, enfermedad o trastorno es periodontitis o gingivitis.

30

35

40

45

50

55

60

65